NÖROLOG OLMAYANLAR İÇİN NÖROLOJİ:
DOĞRULAR / YANLIŞLAR

İÇİNDEKİLER

İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALIKTA PRİMER KORUNMA • 5

Toğrul Manizade, Derya Uudüz, Baki Göksan, Birsen İnce

AKUT BAŞAĞRILARINA YAKLAŞIM • 19

Derya Uludüz, Sabahattin Saip, Baki Göksan, Aksel Siva

AKUT KAS GÜÇSÜZLÜĞÜ İLE GELEN HASTAYA YAKLAŞIM • 39

Şakir Delil, Nurten Uzun

PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNİ ETKİLEYEN SİSTEMİK HASTALIKLAR • 51

Şakir Delil, Meral E. Kızıltan

MYASTENİ GRAVİS HASTALIĞI • 59

Şakir Delil, Feray Karaali Savrun

GENEL TIP PRATİĞİNDE PARKİNSON HASTALIĞI • 63

Hülya Apaydın, Ayşegül Gündüz

UYKU BOZUKLUKLARINA GENEL YAKLAŞIM • 75

Gülçin Benbir, Derya Karadeniz

EPİLEPSİDE AYIRICI TANI VE TEDAVİ • 95

Uğur Uygunoğlu, Naz Yeni, Çiğdem Özkara

MULTİPL SKLEROZ VE MERAK EDİLENLER • 129

Uğur Uygunoğlu, Sabahattin Saip, Ayşe Altıntaş, Aksel Siva

İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALIKTA PRİMER KORUNMA

Toğrul Manizade, Derya Uudüz, Baki Göksan, Birsen İnce

İnme tüm dünyada ölüm nedenleri arasında kanser ve kalp hastalıklarından sonra üçüncü, sakatlık açısından birinci sırada yer alan önemli bir sağlık sorunudur. İnmenin yıllık sıklığı 100-200/100.000 kadardır ve bu olguların yaklaşık %15-30'u sakat kalmaktadır (1). Yüksek sakatlık oranı nedeniyle inme olgularının topluma maliyeti, aile ve bakıcı yükü fazladır. İnmelerin %70'i ilk ataktır ve %75-85 gibi önemli bir kısmı iskemik inmedir. Bu nedenle, inme için değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi ve önlenmesi ile primer korunma inme riskinin azaltılmasında önem arz etmektedir.

İskemik inme olgularında değiştirilebilir risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Primer korunmanın amacı asemptomatik olgularda inme riskini azaltmaktır. İnme riskinin azaltılmasında kontrol altına alınması önerilen durumlar ve yaşam değişiklikleri aşağıda sıralanmıştır (Tablo2).

Tablo 1. Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri

Faktör	% Prevalans	RR	Tedavi sonrası risk azalımı
Kardiyovasküler hastalıklar Koroner kalp hastalıkları Erkek Kadın Kalp yetmezliği Erkek Kadın Periferik arter hastalığı	 8.4 5.6 2.6 2.1 4.9	1.73 (1.68–1.78) 1.55 (1.17–2.07)	İlk inme için geçerli risk faktörleri ile örtüşmektedir
Hipertansiyon 50 yaş 60 yaş 70 yaş 80 yaş 90 yaş	 20 30 40 55 60	 4.0 3.0 2.0 1.4 1.0	%38
Sigara kullanımı	25	1.8	İlk yıl içinde %50; 5 yıl sonra bazal riske iniş
Diyabet	7.3	1.8 -6	Hipertansif diyabetik hastalarda kan basıncı kontrolü ile inme riskinin azaltılması. Sıkı glisemik kontrolün inme riskini azalttığı gösterilmemiştir; fakat diğer komplikasyonların azaldığı görülmüştür. Statinler ile inme riskinde azalma
Asemptomatik karotis stenozu	2–8	2.0	Endarterektomi ile ≈50% azalıma. Diğer tanımlanabilir vasküler risk faktörlerine agresif yaklaşım.
Atriyal fibrilasyon (nonvalvüler) 50-59 y 60-69 y 70-79 y 80-89 y	 0.5 1.8 4.8 8.8	 4.0 2.6 3.3 4.5	-Etkili doz varfarin ile kontrol karşılaştırılması: %62; 6 çalışma, 2900 hasta. -Aspirin ile plasebo karşılaştırılması: %22; 6 çalışma, 3119 hasta.
Dislipidemi Yüksek total kolesterol Düşük HDL kolesterolü	 25	 < 55 y kadınlar ve erkekler için 2.0	Koroner kalp hastalığı, hipertansiyon veya diyabeti olan yüksek riskli hastalarda statin tedavisi ile %27-%32; düşük doza göre yüksek doz statin tedavisinde %25 risk azalması
Diyet Na alımı >2300 mg K alımı <4700 mg	 75-90 90-99	 bilinmiyor bilinmiyor	-Not: Gözlemsel araştırmalar sistolik kan basıncında 3 mmHg'lık azalma inme mortalitesinde %8'lik düşüş göstermiştir. Bazal alımla karşılaştırıldığında Na alımında kısıtlama ve K alımında artış ile sistolik kan basıncında 3 mmHg'yı geçen azalma görülebilir.
Obezite	17.9	1.75–2.37	Bilinmiyor
Fiziksel aktivite			Bilinmiyor
Alkol bağımlılığı ≥5 içki/gün	 5-7	 1.6	Bilinmiyor
Hiperhomosisteinemi 40-59 y Erkek Kadın ≥60 y Erkek Kadın	 29 21 43 47	 1.3-2.3	Bilinmiyor
Uykuda solunum bozuklukları Erkek Kadın	 4 2	 %1.2	Bilinmiyor

Tablo 2. Risk faktörlerinde tedavi yaklaşımları

Faktör	Hedef	Öneriler
Sigara kullanımı	Kullanımı sonlandırmak Çevresel maruziyetten kaçınmak	Aileyi ve hastayı sigarayı bırakma konusunda kuvvetle cesaretlendirmek. Danışmanlık, nikotin replasmanı ve uygun tedavi programları hakkında bilgilendirmek
Diyabet	Sıkı glisemik kontrol Hipertansiyon tedavisi Statin önerisi	Diyet, oral antidiyabetik ve insülinle glisemik kontrol sağlamak.
Asemptomatik karotis stenozu	...	Endarterektomi, darlığı ≥%50 ve <%100 olan, seçilmiş bir grup hastada <%3 cerrahi mortalite/morbidite risk ile önerilebilir. Hasta seçiminde komorbid durumlar, beklenen yaşam süresi, hastanın tercihi ve diğer bireysel faktörler dikkatle değerlendirilmelidir. Asemptomatik stenozlu hastalar inmenin diğer tedavi edilebilir nedenleri açısından tamamen değerlendirilmiş olmalıdır.
Fiziksel aktivite	Günlük ≥30 dakika orta yoğunlukta egzersiz	Orta yoğunlukta egzersiz için teşvik etmek (örn. Tempolu yürüyüş, joging, bisiklete binmek ve diğer aerobik aktiviteler) Yüksek riskli hastalarda (örn kalp hastalığı) medikal denetlenmiş programlarla hastanın fiziksel ve nörolojik defisitlerine göre ayarlanmış programları birleştirip uygulamak
Diyet/beslenme	İyi ayarlanmış diyet	Günlük ≥5 öğün meyve ve sebze içeren bir diyet inme riskini azaltabilir.
Alkol	Ölçülü kullanım	Erkekler günlük 2 kadeh ve gebe olmayan kadınlar günlük bir kadeh üzerinde alkol tüketmemelidir.
Oral kontraseptif kullanımı	Yüksek risk varlığında kaçınmak	Hastaları inme açısından bilgilendirmek ve sigara kullanan, migrenli ≥35y ve/ veya geçirilmiş tromboz öyküsü olan hastaları diğer doğum kontrol yöntemlerini kullanmaları için teşvik etmek.
Uykuda solunum bozuklukları	Başarılı tedavi	VKİ >30 ve ilaca dirençli hipertansiyon mevcut ise horlayan, gün içinde uyuklayan ve vasküler risk faktörleri olan hastalarda uyku laboratuarı gözetiminde tedavi başlanmalıdır

Hipertansiyon

Hipertansiyon serebral infarkt ve intraserebral hemoraji için risk faktörüdür (2,3). Kan basıncı yükseldikçe inme riski artar. Özellikle sistolik kan basıncı yaşla birlikte artış gösterir. Framinghom çalışmasına göre 65 yaş üzerindeki olguların üçte ikisinde hipertansiyon gözlenmektedir (4). Kan basıncı değerleri diyet ve /veya farmakolojik tedavilerle normal seviyelere düşürülmelidir (<140/90 mmHg, diabetik olgularda 135/80 mmHg).

İlaç seçiminde hastanın eşlik eden kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, periferik arter hastalığı, dislipidemi öyküsü dikkate alınmalıdır. Tiazid diüretikleri, anjiotensin enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri, beta bloker ve kalsiyum kanal blokerleri hipertansif olgularda inme ve kardiyovasküler riski azaltmaktadırlar. Spesifik bir antihipertansif ilacın inme riskini azaltmada etkinliğinin olup olmadığı net değildir.

Avrupa Sistolik Hipertansiyon Çalışmasında izole sistolik hipertansiyonu olan 4695 olgu kalsiyum kanal blokeri ile tedavi edilmiş ve kardiyovasküler risklerde %42 azalma gözlenmiştir (5). Sistolik hipertansiyonu olan yaşlı olgularda tiazid diüretikler ve/veya beta bloker kullanımı ile inme riskinde %36 azalma gözlenmiştir. Kan basıncının artışı ile inme riskindeki artış nedeniyle normotansif olgularda dahi yaşam biçimi değişiklikleri ile kan basıncı kontrolüne dikkat edilmelidir.

Özetle; İnmenin primer korunmasında tansiyon kontrolü önemlidir. Yüksek seyreden tansiyonun herhangi bir antihipertansif ajanla düşürülmesi tedavide spesifik bir ilacın kullanımından daha önemli gözükmektedir. Erişkinlerde ve yaşlı olgularda hipertansiyonun varlığı sık aralıklarla (en azından 2 yılda bir) takip edilmeli ve gerekli tedavi düzenlemeleri ihmal edilmemelidir.

Tablo 3. Kan Basıncının Sınıflandırılması ve Tedavisi

Sınıflandırma	Sistolik kan basıncı, mmHg		Diastolik kan basıncı, mmHg	Zorunlu Endikasyon olmadan	Zorunlu Endikasyon ile
Normal	<120	ve	<80	Antihipertansif ilaç yok	Antihipertansif ilaç yok
Pre-hipertansiyon	120–139	veya	80–90	Antihipertansif ilaç yok	Zorunlu endikasyon için ilaçlar
Evre 1 hipertansiyon	140–159	veya	90–99	Hastaların bir çoğu için tiyazid grubu diüretikler, ACEİ, ARB, β-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ile kombinasyon.	Zorunlu endikasyon için ilaçlar. Diğer ilaçlar (diüretikler, ACEİ, ARB, β-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri)
Evre 2 hipertansiyon	≥160	veya	≤100	Birçok hasta için iki ilaç kombinasyonu (çoğunlukla tiyazid benzeri diüretikler ve ACEİ veya ARB veya β-blokerler veya kalsiyum kanal blokerleri).	Zorunlu endikasyon için ilaçlar. Diğer ilaçlar (diüretikler, ACEİ, ARB, β-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri)

Sigara

Sigara iskemik inme riskini yaklaşık 6 kat, hemorajik inme riskini 2 ile 4 kat artıran bağımsız bir risk faktörüdür (6). İnme risk faktörlerini değerlendiren bir çok çalışmaya göre (Framingham, Kardiyovasküler Sağlık Çalışması ve Honolulu Kalp Çalışması) diğer risk faktörleri kontrol altına alındığında bile sigara kullanımı iskemik inme riskini 2 kat artırmaktadır. Özellikle genç yaşlarda iskemik ve hemorajik inme ile sigara kullanımı arasında kesin bir ilişki mevcuttur. Sigara kullanımı diğer olası inme risk faktörlerini de etkileme potansiyeline sahip olabilir. Oral kontraseptiflerin (OKS) ve sigaranın bir arada kullanıldığı olgularda iskemik inme görülme sıklığı artar. Sigara içen ancak OKS kullanmayan olgularda serebral inme riski 1.3 kat artarken, OKS ve sigarayı beraber kullanan olgularda inme risk 7.2 kat artmaktadır. Sigara ve OKS'lerin bir arada kullanımı hemorajik

inme görülme riskini de artırmaktadır. Sigara içen ancak OKS kullanmayan olgularda hemorajik inme riski 1.6 kat daha fazla, sigara ve OKS'lerin beraber kullanıldığı olgularda hemorajik inme riski 3.7 kat artar.

Hem aktif hem de pasif sigara içiciliği kan damarlarında trombosit agregasyonunu ve trombüs oluşumunu artırır, kronik dönemde ateroskleroza neden olur. Fibrinojen ve HDL düzeyini azaltır. Günde tek bir adet sigara kullanımı bile kalp hızını, ortalama kan basıncını ve kardiyak indeksi artırır ve arter kan akışkanlığını azaltır. Düşük aterosklerotik riske sahip kardiyak emboli kaynağı olmayan olgularda sigara kullanımı kriptojenik inme riskini 3 kat artırır. Sigaranın bırakılması inme riskini yaklaşık %50 azaltacaktır.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) iskemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür. Özellikle Tip 2 DM'li olgularda hem ateroskleroz riski hem de hipertansiyon, obezite ve dislipidemi görülme sıklığı artmaktadır. DM olgularında inme riski 1.8 ile 6 kat arasında artış gösterir. Framingham çalışmasına göre DM'li olgularda periferik arter hastalığı riski 4 kat artış göstermesi yanı sıra koroner ve serebral arterler de etkilenmektedir (7,8). Hipertansiyon ve hiperglisemi birlikteliği iskemik inme riskini artırır. DM olan olgularda ortalama kan basıncının 144/82 mmHg'a düşürülmesi, 154/87 mmH düzeylerinde tutulmasına göre %44 oranında iskemik inme riskini azaltabilmektedir. Glisemik kontrol ile nefropati, retinopati ve periferik nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar önlenebilmektedir. Her ne kadar DM'li olgularda kan basıncının anjiotensin enzim inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokerleri ile optimum düşürülmesi inme riskinde azalma sağlarsa da, kan glukoz seviyelerinin düzeltilmesi inme riskinde belirgin bir azalmaya yol açmamaktadır.

Ayrıca DM olgularında tedaviye statin eklenmesinin major vasküler olayları ve inmeyi %24 azalttığı gözlenmiştir. Atorvastatin Diabetes mellitus çalışması (CARDS) en az 1 risk faktörüne sahip (retinopati, albuminüri, sigara veya hipertansiyon) ve düşük LDL kolesterolü olan (<160mg/dl) ancak kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan tip 2 DM olgularda statin tedavisi ile inme riski %48 azalmaktadır (9).

Atrial fibrilasyon

Atrial fibrilasyonu (AF) olan veya olmayan mekanik kalp kapak replasmanı yapılmış olgularda antikoagulan tedavi gereklidir. Mekanik kalp kapağı olan olgularda tromboemboli oranı tedavi almayanlarda yılda 4.4%, antitrombotik tedavi ile 2.2% ve warfarinle 1%'dir. Paroksizmal veya persistan AF ve mitral stenozu olan olgular gelecekte embolik olaylar için en riskli gruptur ve antikoagulan tedavi almalıdırlar.

Yalnız-AF olgularında diğer vasküler risk faktörleri kontrol altında ise, inme riski 3-4 kat artar. AF prevalansı yaşla artış gösterir. 70 yaş üzeri olguların %5 kadarında AF görülür, AF olgularında ortalama yaş 75'dir. AF olan olgularda warfarin kullanımı ile inme riski %60 kadar, aspirin kullanımı ile %20 kadar azalma gösterir.

AF ve kalp kapak hastalığı olan olgularda antikoagulasyon önerilmektedir. Kalp kapak hastalığı olmayan AF olgularında inmeden korunmada kesin inme riski, kanama olasılığı, hastanın tercihleri ve antikoagulasyon takibi göz önüne alınarak warfarin veya aspirin tedavisine karar verilmelidir.

Dislipidemi

Dislipidemi ile iskemik inme riski arasında kesin bir ilişki belirlenmemiştir. Ancak serum kolesterol düzeyi 240-270mg/dl üzerinde olan olgularda iskemik inme oranı artış gösterebilmektedir. İnme sonrası doku inflamasyonu ve besin alımında azalma ile HDL düzeyleri azaldığından HDL ve iskemik inme ilişkisi iyi araştırılmıştır. Her 1 mmol/L HDL kolesterol artışında iskemik inme olayları %47 azalmaktadır. Özellikle HDL seviyesi <30-35 mg/dL olan erkek olgularda iskemik inme görülme sıklığı daha fazladır.Trigliserid (TG) düzeyleri değişken olabildiğinden inme gelişimi açısından riski yeterince bilinmemektedir. Ancak; TG düzeyleri metabolik sendromun bir komponentidir. Rapor edilen iskemik inme olgularının birçoğunda yüksek TG düzeyleri ve düşük HDL düzeyleri saptanmıştır.

Karotis intima media kalınlığı bir aterosklerotik hastalık belirtecidir. Lipoprotein düzeyleri karotis intima media kalınlığı ile korele edilmektedir.

Koroner kalp hastalığında HMG-COA redüktaz inhibitörlerinin kullanımı iskemik inmeyi önlemektedir. ASCOT (Anglo-Skandinavya Kardiyak Seyir Çalışması) çalışmasında yüksek riskli hipertansiyon olgularında statin kullanımı inme riskini %27, Kardiyak Korunma Çalışmasında koroner hastalık öyküsü olan olgularda statin kullnımı inme riskini %32 azaltmıştır (10,11).

Özellikle koroner kalp hastalığı olgularında lipid düzenleyici tedaviler inme riskini azaltmaktadır.

Özetle: Plazma lipid ve lipoprotein düzeyleri inme riskini etkileyebilir, ancak kesin bir ilişki halen netlik kazanmamıştır. Genel olarak artmış kolesterol düzeylerinin artmış iskemik inme riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bilinen koroner kalp hastalığı olan yüksek riskli hipertansif olguların normal LDL kolesterol düzeylerine rağmen diyet ve statin tedavisi altında olmaları önerilmektedir. Genellikle ilaç tedavisine başlamadan önce 12 hafta süre ile egzersiz, kilo verme, liften zengin beslenme gibi yaşam şekli değişiklikleri önerilmektedir. Koroner arter hastalığı ve düşük HDL düzeylerine sahip olgularda kilo verme, fiziksel aktivite, sigarayı bırakma ve olasılıkla niasin veya gembibrozil kullanımı önerilmektedir.

Asemptomatik karotis arter stenozu

Kardiyovasküler Tarama Çalışmasında 65 yaş üzerinde erkeklerde %7, kadınlarda %5 oranında %50'nin üstünde, erkeklerde %1.2 kadınlarda %1.1 oranında %75-99 asemptomatik karotis arter stenozu gözlenmiştir (12). Benzer şekilde Framingham çalışmasında 66-93 yaşları arasında erkek olgularda ≥%50 stenoz oranı %9, kadın olgularda %7, %81-100 karotis stenozu oranı erkek olgularda %2, kadın olgularda %0.7 bulunmuştur (12). Sonuçlara göre 65 yaş üzerinde tüm olguların %5-10 kadarında ≥%50 oranında, %1 kadarında ise >%80 karotis stenozu gözlenmektedir. Asemptomatik %50-99 karotis arter stenozu olan olgularda inme riski %1-3.4 arasında değişmektedir.

Serebral iskemik olaylar (GİA veya inme) şiddetli (>75% üzeri) ve/veya ilerleyici karotis arter stenozu olan erkek olgularda daha sık görülmektedir. Asemptomatik karotis arter stenozu olan olgular diğer tedavi edilebilir inme

nedenleri açısından takip edilmelidir. Proflaktik karotis endarterektomi veya stent uygulaması morbidite/mortalite oranlarının <%3 olduğu kliniklerde seçilmiş yüksek riskli asemptomatik karotis arter stenozu olan olgularda önerilmektedir. Asemptomatik Karotis Ateroskleroz çalışması sonuçları kadınların, erkeklerden belirgin olarak daha az yararlandıklarını göstermiştir. Olgu seçiminde komorbid durumlar, yaşam süresi beklentisi göz önünde bulundurulmalıdır. 75 yaş altındaki olgularda karotis anjioplasti-stent uygulaması endarterektomiye göre daha iyi bir alternatiftir.

Diyet ve beslenme

Tuz ve doymuş yağlardan fakir, lifli gıda sebze meyve ve potasyumdan zengin diyet özellikle kan basıncını düşürerek inme riskinde azalma sağlar. Önerilen sodyum alımı ≤2.3 g/d (100mmol/d) ve potasyum alımı ≥4.7 gr/d (120mmol/d)'dir. Sadece vücut kütle indeksi diyet için yeterli değildir, bel çevresi veya bel/kalça oranı gibi ölçümler dikkate alınmalıdır.

Vücut kitle indeksi (BMI) 25-29.9 kg/m^2 olan olgular kilolu, ≥30kg/m^2 olan olgular obez kabul edilmektedir. Abdominal obezite bel-kalça oranı veya bel çevresi ölçülerek hesaplanır. Abdominal obezitede bel çevresi erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm'dir. Kilo artışı ile özellikle de abdominal obezite ile inme riski korele gözükmektedir.

Artmış BMI olan ve abdominal obeziteye sahip olgularda inme sıklığında artış görülür. Kilo azaltılması ile inme seyri arasındaki ilişkinin araştırıldığı kontrollü bir çalışma bulunmamasına rağmen kilo azaltımı kan basıncında da düşmeyi sağlayacağından inme riskini azaltıyor gözükmektedir.

Fizik aktivite

Düzenli ve tempolu fizik aktivitenin inme riskini azalttığı gösterilmiştir. Günde en az 30 dakika olmak üzere haftanın mümkünse her gününde egzersiz yapılmalıdır. Fiziksel aktivitenin koruyucu etkisi egzersiz süresinin artması ile belirginleşir. Fiziksel aktivite vücut ağırlığı, kan basıncı, glukoz toleransı ve serum kolesterol düzeylerini olumlu etkiler. Serum fibrinojen düzeyini azaltır, trombosit aktivitesini azaltır, HDL düzeylerini artırır.

Metabolik sendromu

Metabolik sendromdan söz edebilmek için; 1)Erkeklerde >102 cm kadınlarda >88 cm bel çevresi 2) TG düzeylerinin ≥150mg/dl üzerinde olması 3)HDL kolesterol düzeylerinin erkeklerde <40mg/dl, kadınlarda <50mg/dl olması 4)kan basıncının ≥130/85 mmHg altında olması ve 5)açlık kan glukozunun ≥110mg/dl olması parametrelerinden en az 3'ünün varlığı gereklidir. Dünya Sağlık Örgütü bu tanımlamaya hiperinsulinizmi de eklemiştir (diabetik olmayan ancak açlık insülin düzeyleri yüksek olan olgular). Obezite, sedanter yaşam ve diyet metabolik sendromun öncülüdür.

Metabolik sendrom koroner kalp hastalığı tetikleyicisi olabilir. Metabolik sendromu olan olgular artan inme riskine sahiptir ve bu olgularda yaşam şekli değişiklikleri ve farmakoterapi önerilmektedir. Düzenli egzersiz, kilo verme ve uygun diyet gibi yaşam şekli değişiklikleri önemlidir. Farmakoterapi risk faktörlerine göre kan basıncı ve glisemi kontrolü, lipid düşürücü ilaçlar ve antiplatelet tedaviyi içerir.

Alkol tüketimi

Alkol tüketimi inmeyi de içeren birçok medikal komplikasyona yol açar. Alkolizm ve yüksek doz alkol tüketimi tüm inme tipleri için risk faktörüdür. Seyrek alkol kullanımı (≤2 kadeh/gün) koruyucu etki gösterebilirken, yüksek doz alkol tüketimi iskemik inme riskini artırır. Seyrek alkol kullanımı HDL kolesterol düzeylerini artırır, trombosit agregasyonunu ve plazma fibrinojen konsantrasyonunu azaltır. Yüksek doz alkol tüketimi ise hipertansiyona, hiperkoagulabiliteye ve azalmış serebral kan akımına yol açar. Miktar ve içilen alkol tipi riski belirlemede önemlidir. Seyrek şarap tüketiminin inme ile ilişkili mortalite riskini azalttığı bildirilmiştir, ancak yüksek doz kullanımında inme riski artmaktadır.

İnme riskini azaltmada alkol kullanımı önerilmemekte ancak alkol tüketimi olan kişilerde dozu azaltma (≤2 kadeh/gün) önerilmektedir.

Oral kontraseptif kullanımı

Oral kontraseptiflerin (OKS) özellikle östradiolün 50 mikrogr üzerinde alındığı dozlarda inme riskini artırdığı bilinmektedir. Günümüzde daha düşük dozlarda östrojen içeren OKS kullanımı ile inme riskinde artış gözlenmemiştir. OKS kullanımı ile hemorajik inme arasındaki ilişki iskemik inme olgularından daha az görülmektedir. Özellikle F5 Leiden veya protrombin gen mutasyonu gibi konjenital trombofili görülen genç kadınlarda OKS kullanımı ile serebral ven trombozu ilişkisinden söz edilebilinir.

Sigara içen, hipertansif, diabetik, migren başağrısı olan veya geçmişte tromboembolik olay geçirmiş OKS kullanan 35 yaş üzeri kadınlarda inme riski artış gösterir. Sigara içen ve auralı migreni olan 35 yaş üzerindeki kadınlarda bu risk artmaktadır ancak, düşük doz östrojen içeren OKS kullananlarda bu risk halen net değildir. Yine de sigara kullanımı veya geçirilmiş tromboemboli öyküsü gibi eşlik eden risk faktörleri olan kadın olgularda OKS kullanımı önerilmemektedir.

Uykuda solunum bozukluğu sendromu

Uykuda horlama ve solunum durması inme, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve obezitete için önemli bir risk faktörüdür. Ağır obstruktif uyku apne sendromu (OSAS) artmış fatal veya fatal olmayan kardiyovasküler olaylar (Miyokard infarktüsü, akut koroner yetmezlik) ve inme ile ilişkilidir. Horlama, uykuda solunum durması sendromunun bir belirtecidir ve hipertansiyona ve kalp hastalıklarına neden olarak inme riskini artırır. İnme riskinin artmasında azalmış serebral kan akımı, serebral otoregülasyon değişiklikleri, endotel fonksiyon hasarı, hiperkoagulabilite, inflamasyon ve patent foramen ovale (PFO) olgularında paradoks emboli rol oynar (13). Saatteki her bir apne epizodu hipertansiyonu %1, nokturnal oksijen saturasyonunda azalma hipertansiyonu %13 artırır. OSAS tedaviye dirençli hipertansiyon ile ilişkilidir. OSAS'ı olan olgularda oksihemoglobin saturasyonu %65'in altına düştüğünde kardiyak aritmiler, atrioventriküler blok ve atrial fibrilasyon görülebilmektedir.

Özellikle abdominal obezite ve hipertansiyonu olan olguların horlama ve

uykuda nefes durması açısından sorgulanması önemlidir. Tedaviye dirençli hipertansiyon olgularında OSAS mutlaka akla gelmelidir. OSAS tedavisinde CPAP veya BİPAP kullanılır ve uygun tedavi ile öncelikle kan basıncında azalma sağlanır.

Migren

Migren tipi başağrıları genç kadınlarda inme ile ilişkili bulunmuştur, ancak 60 yaş üzerinde bu ilişki görülmemektedir. Migren olgularında ağrı karakteri ile serebral sessiz infarktlar arasında da ilişki saptanmıştır. Auralı migren olgularında arka dolaşım sisteminde sessiz infarkt görülme sıklığı 7 kat artmıştır, bu durum atak sıklığı ile de koreledir. Auralı migren olgularında inme gelişiminde özellikle arka dolaşım sisteminde azalmış kan akımı, kan hacmi ve oligemi rol oynar. Diğer bir mekanizm PFO'lu migren olgularında paradoksal emboli ile inme gelişmesidir. PFO sıklıkla genç auralı migreni olan kadınlarda kriptojenik inme nedenidir. PFO olgularında mikroemboliler beyin iskemisine neden olur ve bu da migreni tetikler. Migren olgularında emboli oluşumunu kolaylaştıran trombosit aktivasyonu ve trombosit-lökosit agregasyonunda artış görülür. Ancak migren olgularında proflaktik tedavi ile inme riskinde azalma sağlanıp sağlanamayacağı halen net değildir.

Sonuç olarak; inmeden primer korunmada olgunun risk faktörlerinin bilinmesi ve uygun önlemlerin alınması önemlidir.

KAYNAKLAR

1 American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2003.

2 Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. Hypertension. 2004;44:398 –404.

3 Wolf PA. Cerebrovascular risk. In: Izzo JLJ, Black HR, eds. Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure. Baltimore, Md:
Lippincott, Williams & Wilkins; 1999:239.

4 Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in
middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. JAMA. 2002;287:1003–1010.

5 Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, Nwachuku C, Papademetriou V, Probstfield J, Wright JT Jr, Alderman MH, Weiss RJ, Piller L, Bettencourt J, Walsh SM, ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). J Clin Hypertens. 2002;4: 393–404.

6 Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. Stroke. 1991;22:
312–318.

7 Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. JAMA. 1979;241:2035–2038.

8 Göksan B, Erkol G, Bozluolcay M, Ince B.Diabetes as a determinant of high-grade carotid artery stenosis: evaluation of 1,058 cases by Doppler sonography. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2001 Nov-Dec;10(6):252-6.

9 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:685– 696.

10 Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J,Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003; 361:1149 –1158.

11 Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet. 2004;363: 757–767.

12 O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. Stroke. 1992;23:1752–1760.

13 Kaynak D, Göksan B, Kaynak H, Degirmenci N, Daglioglu S. Is there a link between the severity of sleep-disordered breathing and atherosclerotic disease of the carotid arteries? Eur J Neurol. 2003 Sep;10(5):487-93.

AKUT BAŞAĞRILARINA YAKLAŞIM

Derya Uludüz, Sabahattin Saip, Baki Göksan, Aksel Siva

Başağrısı, toplumda en sık karşılaşılan sağlık sorunlarının ilk sıralarında yer alır ve acil ünitesine başvuran olguların yaklaşık % 0.5-4.5 kadarını oluşturur. Bu nedenle başağrılı olguların değerlendirilmesinde, tanı ve tedavi aşamasında birinci basamak hekimlerine önemli görevler düşmektedir.

Başağrıları primer ve sekonder başağrıları olmak üzere iki büyük gruptan oluşmaktadır. Acil kliniklere başvuran olguların birçoğu primer başağrısı tanısı alırken, %13-14 olguda ağrı subaraknoid kanama (SAK), merkezi sinir sistemi enfeksiyonu veya tümör gibi hayatı tehdit eden ciddi patolojileri içeren sekonder başağrıları ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır.

Öykü, fizik ve nörolojik muayene veya ileri tetkikler ile yapısal veya gösterilebilir bir neden ile (nedensel olarak) ilişkilendirilen başağrılarına "sekonder başağrıları" denmektedir. Bu grup başağrıları arasında beyin tümörleri, kafaiçi basınç değişiklikleri, sistemik veya kafaiçi enfeksiyonlar ve kafaiçi vasküler olaylarla ilişkili olanlar gibi yaşamı tehdit eden durumlarda ortaya çıkan ve bu açıdan erken tanınmaları ve tedavilerinin çok önemli olduğu başağrıları yer almaktadır. Öte yandan kafa travmalarından sonra geç dönemde beliren başağrıları, psikiyatrik bozuklukların bir semptomu olarak beliren başağrıları, ağrı kesici ilaçların kötü kullanımı ile ilişkili, endokrin veya diğer bazı sistemik bozukluklarda gözlenen ağrılar da sekonder başağrıları arasında yer almaktadırlar (Tablo 1).

Tablo 1. 2004 Uluslar arası Başağrısı sınıflamasına göre Sekonder başağrısı

• Baş ve/veya boyun travmasına bağlı başağrısı
• Kranyal veya servikal vasküler bozukluklarla ilişkilendirilen başağrısı
• Non-vasküler intrakranyal bozukluklarla ilişkilendirilen başağrısı
• Madde veya yoksunluğu ile ilişkilendirilen başağrısı
• Enfeksiyon ile ilişkilendirilen başağrısı
• Homeostaz bozuklukları ile ilişkilendirilen başağrısı
• Baş, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, dişler, ağız veya diğer kranyal veya fasiyal yapıların bozuklukları ile ilişkilendirilen baş veya yüz ağrıları
• Psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilen başağrısı
• Kranyal nevraljiler ve yüz ağrılarının santral nedenleri

Yakın zamanda, ya da akut ortaya çıkan bir başağrısı ile başvuran kişinin nörolojik muayenesinde herhangi bir bulgu saptanması halinde bu hastalarda görüntüleme başta olmak üzere ileri inceleme yöntemlerine başvurmak gerekmektedir. Öte yandan fizik muayenede bazı bulgularla karşılaşılması, bu bulguların özelliğine göre hekimi sistemik hastalıklar açısından ileri incelemelere yöneltecektir. Ancak nadir olmayarak sekonder başağrılı hastalar sadece "başağrısı" ile başvurmakta ve fizik ve nörolojik muayeneleri normal olarak bulunabilmektedir. Bazen hastaların nörolojik muayenelerinde iki taraf arasında minimal farklar saptanabilmektedir. Örneğin derin tendon refleksleri patolojik özellikte artmış olmasa bile iki taraf arasında hafif bir fark gösterebilmekte, plantar yanıtlar bazen iki tarafta da fleksör olmakla birlikte asimetrik olarak alınabilmektedir. Kolaylıkla gözden kaçabilecek "silik nörolojik bulgular" olarak adlandırabileceğimiz bu bulgular kimi zaman hiçbir anlam taşımazken, kimi zaman da bu tür hastalarda altta yatan bir patolojiye işaret edebilir. Dolayısıyla başağrısı ile başvuran bir kişide silik nörolojik bulguların belirlenmesi veya muayenede hçbir özelliğin saptanmaması durumunda bile öncelikle öykü özellikleri gözönünde alınmalı ve yaşamı tehdit edici bir neden olmadığından emin olana dek hasta incelenmelidir.

Sekonder başağrıları oranı düşük olmasına karşın (sıklık % 10 civarında) hayatı tehdit eden hastalıkların tanınmasında önemli ipucu oluşturmasının yanısıra değerlendirme hatalarının hasta ve hekim açısından önemli sorunlara yolaçacağı unutulmamalıdır. Hekimlerin öncelikle ayrıntılı anamnez alması, hedefi uygun tedaviyi başlamak için hastanın başağrısının acil medikal durumla ilişkili olup olmadığını belirlemeleri gerekmektedir. Akut-subakut gelişen şiddetli başağrıları olan olguların bir bölümü kendilerini acil servise getiren ağrının yaşamlarındaki en şiddetli başağrısı olduğunu ve "ilk kez bu denli şiddetli bir başağrısı" çektiklerini belirtirler.

Acile başağrısı ile başvuran olgularda ayırıcı tanı için hekimlerin elinde bazı ipuçları aydınlatıcı olabilemektedir.

Hekimler başağrısını değerlendirirken ağrının başlama süresi, ortaya çıkış şekli ve zaman içindeki seyri, şiddeti, lokalizasyonu, karakteri, tekrarlama sıklığı ve süresi, eşlik eden uyarıcı semptomlar, tetikleyen faktörler ve tıbbi özgeçmiş gibi önemli bilgilere yönelmelidir.

Acile başvuran başağrılı olgularda 3 önemli ipucu vardır; yaş, başlangıç şekli ve anormal nörolojik muayene. Başağrısının özellikleri ve eşlik eden semptomlara yönelik detaylı anamnez hekimleri sekonder başağrılarına yönlendirebilir. Sekonder başağrılarının kendilerine özgü ağrı tipi yoktur ve her tipte primer başağrısını taklit edebilirler. Cinsiyet uyarıcı bir faktör olmalıdır. Başağrısı şikayeti olan olguların çoğunluğu kadın olgularıdır. Bu nedenle başağrısı yakınması ile gelen olgunun erkek olması daha dikkatli değerlendirmeyi gerektirir. Bunun yanısıra belli bir başağrısının seyrek görüldüğü bilinen cinsiyette görülmesi de önem taşır. Örneğin; erkeklerde daha sık görülen küme başağrısı kadın olgularda görüldüğünde sekonder başağrısı açısından dikkatli olunmalıdır.

Sorgulamada 10 yaş öncesi veya 50 yaş sonrası ortaya çıkan başağrısı hekimi uyarmalıdır. Bu olgularda sekonder başağrısı ile karşılaşma oranı artmaktadır.

Anamnezde başağrısının 6 aydan kısa bir süre önce başlamış olması uyarıcıdır. Başağrısı şikayetinin başlama süresi ne kadar kısa ise sekonder başağrısı açısından daha dikkatli olunmalıdır. Bunun yanısıra uzun zamandır kronik başağrısı olan olgularda 6 aydan kısa sürede ağrının özelliklerinde değişiklik olması önemlidir. Bu şekilde akut şiddetli yerleşim veya zaman içinde kötüleşme ile giden tablolar sekonder başağrısı açısından dikkate alınmalıdır.

Bir baş ve/veya yüz yarısında gözlenen ağrının ayırıcı tanısında akut sinüzit, oküler inflamasyon, temporal arterit, vertebral arter diseksiyonu veya tromboemboli sayılabilir. Tüm başın etkilendiği, ense-oksipital bölgede belirgin akut şiddetli ağrıların ayırıcı tanısında özellikle SAK, menenjit, hipertansif kriz, kafa içi basınç artışı, posterior dolaşımda iskemi gibi nedenler akla gelir. Meningeal iritasyona bağlı ağrılar ensede belirgin olmak üzere tüm başa yayılabilir. Akut sinüzit, gözle ilgili enflamatuar olaylar ve glokomda ağrının lokalizayonu patoloji olan yapılarla uyumludur. Boyun ve ensede lokalize olup başa ve yüze yayılan akut şiddetli bir ağrı özellikle travma öyküsü varlığında boyun bölgesi arter diseksiyonu açısından dikkate alınmalıdır.

Olgunun başağrısını hayatındaki en şiddetli başağrısı olarak tanımlaması ve bu ağrının akut ortaya çıkması SAK için önemli bilgidir. Migren, küme

başağrısı, SUNCT başağrısı, trigeminal nevralji ve menenjit ağrıların şiddetli olduğu tablolardır. Başağrısının efor sırasında akut ortaya çıkması (subaraknoid kanama, hemorajik beyin hastalıkları), gece veya gündüz uykusu sonrasında yani yatar pozisyonda veya öksürme-ıkınma ile ortaya çıkması (kafa içi basınç artması), baş ve boyun hareketlerinin özellikle başın öne eğik kalmasının ağrıya neden olması (kranyo vertebral birleşme anomalileri, ventrikül içi kitle), başağrısının sabah saatlerinde belirgin olması (hipertansiyon, uyku-apne sendromu), ayağa kalkınca ortaya çıkması (kafa içi basınç azalması sendromu) gibi özellikler sekonder başağrıları açısından önemlidir. Hastada ya kafa travması (subdural hematom), zorlu baş boyun hareketi veya boyun bölgesini zorlayacak travmalar (boyun bölgesi arterlerinde diseksiyon) sorgulanmalıdır. Ateş yükselmesi başağrısını başlatan veya kötüleştiren neden olarak araştırılmalıdır.

Akut başağrısı nedeniyle acile başvuran olgunun geçmişe ait başağrılarının varlığı veya benzer başağrısı nedeniyle daha önce acil başvuruları olup olmadığının öğrenilmesi önem taşır. Bilinen primer başağrısı yani migren, küme veya gerilim tipi başağrısı olan olgu şiddetli bir atakla veya ağrıda akut artış ile başvurmuş olabilir. Öte yandan geçmişte başağrısı olan olgularda başvurusuna yolaçan son ağrının öncekilerden farklı özellikler taşıdığının öğrenilmesi hekimin "bu son ağrıyı" daha ciddi ele almasını gerektirir.

Olgunun özgeçmiş ve sistemik hastalık öyküsünün araştırılması başağrısının nedenlerini ortaya koymada ipuçları vermektedir. Olguda hipertansiyon olup olmadığı, varsa seyri ve özellikleri, kronik obstruktif akciğer hastalığı, uyku-apne sendromu, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, böbrek hastalığı, geçirilmiş merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, damar hastalığı açısından zengin risk faktörlerinin varlığı araştırılmalıdır. Kadın olgularda gebelik ve doğum sonrası dönemleri (eklampsi-sinüs ven trombozu gibi) sekonder başağrısı açısından önemlidir. Ayrıca kadın olgunun menstruasyon özellikleri sorgulanmalı yakın zamanda ortaya çıkan düzensizlikler ve buna eşlik eden özellikler araştırılmalıdır (hipofiz tümörü?). Özellikle belli yaş grubunda beyin damar hastalığı açısından zengin risk faktörleri olan kişilerde görülen başağrılarının gelecek bir beyin damar hatalığının habercisi olabileceği akla gelmelidir.

Başağrısına eşlik eden bulantı ve kusma meningeal iritasyonun varlığı (subaraknoid kanama veya menenjit) veya kafa içi basınç artış sendromunu akla getirmelidir. Başağrısından önceki günlerde bir beden yarımında geçici bir uyuşma ya da güçsüzlükle şekillenen, ya da yüz-göz çevresinde uyuşma tanımlayan olgularda bu belirtilerin geçici bir iskemik atak ile uyumlu olabileceği akla gelmelidir.

Başağrısı yakınması ile başvuran tüm olguların ense sertliği varlığı, döküntü, ateş yüksekliği, şuurda etkilenme, davranış değişikliği, konfüzyon hali, nörooftalmolojik muayenesi değerlendirilmelidir. Nörolojik muayenede taraf seçen bulguların olması sekonder başağrılarında sık karşılaşılan bulgulardır. Hiçbir muayene bulgusu olmayan olguda papiller veya peripapiller bir hemoraji subaraknoid kanamyı düşündüren staz görünümü, hipertansif ve diğer değişiklilerin varlığı diğer yapısal nedenlerin varlığını ortaya çıkarır. Menenjit veya SAK düşünülen bir olguda ensenin şüpheli bile olsa direnç göstermesi, lomber ponksiyon endikasyonunu hızlandıracaktır. Nörolojik muayene tam ve ayrıntılı yapılmalı, en ufak bir asimetri (örneğin refleks asimetrisi, plantar cevapta şüpheli bulgu, pozitif parezi delilleri gibi) öykü ile uyumlu ise taraf seçen bulgu olarak değerlendirilmeli ve kranyal görüntüleme yapılmalıdır. SAK veya menenjit düşünülen olgularda da önce kranyal BT istenmeli, ancak kitle etkisi veren bir lezyonun (kanama, abse tümör) veya akut hidrosefali gibi lomber ponksiyon için kontrendikasyon oluşturan bir patolojinin olmadığı kanıtlandıktan sonra lomber ponksiyon yapılmalıdır. İntrakranyal her türlü hemorajik olayda akut dönemde-özellikle ilk 24 saatte- BT çok duyarlıdır.

Hekimin acilde öncelikli sorumluluğu ayırıcı tanıyı belirlemek, acil tedaviyi başlatmak ve uygun tetkikleri düzenlemektir. Akut-subakut başlayan başağrısı olgularının hemen hemen tümünde beyin görüntüleme ve muhtemelen lomber ponksiyon gereklidir (Tablo 2).

Tablo2. Acile başvuran başağrılı olgularda klinik özellikler ve önerilen tanısal işlemler

Klinik özellikler	Önerilen tanısal işlemler
Şiddetli baş ağrısı için acile başvuran hastalarda ("En kötü baş ağrısı") • akut başlangıçlı (gök gürültüsü baş ağrısı), veya • nörolojik bulgular olması (veya azalmış bilinç düzeyi gibi non-fokal) veya • başağrısı başlangıcında, kusma veya senkop olması	* Kranyal BT yapılmalı * BT tarama sonucu negatif ya da belirsiz ise lomber ponksiyon yapılmalı * Lomber ponksiyon bir anormallik göstermezse, 24 saat içinde hasta bir nörolog tarafından değerlendirilmelidir.
Acile şiddetli başarısı ile başvuran hastalarda • ateş ve/veya ense sertliği varlığı	* Kranyal BT ve lomber ponksiyon yapılmalı.
Acile başvuran hastalarda • yeni başlangıçlı (gün veya haftalar) veya • progresif şiddetlenen veya dirençli başağrıları olması	*Kranyal BT ve * ESH ve C-reaktif protein de dahil olmak üzere rutin kan testleri yapılmalı. * Testlerin negatif olduğu durumda nörolojik değerlendirme 7 gün içinde yapılmalı.
Daha önceden başağrısı öyküsü olan hastalarda • şiddet, süre ve ilişkili semptomlar bakımından önceki ataklar ile benzerlik.	* Hayati parametreler, nörolojik muayene ve rutin kan testlerinin değerlendirilmesi endikedir. * Testlerin negatif olduğu durumda semptomatik başağrısı tedavisi ve hekiminin başağrısı yönetimi konusunda hastayı bilgilendirmesi * Hastayı uzun dönem takip için bir nöroloji kliniğine veya bir başağrısı merkezine sevki tavsiye edilir.

Başağrısının yaşamı tehdit edici bir neden bağlı olabileceği düşündüren tehlike işaretleri:

• başlangıç: ani-akut, fizik aktivite sırasında

• yaş: 10 yaş altı veya 50 yaş üzerinde yeni başlamış veya ilerleyici özellikte başağrısı

• başağrısı öyküsü: başağrının ilk kez olması veya başağrısı öyküsü olan olguda ağrının farklılaşması, veya ağrının sıklık şiddet gibi klinik özelliklerinde değişme

• uyku ile ilişki: yakın zamanda uykudan uyandıran ve kusmanın eşlik ettiği başağrısı

• sistemik semptom varlığı: ateş, kilo kaybı veya bilinen sistemik enfeksiyon veya hastalık varlığı

• nörolojik başka semptomların varlığı: davranış değişikliği, bilinç bulanıklığı, taraf seçen bulgular veya başka bir nörolojik defisit.

Akut ve subakut şiddetli başağrısı nedenleri:

Akut ve subakut gelişimli şiddetli başağrısına yol açan başlıca nedenleri pratik yaklaşımla nörolojik, oftalmik-KBB ile ilgili ve sistemik- metabolik kökenli olanlar olarak inceleyebiliriz (Tablo 3).

Tablo 3. Akut veya subakut gelişen ve şiddetli başağrısına yol açan başlıca nedenler

1. NÖROLOJİK NEDENLER
A. Nöro-vasküler nedenler:
a. Subaraknoid Kanama/Anevrizma
b. Serebrovasküler hastalık
c. Sinüs ven trombozu
d. Arter diseksiyon
e. Hipofizer apopleksi
f. Temporal arterit
B. Non-vasküler intrakranyal nedenler:
a. Tümör
b. Menenjit vb enfeksiyonlar
c. Hidrosefali
d. Intrakranyal basınç değişiklikleri (düşük / yüksek)
e. Diğer
C. Kalıcı-yapısal değişikliğe yol açmayanlar (Primer Başağrıları):
a. Migren, küme başağrısı ilk atağı
b. Gerilim başağrısı
c. Somatizasyon başağrıları.
2. OFTALMİK NEDENLER
A. Glokom
B. Üveit
C. Akut optik nörit
3. NAZAL-DENTAL-OTOJEN NEDENLER
A. Akut sinüzit
B. Diş absesi, pulpit
C. Otitis media/eksterna, mastoidit
4. SİSTEMİK, METABOLİK/TOKSİK NEDENLER
A. Viral infeksiyonlar vd. fokal veya sistemik enfeksiyonlar,
B. Hipoksi, CO intoksikasyonu, hipoglisemi,
C. Hipertansif kriz,
D. Miyokard infarktüsü,
E. SLE, Behçet hastalığı vb. sistemik (kollajen/vaskülitik) hastalıklar.

I. NÖROLOJİK NEDENLİ AKUT VE SUBAKUT BAŞAĞRILARI

A. Nöro-vasküler kökenli akut ve subakut başağrıları:

A (a). Subaraknoid Kanama / Anevrizma haberci başağrısı.

Araştırmaların çoğuna göre acil servislere intrakranyal anevrizmaya bağlı kanama nedeniyle başvuran/getirilen hastaların yaklaşık %50' sinin bu "ana" kanamadan önceki günler ya da haftalar içinde minör bir kanama epizodu geçirdikleri kabul edilmektedir. "Uyarıcı" sızma veya minör kanama olarak isimlendirilen bu ilk epizodun genellikle tek belirtisi AKUT GELİŞEN ŞİDDETLİ BİR BAŞAĞRISI'dır. Bu uyarıcı başağrısının zamanında tanınması hastanın gerek fizik, gerekse nörolojik açıdan iyi olduğu bir dönemde incelenmesini ve tedavisini sağlayacak ve prognozu olumlu yönde etkileyecektir. İntrakranyal bir anevrizmaya bağlı uyarıcı başağrısının genellikle anevrizmada akut bir genişleme, damar çeperi içine kanama ve/veya anevrizmada kısmi bir yırtılma sonucu oluşan bir sızmaya bağlı olarak geliştiği öne sürülmektedir. Bu olguların bazılarında başağrısı yanında bulantı, kusma, ense sertliği, başdönmesi veya görsel bazı semptomlarla karşılaşılabilir. Bir kısmında ise başağrısı dışında herhangi bir belirti veya bulgu yoktur. Bu nedenle çok ani başlayan, kafanın içinde bir patlama gibi tanımlanan, enseye, hatta sırtta orta çizgiye yayılan ve ***dakikalar içinde en yüksek derecesine ulaşan başağrılarında***, beraberinde bulantı, kusma, ense sertliği, diplopi veya başkaca bir nörolojik bulgu olmasa dahi "Subaraknoid Kanama" **(**SAK) olasılığı öncelikle düşünülmelidir. Bu hastalarda önce kranyal BT, eğer BT de bir bulgu ile karşılaşılmazsa ardından P.L. ile beyin omurilik sıvısının (BOS) incelemesi yapılmalıdır.

Genel popülasyonda anevrizma prevalansı ortalama olarak % 2.3 olarak bildirilmektedir. Ailesel intrakranyal anevrizma oranı ise % 4 - 9.5 olarak verilmektedir. Anevrizmaların yıllık kanama riski çapı 10 mm den küçük olanlar için % 0.05 olarak kaydedilirken ailesel olanlarda daha yüksek oranlar bildirilmektedir. MRA'nın anevrizmaları gösterme duyarlılığı intrakranyal anevrizmaların çap ve yerleşimlerine göre % 74-100 arasında değişmektedir. Üç boyutlu bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile de benzer oranlarda anevrizma saptanabildiği bildirilmektedir.

Ani ve çok şiddetli başlangıç özelliği ile ve "kafanın içinde birşey patlarmış gibi" belirtildiği için SAK başağrısı çoğunlukla **"gökgürültüsü"** (thunderclap) **veya "yıldırımvari"** başağrısı olarak tanımlanmaktadır. Bu tür ağrı tanımlayan hastaların bir kısmında kranyal BT subaraknoid kanamayı göstermekle beraber serebral arteriyografide her zaman anevrizma görülmeyebilir. BT'de kanın anterior interhemisferik fissür içinde, silviyan fissürlerde veya bazal sisternalarda asimetrik olarak gözüktüğü, arteriografide vazospazmın, BT'de fokal iskemik alanın görüldüğü hastalarda serebral arteriografi anevrizma olasılığının yüksek olması nedeni ile mutlaka (6-12 hafta içinde) tekrarlanmalıdır. Buna karşılık BT'de kanın daha çok interpedinküler ve perimezensefalik sisternalarda ve simetrik gözüktüğü hastalarda arteriografide anevrizma görülmüyorsa bunların çok daha selim seyirli olan, yani yeniden kanama olasılığının beklenmediği ***non-anevrizmatik "benign" perimezensefalik tipte subaraknoid kanama*** olabileceği düşünülebilir ve anjiyo tekrar ettirilmeyebilir. Hatta bazı araştırmacılar BT de subaraknoid kanamanın bu özellikleri göstermesi durumunda serebral arteriografinin yapılmasının gerekmiyeceğini öne sürmektedirler. Öte yandan bu hastalarda ikinci kez inceleme yapılmasına karar verilecek olursa Magnetik Rezonans Anjiyografi (MRA) non-invazif olması nedeni ile bir seçenek olabilir.

"Yıldırımvari" şiddetli başağrısı ile gelen bazı hastalarda ise gerek BT, gerekse PL ile BOS'ta kanama gözlenmeyebilir ve bunlarda genellikle daha ileri incelemeler gerekmez. Bu durumda başağrısı, **"primer yıldırım çakması / gökgürültüsü başağrısı"** (primary thunderclap headache) olarak isimlendirilmektedir. Bununla birlikte kanamamış anevrizmalarda "yıldırımvari" şiddetli başağrıları ile karşılaşılma oranını % 6.3 olarak bildiren bazı araştırmacılar ve bu ağrıların kanamamış bir anevrizma ile ilişkili olabileceğini öne süren olgu bildirimleri ve çalışmalar, bu hastalarda MRA incelemesinin yapılmasını risk-masraf-yarar üçgeni içinde kabul edilebilir bir seçenek haline getirmektedir. Öte yandan yıldırımçakması başağrısı sıklıkla ciddi vaskuler intrakranyal bozukluklarla birliktedir özelliklede subaraknoid hemoraji ile ilişkilidir. Bu nedenle subaraknoid hemoraji dahil olmak üzere, intraserebral hemoraji, serebral venöz tromboz, rüptüre olmamış vaskuler anevrizma gibi malformasyonlar, arteriyal disseksiyonlar, santral sinir sistemi vasküliti, pituiter

apopleksi ve üçüncü ventrikül kolloid kisti gibi organik sebepler araştırılmalı ve onlar ekarte edildikten sonra primer yıldırım çakması başağrısı düşünülmelidir.

A (b). Serebrovasküler Hastalığın Haberci Başağrısı ("sentinal" haberci ağrı);

Gerek intraserebral hemorajik, gerekse iskemik özellikteki serebrovasküler hastalıklara ait nörolojik fonksiyonel bozukluğun-belirtilerin ortaya çıkışından önceki günler-haftalar içinde hastalarda bir başağrısı ortaya çıktığı bildirilmektedir. Genellikle 24 saatten daha uzun süren, fokal kalabilen ve çok da şiddetli olmayan bu ağrıların hemorajik olaylarda %14, iskemik olanlarda ise %10 oranında görülebileceği kaydedilmektedir. Bizim bir başka çalışmamızda ise supratentoriyel iskemik SVH gelişen hastaların yaklaşık I/3'ünde iskemiye öncelik eden bir başağrısı tanımlanmıştır (Ertan ve ark. 1993). Bu bilgiyi klinik pratiğe uyarlarsak, öz geçmişinde belirgin bir başağrısı öyküsü olmayan, ancak iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, yoğun sigara içimi vb gibi vasküler hastalık açısından bazı risk faktörleri taşıyan, yaşı ileri bir kişi yeni gelişen bir başağrısıyla başvurmuş ise olası bir serebrovasküler hastalık gelişimi yönünden değerlendirilmesi ve izlenmeye alınmasının yararlı olabileceğini söyleyebiliriz. Böyle bir hastada non-invaziv bir yöntem olan servikal arterlerin Doppler incelemesine başvurulabilir. Bununla beraber bu tür "haberci' başağrıları her zaman "çok şiddetli" olmadığından hasta acil servise böyle bir dönemde nadiren gelmektedir.

A (c). İntrakranyal venöz sinüs trombozları

İntrakranyal venüz sinüs trombozlarında hastayı hekime getiren ilk bulgunun (çoğunlukla diğer nörolojik bulguların eşlik etmediği) çok şiddetli bir başağrısı olabileceği unutulmamalıdır. En sık karşılaşılan serebral venöz sinüs trombozu superior sagital sinüsün trombozudur (>%70). Serebral korteksin büyük bir bölümü kortikal venlerle bu sinüse boşalırken, bu sinüs serebrospinal sıvının geri emiliminde de önemli rol oynar. Bu nedenlerle superior sinüs trombozlarında hem intravenöz, hem de serebrospinal sıvı basınçlarındaki artışların yansıması ile intrakranyal basınç artar. Bu nedenle bu hastaların

çoğu öncelikle genellikle subakut gelişim gösteren şiddetli başağrısı ve diğer KİBAS bulguları ile başvururlar. Kortikal venlerin tutulduğu durumlarda venöz hemorajik infarktlar ve tutulan bölgenin nöro-anatomisi ile uyumlu lateralizan fokal bulgular ve epileptik nöbetler ortaya çıkabilir.

Lateral sinusler de % 70'e yakın oranlarda etkilenmektedir. Derin venler ve sinüsler %10 olguda, kavenöz sinüs trombozları ise % 5 olguda görülmektedir. Bu son durumda önceleri tek taraflı, ancak olguların çoğunda kısa bir süre sonra diğer göze de geçen ağrılı bir oftalmopleji tablosu vardır. Göz ödemli, kırmızı ve ağrıldır.

Akut / subakut yerleşmiş şiddetli başağrısı ile başvuran kişilerde hiperkoagülabilite ile birlikte giden durumların varlığının bilinmesi serebral venöz sinüs trombozu olasılığının ayırıcı tanıya öncelikle alınmasını gerektirir. Bu durumlar arasında doğum kontrol hapı kullanımı, hamilelik ve erken postpartum dönemi sayılabilir. Öte yandan protein C, antithrombin III ve protein S yetmezliğinin bilimesi, polisitemi, orak hücreli aneminin varlığı, antifosfolipid sendromu ve malignite ile ilişkili hiperkoagülabilite olasılığı başka klinik semptomu olmasa bile başağrılı bir hastada intrakranyal venöz sinüs trombozunu düşündürtmelidir.

Tanı açısından öncelikle başvurulacak görüntüleme yöntemi MR ve MR-venografi olacaktır.

A (d). Arteryel diseksiyon

Karotis arterlerinin boyun bölgesinde görülen travmatik olmayan disseksiyonlarında boyun – baş ağrısı ile birlikte geçici (% 30 olguda) veya yerleşmiş (% 50 olguda) serebral iskemi semptomları ile karşılaşılır. % 15-20 olguda ise sadece disseksiyona ipsilateral boyunyüz–baş yarımında şiddetli bir ağrı olabilir. Kimi zaman ağrı iskemik semptomların gelişmesinden saatler, hatta 1-2 gün öncesinde ilk semptom olarak ortaya çıkabilir. Disseksiyon ağrısı özgün olmayıp, bazen çok şiddetli olabilir, migreni andırabilir ya da künt bir ağrı olarak kalabilir. Genellikle genç erişkinlerde (ortalama 30 yaş) ortaya çıkan karotis arterlerinin kafaiçi bölümüne ait disseksiyonlarda ise ağrı çok

şiddetli olup, klinik tabloda epileptik nöbet görülebilir, tablo ilerleyici inme ile seyreder ve hastaların % 75 e yakını kaybedilir. Bu olguların % 20 sinde ayrıca subaraknoid kanama da tabloya eşlik edebilir. Travmatik olmayan, öyküde boyuna yönelik traksiyon ve tedavi amaçlı mekanik girişimlerin belirtilmediği hastalarda etyolojik neden birçok olguda saptanamaz. Ancak bazı hastalarda araştırmalar; fibromüsküler displazi, arterit ile seyreden (vaskülitik) sendromlar, meningovasküler sifilis, Ehlers-Danlos sendromu, Marfan sendromu, ve moyamoya hastalığı gibi nedenlerin varlığını gösterebilir.

Arka (vertebrobaziler) sistem disseksiyonlarında da klinik - etyolojik benzer özellikler ile karşılaşılır, ağrı çok şiddetli olur ve olguların % 67-78 inde ağır infarktlar gelişir.

A (e). Pitüiter apopleksi (hipofiz içi kanamaları)

Pitüiter apopleksi, genellikle hipofiz makrodenomu olan kişilerde anterior hipofiz içine oluşan kanamalar sonucu ortaya çıkan ve şiddetli başağrısı, bulantı, kusma, görme ile ilgili yakınmalar, oftalmoparezi (özellikle okülomotor paralizi) ve meningismus ile şekillenen bir klinik tablodur. Bilinç bozukluğu, epileptik nöbetler ve hipotalamik etkilenme (diabetes insipidus veya uygunsuz ADH salınımı) belirtileri ile de karşılaşılabilen pitüiter apopleksi olgularında kimi zaman "yıldırımvari/gökgürültüsü" şiddetli başağrıları tek başvuru semptomu olabilmektedir. Bu olgularda ilk istenecek inceleme ilk 48 saatte BT, sonrasında MRG dir.

A (f). Temporal Arterit

60 yaş üstü, yeni gelişmiş ve bazen akut başlangıçlı olabilen, genellikle unilateral, temporal/fronto-temporal yerleşimli zonklayıcı ağrı tanımlayan kişilerde muhakkak sedimantasyon hızının ölçülmesi ve yüksek bulunması halinde ayırıcı tanıda öncelikle "temporal arterit' düşünülmesini gerektirir. Ancak temporal arteritli hastaların %10-20'sinde sedimantasyonun normal bulunabileceği unutulmamalıdır. Öte yandan ağrı her zaman zonklayıcı olmıyabilir ve iki taraflı olabilir. Sık gürülmemekle birlikte "çene kladikasyosunun"

varlığı patognomoniktir. Polimiyaljia romatika ile ilgili semptomların varlığında doğal olarak tanıya varmak daha kolaydır. Dilde ve saçlı deride ufak damar tıkanıklıklarına bağlı nekrozlar görülebilir.

B. İntrakranyal Non-Vasküler Hastalıklara Bağlı Akut ve Subakut Başağrıları

İntrakranyal non-vasküler kökenli akut başağrıları içinde özellikle menenjitler ve diğer infeksiyonlar, tümörler, intrakranyal hipertansiyona veya hipotansiyona yol açan nedenler başta gelmektedir.

Kafaiçi enfeksiyonlar: Genellikle menenjitte başağrısı saatler - 1-2 gün içinde giderek şiddetlenir ve muayenede çoğunlukla ateş ve ense sertliği saptanır. Bununla beraber çok daha akut gelişen, ense sertliği belli-belirsiz menenjitli olgularla da karşılaşılabilir. Özellikle bakteryel menenjit olasılığının düşünüldüğü andan itibaren "hayati" bir aciliyet taşıdığı ve tanının biran önce doğrulanarak (hatta bazı durumlarda beklenmeden) hemen antibakteryel tedaviye başlanması gerektiği unutulmamalıdır. Öte yandan kulak akıntısı tanımlayan ve son birkaç gün içinde giderek şiddetlenen başağrısından yakınan bir kişide otojen kafaiçi komplikasyonlarını (epidural ampiyem, abse, menenjit vb) ayırıcı tanıya dahil etmek ihmal edilmemelidir.

Kafaiçi tümörler / kitleler: Başağrısı, kafaiçi tümörü olan erişkin olguların % 30 – 50% sinde başlangıç semptomu olarak gözükür. Tümör başağrısı genellikle haftalar-aylar içinde ilerleyici bir gelişim gösterir. Ancak lokalizasyonları nedeniyle serebrospinal sıvı yollarını kısa süre içinde tıkayan (ör. lll.ventrikül kolloid kisti, pineal bölge metastazları, arka çukur tümörleri, vb) kitleler göreceli olarak akut-subakut yerleşimli başağrısına yol açabilirler. İntrakranyal neoplasmlara bağlı başağrısı doğrudan tümöre bağlı olabileceği gibi dolaylı olarak artmış kafa içi basıncına da bağlı olabilir. Artmış kafa içi basıncına bağlı olan başağrısına çoğunlukla bulantı ve kusma eşlik eder. Öksürme, ıkınma ve valsalva manevrası gibi kafa içi basıncı artıran manevralarla başağrısı özellikle orta hat yerleşimli tümörlerde artar. Başağrısı genellikle tüm başı etkiler ve künt bir ağrı şeklinde ortaya çıkar. Başlangıçta aralıklı gelebilir, özellikle hızla gelişen tümörlerde sabahları daha kötüdür, doğrulduktan sonra

hafiflemeye başlar, ancak günler geçtikçe bu süre giderek uzamaya başlar. Öte yandan ağrı kesicilere yanıt zamanla ters orantılıdır. İnfratentorial tümörlerde başağrısının hemen herzaman olduğu ve ağrının daha çok oksipital bölgede ve ensede hissedileceği, hatta servikal kaslarda spazma yol açabileceği kabul edilmektedir. Hemisferik tümörlerde ağrının ipsilateral kafa yarımında, sella tümörlerinde ise tepede en belirgin hissedileceği belirtilmektedir. Tanıya yönelik yapılacak olan BT veya MRG ile tümör ve varsa hidrosefali görülür. Tümoral leptomeningel infiltrasyonlarda da (karsinomatöz menenjit) başağrısı görülebilir. MRG'de dural boyanma görülür ve serebrospinal sıvının sitolojik incelemesi ile tanıya gidilir.

Kafaiçi basınç yüksekliği (intrakranyal hipertansiyon): İdiyopatik intrakranyal hipertansiyon (psödotümör serebri) daha çok subakut gelişen ilerleyici bir başağrısıdır. Genellikle tüm başı tuttuğu, özellikle başlangıçta çok şiddetli olmadığı ve zonklayıcı özellik taşımadığı için gerilim tipi başağrısını andırabilir. Bazen birden de başlayabilir. Nadir olmayarak hastalar şişman, genç kadınlardır. Öksürme ve ıkınma ile başağrısı artabilir. Bulantı ve kusma eşlik edebilir. Kimi zaman "göz kararması" olarak da tanımlanan geçici göme kayıpları ve çift görmeden söz edilmesi "acilen" tanıya gidiş açısından önem taşır. Gözdibi muayenesinde papilla ödemi görülebilir, ancak kranyal görüntüleme çoğu zaman – yassı ventriküller ve frontal boynuzlarda kısmi düzleşme dışında – bulgu vermez. Yüksk serebrospinal sıvı basıncı tanıyı doğrular.

Kafaiçi basınç düşüklüğü (intrakranyal hipotansiyon): İntrakranyal hipotansiyon en sık olarak lomber ponksiyon sonrası, kranyal ve spinal cerrahileri takiben, dural yırtıklara yol açan çeşitli travmatik durumlarda (doğrudan kraniyospinal travma, ya da kimi zaman çok şiddetli bir aksırığın ya da çok güçlü ve sık öksürük ardından, veya cinsel ilişki sırasında) ortaya çıkabilmektedir. Serebrospinal sıvının dural bir yırtıktan sızması yanında serebrospinal sıvının az yapımı ya da fazla emilimi gibi durumlarda da basıç değişikliği ile karşılaşılabilmektedir. Bu durumlarla dehidratasyon, diyabetik koma, hiperpne, üremi ve ağır sistemik infeksiyonlar sırasında karşılaşılabileceği bildirilmiştir. Ancak nadir olmayarak intrakranyal hipotansiyon spontan olarak gelişebilmekte ve belirli bir neden gösterilememektedir.

Spontan-idiyopatik düşük serebrospinal sıvı basıncına bağlı başağrısı genellikle birden ve daha önce de belirtildiği gibi "yıldırımvari / gökgürültüsü" başağrısını andırır bir şekilde ortaya çıkabilir. Düşük serebrospinal sıvı basıncına bağlı başağrısının postürel – pozisyonel özelliği tanı koydurucudur. Oturma ve ayağa kalkma ile dakikalar içinde kötüleşir, tekrar yatar pozisyona geçince de saniyeler ile dakikalar (15 dakikaya kadar uzayabilir) içinde düzelir. Beraberinde ense sertliği, tinnutus, hipoakuzi, fotofobi ve bulantı olabilir. Kranyal MRG incelemesinde dural boyanma gözlenir.

Diğer nedenler: Geçici başağrısı ve nörolojik defisitlerle birlikte olan, serebrospinal sıvıda lenfositoz saptanan ve nedeni bilinmeyen "serebrospinal sıvıda lenfositoz ve nörolojik defisitlerle giden başağrısı sendromu" nda [Headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis ("HaNDL")], lenfositik hipofizitte, nörosarkoidozda, ADEM'de, Tolosa-Hunt sendromu'nda, idiyopatik pakimenenjit'te, Chiari malformasyonuna bağlı olarak ve daha birçok kafaiçi yapısal hastalıkta ve kimi zaman nörolojik ya da sistemik defisit ortaya çıkmasından önce başağrısı görülebilir.

C.Kalıcı Yapısal Değişikliğe Yol Açmayan Akut ve Subakut Başağrıları

Bu grup içinde ilk kez olan bir migren atağı veya cluster başağrısı, psikojen kökenli gerilim veya konversiyon başağrıları sayılabilir.

II. OFTALMİK KÖKENLİ AKUT BAŞAĞRILARI

Glokom krizi ve oküler inflamasyon (özellikle anterior uveitis) bu grup içinde öncelikle hatırlanacak ağrılardır. Genellikle göz arkasında, göz hareketiyle artan şiddetli, zonklayıcı ağrılar şeklinde tanımlanırlar. Glokom krizinde sert bir göz küresi, ışık reaksiyonu alınamayan geniş bir pupilla ve hiperemi hemen ayırıcı tanıyı göze yöneltecektir.

Retrobulber nörit / ön optik nörit kimi zaman göz arkası akut/subakut gelişen ve görme kaybına -birkaç gün- öncelik eden bir ağrı ile ortaya çıkabilir.

Kırmızı ağrılı gözün ayırıcı tanısında orbital inflamatuar olaylar ve retro-orbital/kavernöz sinus patolojileri söz konusudur. Ancak bu hastalarda gözlenen proptosis, kemosis ve oftalmopleji gibi fokal bulgular tanıya varmakta kolaylık sağlayacaktır. Herpes zoster oftalmikus'un deri bulgularının ortaya çıkışından birkaç gün önce sadece ağrıyla ortaya çıkabileceği de unutulmamalıdır.

III. NAZAL-DENTAL-OTOJEN NEDENLİ AKUT BAŞ-YÜZ AĞRILARI

Akut sinüs inflamasyonuna bağlı ağrılar pratikte sık karşılaşılan akut-şiddetli baş-yüz ağrısı nedenleri arasındadır. Pulpit ve dişkökü abseleri gibi dental nedenlerle, akut mastoidit ve otitis media veya eksterna gibi otojen kökenli olanlar da bu grup içinde yer almaktadır. Bu tür nedenlere bağlı ağrılar çoğunlukla inflamasyonun görüldüğü yapının çevresinde belirgindir. Bununla birlikte tüm başa yayılabilirler veya farklı alanlara yansıyabilirler. Özellikle otojen veya sinüs infeksiyonuna bağlı ve daha önce de kısaca değindiğimiz kafaiçi komplikasyonlar ise kimi zaman sadece şiddetli bir başağrısı ile ortaya çıkabilir ve ağrı dışında semptomsuz bir dönemden göreceli olarak kısa bir sürede yaşamı tehdit eden bir hale dönüşebilirler. Doğru tanıya öncelikle bu olasıklıkların varolabileceği düşünülerek varılır.

UNUTMAYIN !!!!
(İstisnalar dışında)

Akut sinüzit akut şiddetli başağrısına yol açar
Ancak kronik sinüzit kronik başağrısına yol açmaz

Servikal Spondiloz Kronik Başağrısı nedeni değildir

IV. SİSTEMİK - METABOLİK - TOKSİK NEDENLER

Acil servislere akut-şiddetli başağrısı ile başvuran hastalar arasında ağrıları sistemikmetabolik/ toksik nedenlere bağlı olanlar önemli bir yer tutar. Uluslar arası sınıflandırmada nonsefalik infeksiyonlara bağlı başağrıları içinde ele alınan bu tür ağrılarla en çok sistemik-viral infeksiyonlar sırasında karşılaşılmaktadır. Başağrısı genellikle ateşe eşlik etmekle beraber ateşin varlığı koşul değildir. Kimi zaman bu tür başağrıları çok şiddetli olmakta, beraberinde fotofonofobi, bulantı, kusma görülmekte ve baş hareketleriyle ağrı artmaktadır. Bazen ense dirençli bulunmakta ve bu hastalarda menenjit olasılığından uzaklaşmak için LP ile serebrospinal sıvının incelenmesi gerekmektedir.

Kendi pratiğimizde şiddetli başağrısı ile başvuran ancak altta yatan esas nedenin üst solunum yollarını etkileyen viral infeksiyonlar, daha nadir olarak da pnömoni, akut kolesistit, tifo ve diğer bazı gastrointestinal infeksiyonlar olduğu hastalarla karşılaştık.

Metabolik başağrıları arasında hipoksik, hiperkapnik ve hipoglisemik olanlar sayılabilir. Kış aylarında kullanılan gazla çalışan ısıtıcıların gaz kaçağının olması karbon monoksid zehirlenmesine yol açabilir. Bunun da erken bulgusu şiddetli bir başağrısı olabilir. CO-Hb düzeyinin ölçülmesi ile bu ilişki doğrulanabilir.

Akut başağrısı ile başvuran bir hastada sistemik kan basıncının yüksek bulunması “Hipertansif Başağrısı” tanısı için yeterli değildir. Feokromositoma, akut böbrek yetmezliği, hatta panik atakla ilişkili ani tansiyon yükselmelerinde şiddetli başağrısı görülmekle beraber pratikte bu durumlarla çok sık karşılaşılmaz. Bu nedenle ani tansiyon yükselmesiyle beraber akut-şiddetli başağrısı gelişen bir hastada öncelikle intrakranyal bir kanama veya diğer serebrovasküler olaylar düşünülmelidir. Ancak “hipertansif başağrısı” ön tanısı konulan hastaların çoğunda ağrının daha çok gerilim türü başağrısıyla açıklanabileceği farkedilecektir. Bu hastalarda stress veya ağrının varlığı AKB’nın yükselmesine yol açmakta, bir başka deyişle tansiyon yüksekliği ağrıya yol açmak yerine ona eşlik etmekte veya ona bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Ağrı - tansiyon yüksekliği ilişkisini değerlendirirken kişinin ortalama AKB’nın daha önce nasıl seyrettiği ve ağrı sırasında saptanan değer ile olan oran göz önüne alınmalıdır.

Çok nadir olmakla birlikte akut veya subakut şiddetli başağrısının bir miyokard infarktüsünün erken bulgusu olarak gözükebileceği bildirilmiştir. Nitekim 49 yaşında bir erkek hastamızda 3 günlük şiddetli ve nedeni belirlenemeyen başağrısının, dördüncü gün ağrının göğüse doğru yayılması ile -yapılan tetkikler sonunda- akut miyokard infarktüsüne bağlı olduğu ortaya çıkmıştı. İskemik kalp hastalığı olan ve eforla (ör. koşu vb) ortaya çıkan başağrıları tanımlayan hastalarda gözlenen başağrısı "Kardiyak sefalji" olarak adlandırılmakta ve bu başağrısının İKH tanısına öncelik edebileceği bildirilmektedir.

Çeşitli sistemik hastalıkların seyri sırasında (ör. Behçet Hastalığı, SLE vd.) şiddetli başağrıları görülebileceğinden öykü alırken özgeçmiş ve sistemik hastalık yönünden sorgulama ihmal edilmemelidir. Ayrıca öykü kısmında sıraladığımız çeşitli ilaç ve maddeler da "akut başağrısı" nedeni olabilirler. Ayrıca gelen hasta kadın olması durumunda o sırada mens görüp görmediği de kaydedilmelidir.

Özetle yapılandırılmış pratik bir algoritma hekim için acilin yoğun ortamında başağrısı ile başvuran olguların değerlendirme ve yönetimini hızlandırmak ve doğrulamak için yararlı olacaktır. Algoritma hekimler tarafından sergilenen başağrısına yaklaşım farklılıklarını azaltmayı klinik karar vermeyi kolaylaştırmayı hedeflemektedir.

AKUT KAS GÜÇSÜZLÜĞÜ İLE GELEN HASTAYA YAKLAŞIM

Şakir Delil, Nurten Uzun

Akut gelişen nöromüsküler hastalık nedenleri çok sayıda olsa da burada ilk akla gelecek hastalıklar: Akut inflamatuar demiyelinizan polinöropati, miyastenia gravis ve inflamatuar miyozitlerdir (polimiyozit/dermatomiyozit). Diğer nedenler Tablo 1'de sıralanmıştır.

Tablo 1. Sağlıklı bir kişide gelişen kas güçsüzlüğünün başlıca nedenleri

Ön boynuz hücresi

- Poliomiyelit
- Motor nöron hastalığı

Periferik sinir

- Akut inflamatuar demiyelinizan polinöropati (Guillain-Barré Sendromu)
- Difteri
- Ağır metal zehirlenmesi
- Kene paralizisi
- Porfiri polinöropatisi
- Kritik hastalık polinöropatisi
- Yetmezlik durumları (alkolizm, beriberi, pellagra, vitamin B12)

Nöromüsküler bileşke

- Miyastenia gravis
- İlaca bağlı miyasteni
- Lambert-Eaton miyastenik sendrom
- Botilismus
- Organofosfat zehirlenmeleri

Kas

Polimiyozit/dermatomiyozit

Periyodik paraliziler

Toksik miyopati

Miyoglobinüri/Rabdomiyoliz

Nöroleptik malign sendrom

Nöromüsküler acil durumlar genellikle, önceden nöromüsküler hastalık tanısı almış olan hastalarda gelişir (Tablo2).

Tablo 2. Bilinen nöromüsküler hastalığı olan hastalarda acil durumlar

I. SOLUNUM YETMEZLİĞİ / BULBER FONKSİYON BOZUKLUĞU

Reversibl nöromüsküler hastalıklar

Myastenia gravis

Akut inflamatuar demiyelinizan polinöropati

Polimiyozit

İrreversibl nöromüsküler hastalıklar

Motor nöron hastalığı

Müsküler distrofiler

Karnitin eksikliği

Asit maltaz eksikliği

II. KARDİYAK KOMPLİKASYONLAR

İleti bozuklukları

Miyotonik distrofi

Polimiyozit

Otonom bozukluklar

Akut inflamatuar demiyelinizan polinöropati

Elektrolit bozuklukları

Periyodik paraliziler

Bazen de bilinen sistemik bir hastalık, ör: nöroleptik malign sendromda olduğu gibi akut nöromüsküler semptomlar ile ortaya çıkabilir.

I. AKUT GÜÇSÜZLÜĞE NEDEN OLAN PERİFERİK SİNİR HASTALIKLARI

1. AKUT İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİRADİKÜLONÖROPATİ

Periferik sinir ve köklerinin demiyelinizasyonu sonucu gelişen, geri dönüşlü zaaf ve duyu kusuru yapan, otoimmün inflamatuar polinöropatidir. En sık formu olan Guillain-Barré Sendromu (GBS)olguların %85-90'ını oluşturur.

Tanı kriterleri arasında 1-4 hafta içinde yerleşen birden fazla ekstremitede güç kaybı ve refleks kaybı vardır. Hastaların %60'ında nörolojik semptomlardan 1-4 hafta önce (üst solunum yolu veya gastroenterit) bir enfeksiyon öyküsü alınır. Campylobacter jejuni, sitomegalovirüs, ebstein-barr virüs, mycoplasma, HIV, herpes, hepatit virüs enfeksiyonları, influenza, kuduz, difteri ve tetanoz toksoidleri, oral polio aşısı, cerrahi girişimler, kanser ve gebelik gibi çeşitli tetikleyici olaylar GBS ile ilişkili bulunmuştur.

GBS'unun ortaya çıkmasına neden olan süreçleri miyelin yapısında yer alan antijenlere karşı gelişen antikor-kompleman aracılı reaksiyonun yol

açtığı öne sürülmüştür. Nitekim bu hastaların kanlarında yüksek oranda anti-gangliosid antikorlar (anti-GM1, anti-GD1a, anti-GQ1b) gösterilmiştir. Bu antikorların GBS'unun alt tiplerinin (AMAN, AMSAN, Miller-Fisher Sendromu) belirlenmesinde özgünlükleri yüksektir.

İlk semptomlar sadece el ve ayaklarda parestezileri içerebilir. Sıklıkla alt ekstremitelerden başlayan güçsüzlük simetriktir. Şikayetler olguların %50'sinde 2 hafta, %90'ında 4-5 haftada maksimuma ulaşır. %50-70'inde bilateral yüz felci görülür. Ekstra-oküler, yutma ve solunum kasları tutulabilir. Refleksler kaybolur veya çok zayıflar. Kardiyak aritmi, hipo-hipertansiyon, bradi-taşikardiler, ileti blokları, geçici idrar retansiyonu, terleme bozuklukları ve paralitik ileus gibi otonom fonksiyon bozuklukları yanı sıra, duysal kayıp, vibrasyon ve pozisyon hissi kaybı da sıktır.

GBS'da klinik tablo değişkendir. Kas güçsüzlüğü ekstremite ve yüs kaslarında hafif güçsüzlükten, quadripleji ve mekanik ventilasyon gelişebilecek duruma kadar değişebilir. Hastalarda %30'a varan oranlarda mekanik ventilasyona gerek duyulabilecek solunum yetmezliği gelişebilir. %2-5'i, solunum yetmezliği, pulmoner emboli ya da otonom bozukluklara bağlı kardiyovasküler sorunlar nedeni ile kaybedilir. Hastaların yaklaşık %70'i 12 ay içerisinde, %82'si 24 ay içerisinde iyileşmelerini tamamlamaktadır. %5-10'unda sekel kalır, iyileşenlerin %2-5'inde ise rekürrens gözlenir.

GBS'da en güvenilir tanı yöntemleri elektromiyografi (EMG) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemeleridir. Semptomlar başladıktan 3-4 gün sonra BOS'da hücre artmaksızın protein artışı (albümino-sitolojik dissosiyasyon) ve EMG'de azalmış motor ileti hızları, uzamış distal motor latanslar, F yanıtları ve H-refleksi kaybı veya gecikmesi tanı için en önemli ipuçlarıdır. EMG'de (2-3 hafta sonra) aksonal tutulum işaretleri (denervasyon belirtileri olan pozitif diken ve fibrilasyon potansiyelleri) varsa bu durum tam iyileşme için kötü prognoza işaret eder. Diğer kötü prognoz belirteçleri: İlk EMG'de motor kas yanıtının ileri derecede düşük amplitüdlü olması, ileri yaş, komorbid hastalıklar, ağır ve hızlı seyirdir.

Tedavi: Destekleyici ve immünolojik tedavi olarak ikiye ayrılır.

Destekleyici tedavi: Hastalığın erken dönemlerinde gelişebilecek solunum yetmezliği, yutma güçlüğü, otonom bozukluklar, pulmoner emboli, atelektazi ve derin ven trombozlarına yöneliktir. Mekanik ventilasyon endikasyonu için en önemli belirteç vital kapasitedir. Vital kapasite hipoksi gelişmeden önce düşer. Vital kapasite 15 ml/kg'ın altına (Normali: 60 ml/kg) inerse entübasyon gerekir.

İmmünoterapi: GBS'nun immünolojik tedavisinde plazmaferez veya intravenöz immün globulin (IVIg) uygulanır. Birinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. Kongenital IgA yetmezliği, hiperviskozite, kronik böbrek yetmezliği veya konjestif kalp yetmezliği yoksa IVIg kullanımı daha pratiktir. Tedaviye mümkün olduğu kadar erken, tercihen semptomların başlamasını takiben 7-10 gün içinde başlanmalıdır. Plazmaferez veya IVIg tedavisinden biri uygulandıktan 2 hafta sonra hiçbir düzelme olmaz ise diğeri uygulanır. Plazmaferez gün aşırı toplam 5 seans, her seansta 50ml/kg plazma değişimi, IVIg ise 5 gün 0.4 g/kg/gün uygulanır. tedavide kortikosteroidlerin yararı gösterilmemiştir.

2. KENE PARALİZİSİ

Genellikle çocukları etkiler. Nöromüsküler bileşkeyi etkileyen bir nörotoksin salgılar. Klinik tablo GBS'na benzer. Çoğunlukla yürümede dengesizlik şeklinde bir prodrom döneminden sonra assendan paralizi ve hiporefleksi gelişir. Disfaji, dizartri, fasiyal paralizi ve oküler zaafa neden olur. Maruziyet engellenemezse solunum yetmezliği ile ölüme neden olabilir.

3. PORFİRİ

Akut batın tablosunu taklit eden abdominal kramplar, hızlı ilerleyen motor güçsüzlük, nöbetler ve ajitasyon gelişir. EMG'de hafif azalmış sinir ileti hızları ve düşük amplitüdler gözlenir. İdrara kahve rengini veren gama-aminolevulinik asit ve porfobilinojen artışı ile tanı konur.

4. DİFTERİK POLİNÖROPATİ

Hastaların %20'sinde primer enfeksiyondan 1-2 hafta sonra yumuşak damak paralizisi gelişir, bunu ekstremiteleri etkileyen duysal-motor polinöropati, bulber tutulum, akomodasyon bozukluğu ve dilate pupiller izler. EMG'de sinir ileti çalışmalarında demiyelinizan polinöropati gözlenir. Uygun antibiyotik tedavisi ile düzelir.

5. POLİOMİYELİT

Genellikle bir ekstremiteyi etkileyen, hızlı başlayan asimetrik güçsüzlük, meningeal bulgular ve BOS'ta pleositoz görülür. EMG'de fasikülasyonlar ve nörojenik potansiyeller görülür.

6. ARSENİK VE KURŞUN İNTOKSİKASYONU

Kronik maruziyette, yavaş progresyonun olduğu motor nöropati, akut entoksikasyonda ise ensefalopati ve sistemik bulgular gözlenir.

II. AKUT GÜÇSÜZLÜĞE NEDEN OLAN NÖROMÜSKÜLER BİLEŞKE HASTALIKLARI

1. MİYASTENİA GRAVİS :

Nöromüsküler bileşkedeki asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen ve kas membran depolarizasyonunu engelleyen antikorlara bağlı gelişen otoimmün bir hastalık olan miyastenia gravis'in ana özelliği devam eden aktivite ile kötüleşen, istirahat veya antikolinesteraz ilaçlar ile düzelen kas güçsüzlüğüdür.

Miyastenik güçsüzlük tipik olarak sabah en azdır ve gün ilerledikçe kötüleşir. MG'li hastalarda yorulma sık olmasına rağmen genellikle başvuru nedeni değildir. Hastalar daha ziyade kas güçsüzlüğü veya işlev bozukluğu nedeni ile doktora başvururlar. Oküler ve fasiyal kasların sık tutulması nedeni ile en sık diplopi, pitoz, disfaji, çiğneme güçlüğü görülür. Üçte ikisinde pitoz veya çift görme başlangıç belirtisidir, 2 yıl içinde neredeyse hepsinde her iki belirti de

ortaya çıkar. Boyun ve proksimal kas güçsüzlüğü de gözlenir. Hastalığın en sık ortaya çıkış yaşı kadınlarda 20-30, erkeklerde 50'den sonradır.

Oküler ve jeneralize olmak üzere 2 tipi vardır. Olguların %10'unda güçsüzlük oküler kaslarda sınırlı kalır (oküler miyasteni). Geri kalanlarda güçsüzlük 2 yıl içinde ilerleyerek orofaringeal ve ekstremite kaslarını tutar (jeneralize miyasteni).

Miyastenik semptomları kötüleştiren faktörler: Sistemik hastalıklar (özellikle enfeksiyon), emosyonel bozukluklar, gebelik, menstrüel döngü, hipo-hipertiroidi, vücut ısısının artışı ve nöromüsküler iletiyi bloke eden ilaçlardır.

Hastaların %70'inde timik hiperplazi, %10'unda timoma bulunmuştur. Antikor üretiminin timik disfonksiyon ile ilişkisini gösteren süreçlerin olması burada timusun hastalıkta odak olduğunu düşündürür. Nitekim timomalı hastalarda timektomi ile kür sağlanması da bunu destekler.

Tanı: Okülobulber belirtiler ile başlayan ve gün içinde dalgalanma ile seyreden bir klinik tablo MG'i düşündürür. Ayrıca öyküde spontan remisyonların varlığı bu tanıyı destekler, kolinesteraz inhibitörleri ile kas gücünde objektif düzelme tanıyı koydurur. Tanı için intravenöz (edrophonium) veya oral (piridostigmin) tedaviler kullanılır.

Ayrıca soğuğun nöromüsküler kavşaktaki iletiyi düzeltici etkisi nedeni ile pitotik göze uygulanan "buz testi" nde klinik düzelme de tanıda yardımcıdır. Elektrofizyolojik incelemelerde ardışık (repetetif) sinir uyarımı ve tek lif EMG incelemeleri defektif nöromüsküler iletiyi gösterir. Serolojik incelemelerde ise "asetilkolin reseptör antikoru" na bakılır. Jeneralize MG'li hastaların %80'inde oküler MG düşünülen hastaların ise %55'inde yüksek antikor düzeyleri bulunmuştur. MG tanısı ile izlenip de bu antikorun negatif olduğu hastalarda ise diğer bir antikor olan anti-MuSK antikoru %50 oranında pozitif bulunmuştur. Bu antikorun timoma ile güçlü bir ilişkisi vardır.

Tedavi:

Semptomatik tedavi: Asetilkolinin yıkımını engelleyen kolinesteraz inhibitörleri kullanılır. Bunun için en uzun etkili olan piridostigmin ilk sıradadır.

Timektomi: Yaygın miyastenisi olan, 60 yaşın altında ve özellikle tanısı yeni konmuş her hastaya elektif timektomi önerilir. Girişim öncesi immünsupresif tedavi, IVIg veya Plazmaferez uygulanması postoperatif morbidite ve mortaliteyi azaltır.

İmmunsupresan ilaçlar: En sık metilprednisolon kullanılır. 1-2 mg/kg dozunda başlanıp, etkisi başladıktan sonra tedricen azaltılarak, idame için en düşük doza indirilir.

Steroidlerin kontrendike olduğu veya yan etki nedeni ile kullanılamaz olduğu durumlarda siklofosfamid, azathiopirin veya mikofenolat mofetil kullanılabilir. Bazen de prednisolon; siklofosfamid, azathiopirin veya mikofenolat mofetil ile birlikte kullanılınca tek başına kullanımına göre daha fazla yarar sağlayabilir.

IVIg veya Plazmaferez (PE): Şiddetli akut miyastenik kriz veya solunum yetmezliğinde ya da diğer ilaçların fayda etmediği durumlarda, tabloyu kontrol altına almak veya timektomiye hazırlık için kullanılabilir. Tedavi protokolü GBS'nda olduğu gibi, 5 gün IVIg, ya da gün aşırı 5 seans PE'dir. Her iki tedavide de iyileşme 1 hafta içinde görülür. Etki süresi birkaç ay sürebilir.

Solunum güçlüğü artarsa entübasyon ihtiyacı doğabilir(miyastenik kriz). Bazen de kolinesteraz inhibitörü ilaçların yüksek dozda kullanılması nedeni ile kolinerjik kriz ortaya çıkar. Bu durum kendini mide bulantısı, terleme, motilite bozukluğu ve hipersalivasyon ile gösterir. Miyastenik kriz-kolinerjik kriz ayırımını yapmak için edrophonium testi yapılır. Her iki durumda da yoğun bakım şartları hazır edilmelidir.

Burada entübasyon kriteri, zorlu vital kapasitenin 1.5 litrenin altına inmesidir.

Nöromüsküler kavşağı etkileyen bir çok ilaç MG'i kötüleştirebilir (Tablo.3).

Tablo 4. Miyastenia Gravisi kötüleştiren ilaçlar:

Antibiyotikler:

Neomisin, streptomisin, kanamisin, gentamisin, tobramisin, linkomisin, klindamisin

Antiromatizmal ilaçlar:

D-penisilamin, klorokin

Kardiyovasküler ilaçlar:

Lidokain, kinin, kinidin, prokainamid, propranolol

Antikonvülzif:

Fenitoin

Psikiyatrik ilaçlar:

Lityum, klorpromazin.

2. LAMBERT-EATON MİYASTENİK SENDROM:

Güçsüzlük ile kendini gösteren, küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkili, motor ve otonom sinir terminallerindeki voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını hedef alan otoimmün kökenli paraneoplastik bir hastalıktır. MG'ten farkı: Daha ileri yaşlarda ortaya çıkar, refleksler genelde kayıptır, ağız kuruluğu ve impotans gibi otonom fonksiyonlarda bozukluk vardır, anatomik düzey presinaptiktir, yarısından fazlasında malignite saptanır, bunların da çoğu küçük hücreli akciğer kanseridir. Tanıda en yararlı laboratuar incelemesi presinaptik patolojiyi gösteren EMG'dir.

Malignite tedavisi ile bulgular geriler. Tedavide 3,4 diaminopiridin ve piridostigmin faydalıdır. Bazen IVIg veya PE gerekebilir.

3. BOTULİZM:

Clostridium Botulinum adlı anaerobik bakterinin oral veya açık yara ile alınması ile oluşur. Toksin, motor ve otonomik sinir terminallerinde asetilkolin salınımını engelleyerek presinaptik blokaj yaratır.

Belirtiler, bulanık görme, pitoz, bulantı ve kusma ile başlar. 3-4 gün içinde bulber ve ekstremite kaslarında güçsüzlük, ağız kuruluğu, kabızlık, idrar retansiyonu, midriyazis ve pupilla cevapsızlığı yerleşir. Erken verilen antitoksin faydalıdır. Ancak düzelme çok yavaştır. Tedavinin esası mekanik ventilasyondur.

III. AKUT GÜÇSÜZLÜĞE NEDEN OLAN KAS HASTALIKLARI

1. İDİYOPATİK İNFLAMATUAR MİYOPATİLER (POLİMİYOZİT/ DERMATOMİYOZİT):

Subakut yerleşimli, simetrik proksimal kas zaafı ve artmış serum kreatin kinaz (CK) ile ilişkili hastalıklardır. Edinsel kas zaafının en sık nedenleridir. Kas zaafı genellikle alt ekstremitelerden başlar aylar sonra hastalar merdiven çıkma, çömelip kalkma ve yürümede zorluk çekerler. Ayrıca boyun ekstensörlerinin güçsüzlüğü ve yutma zorluğu gelişir. CK değerleri normalin 20 katına çıkabilir. EMG'de miyopatik motor ünit potansiyelleri ve spontan aktivite gözlenir. Kesin tanı biyopsi ile konur. Başlıca tedavi immünsüpresyon (kortizon, azathiopirin ve methotrexate) tedavileridir. Hastanın takibi CK değerlerinde düşme ve klinik takip ile yapılır.

Dermatomiyozitin en önemli klinik özelliği deri bulgularının olmasıdır. Çocukluk çağı dermatomiyozitinin kendine has özelliği vaskülitin ön planda olmasıdır. Geç dönemde %30 oranında malinite ile ilişkilidir. Her iki hastalıkta da kardiyomiyopati ve intersisyel akciğer hastalığı gelişebilir.

2. PERİYODİK PARALİZİLER:

Oldukça nadir görülen, ataklarla seyreden, iyon kanal bozukluklarıdır. Kas güçsüzlüğü ile ortaya çıkan ataklar sırasında Hiper-hipo veya normo kalemik paraliziden söz edilir. Hipokalemik periyodik paralizi primer ve sekonder nedenlere bağlı gelişir. Sekonder nedenlerin en sık sebebi, tirotoksikozdur. Otozomal dominant geçiş gösterirler ve gen lokusları saptanmıştır. Bu tabloların genel özellikleri, epizodik kas güçsüzlüğü veya kas sertliğidir, hastalar ataklar arasında asemptomatiktirler ve karbonik anhidraz inhibitörlerine cavap verirler. Genellikle ataklar klinisyen tarafından gözlenemediği ve ataklar arası asemptomatik olduğu için hastalardan ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Hiper-hipo kalemik periyodik paralizi arasındaki önemli farklar tablo. 5'te verilmiştir.

Tablo.5 Hiper ve hipokalemik periyodik paralizi arasındaki farklar:

	Hipo KPP	Hiper KPP
Başlangıç yaşı	2.dekad	1.dekad
Atak süresi	Saatler-günler	Dakikalar-2 saat
Atağın şiddeti	Ilımlı-ağır	Hafif-ılımlı
Tetikleyen nedenler	Egzersiz ve karbohidrat	Egzersiz sonrası, açlık, K yükü
Miyotoni	Yok	Var
Serum potasyumu	Düşük	Normal, yüksek
Zaaf tedavisi	Karbonik anhidraz inh	Karbonik anhidraz inh
Miyotoni tedavisi	_	Mexiletin
Sorumlu mutasyon	1q31-32	17q23.1

3. MİYOGLOBİNÜRİ-RABDOMİYOLİZ:

Bazı nedenlerden dolayı kas liflerinde meydana gelen nekroz (rabdomiyoliz) sonucunda açığa çıkan miyoglobinin idrarla atılması (miyoglobinüri) ile karakterize bir tablodur. Hasta idrarın koyu renkte olduğunu ifade eder, burada hastaların tarif ettiği durumu hematüri olarak değerlendirmemek gerekir. Başlıca klinik bulgular: Kas güçsüzlüğü, kaslarda şişlik, idrarda koyulaşmadır. CK ileri derecede artmıştır. İdrarda yüksek oranda miyoglobin saptanır. Bu durum böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hiperpotasemi, hiperfosfatemi, hipo-hiperkalsemi kardiyak aritmilere neden olabilir.

Tedavide iki temel nokta: Böbrek ve kardiyak fonksiyonların yakından takip edilmesidir.

Rabdomiyoliz ve myoglobinüriye neden olan durumlar:

Aşırı fizik aktivite, travma, infeksiyonlar, iskemi, kokain kullanımı, hipo-hipertiroidi, hiperparatiroidi, toksin ve ilaçlar, nöroleptik malign sendrom ve bazı miyopatilerdir.

Kaynaklar:

1. Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp etkinlikleri 2005; 147-158

2. Gronseth , G.S. & Barohn, R.J. 2000, Practice paramater: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis, Neurology. Vol. 55, pp. 5-15

3. Bradley, W.G Neurology in Clinical Practice 2008

4. John C. M. Brust. Current Diagnosis and Treatment in Neurology 2008

5. Martin A. Samuels. Manual of Neurology 2006

PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNİ ETKİLEYEN SİSTEMİK HASTALIKLAR

Şakir Delil, Meral E. Kızıltan

Genel bilgiler:

Periferik sinir sistemi otonomik ve somatik sinir sistemleri olarak ayrılabilir. Somatik sinir sistemi duysal ve motor sinirleri içerir. Motor sinirler nöromüsküler bileşke üzerinden kasları innerve ederler. Bu 3 kısım sinir sisteminin bazı bölgelerinde beraber iken bazı bölgelerde de ayrı ayrı bulunurlar. Otonom, duysal ve motor sinirlerin bozuklukları, farklı yakınma ve bulgulara neden olurlar.

Otonom sistemin bozuklukları teorik olarak her viseral organın işlev bozukluğuna neden olabileceği için çok çeşitli bulgularla karşımıza çıkabilir. Sık görülenler arasında postüral hipotansiyon, sfinkter kusurları, kardiyak ileti bozuklukları, impotans, terleme anormallikleri sayılabilir. Duyu yollarının lezyonlarında ağrı, parestezi (iğnelenme duyusu) gibi pozitif semptomlar ya da hipoestezi (duyuda azalma) ve anestezi (duyunun tam kaybı) gibi negatif semptomlar ortaya çıkar. Motor yolların lezyonları ise güçsüzlük gibi negatif ya da fasikülasyon ve kas krampı gibi pozitif bulgulara yol açabilir.

Nöromüsküler Hastalıklara yaklaşım:

Birçok polinöropati sistemik hastalıkların herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Bu nedenle periferik sinirlerin etkilendiği bir tablo ile karşılaşan klinisyen hastanın öz geçmişinden bu tabloya neden olabilecek hastalıkları araştırmalıdır. Hastalığın başlangıç yaşı, doğal seyri (akut-subakut-kronik), monofazik mi? Ataklarla mı seyrettiği, yakın akrabalarında benzer yakınmaların olup-olmadığını sorgulamalıdır.

Periferik sinir sisteminin etkilendiği bölümler tanımlandıktan sonra, hastada gerçek acil durum olan otonom bozukluk ve solunum yetmezliği riski

varsa tedavi için klinik tablo stabil oluncaya kadar hastanede yatırılmalıdır. Periferik sinir sistemi semptomları anatomik açıdan proksimal-distal olarak ifade edilirse klinik tablo daha kolay kavranır. Ancak bulguları periferik sinir sistemine lokalize etmeden önce, merkezi sinir sistemine ait bir hastalık olmadığından emin olmak gerekir.

Nöromüsküler hastalıklar (distale doğru): Radikülopati, poliradikülopati, pleksopati, mononöropati, polinöropati, nöromüsküler bileşke hastalığı ve myopati ile sonlanır. Burada sistemik hastalıklarda en sık görülen tablo olması nedeniyle polinöropatiler anlatılacaktır.

Tanıya varmada öyküden elde edilecek bilgiler çok önemlidir. Hastalara yakınmalarının akut-subakut-kronik mi başladığı, zaman içinde nasıl seyrettiği sorulmalıdır. Şikayetleri arttıran-azaltan faktörlerin ve ailede benzer durumların olup olmadığı bilinmelidir.

Elektrodiyagnostik incelemeler polinöropati için en değerli bilgileri veren tetkiklerdir. Bu incelemeler, sinir-ileti çalışmaları, iğne EMG'si ve ardı sıra uyarıları içerir. Bütünleyici incelemeler ise kas ve sinir biyopsileridir. Laboratuar incelemeleri serum kreatinkinazı da içerecek şekilde tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1.Nöropati incelemesinde sık istenen laboratuar testleri

Kategori	**Testler**
Genel Biokimya	Tam kan sayımı, ESH Elektrolit (Na, K, Ca, Mg, fosfor) Glukoz, OGTT, HbA1c Renal, karaciğer fonksiyon testleri ve kreatin kinaz düzeyleri Tiroid fonksiyon testleri Vitamin B12 ve homosistein
İmmunolojik tarama	ANA (Anti nükleer antikor), Romatoid faktör Serum protein elektroforezi
İnfeksiyöz hastalık	Sifiliz (RPR-VDRL) ve Lyme titreleri, HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV

PERİFERİK NÖROPATİLER:

Periferik nöropati motor, duysal ve otonom sinirlerin hasar veya hastalığına verilen addır. Nöropati saf motor, saf duysal veya duysal-motor olabilir. Simetrik (polinöropati) olabileceği gibi izole tek bir sinir hasarı (mononöropati) ya da mültipl-dağınık (multifokal nöropati, mononöritis mültipleks) da olabilir.

Mononöropati: İzole tek sinir hastalığıdır.Genel popülsyonu en sık etkileyen hastalıklar arasındadır. En sık nedeni basıdır, özellikle sinirin travmaya maruz kaldığı bölgelerde sıktır. Diğer nedenler mültifokal demiyelinizasyon veya sinirin beslenmesini sağlayan damarın tıkanması sonucunda olur. Özellikle sinir mikro travmaya maruz kaldığında örneğin: Karpal tünel sendromunda mediyan, dirsekte ulnar, dizde ise peroneal sinir en sık etkilenen sinirlerdir, diğerleri tablo 2'de verilmiştir. Çok tipik öykü ve klinik muayene bulguları olduğu için çoğu zaman EMG'ye gerek kalmayabilir. Tedavide atel ile stabilizasyon veya steroid enjeksiyonu da uygulanabilir.

Tablo 2. Tuzaklanmaya bağlı en sık görülen mononöropatiler

Sinir	Tuzaklanma Yer(ler)i	Tuzaklanma Nedenleri
Median	Bilek, önkol	Karpal tünel sendromu
Ulnar	Dirsek, üst önkol, bilek	Ulnar felç, kubital tünel
Radial	Aksilla, spiral oluk, ön kol, bilek	Kolluk değneği, sert cisim
Lateral femoral kutanöz	Anterior superior iliak çıkıntı	Bası,obezite, gebelik, dar kemer
Femoral	Anterior üst bacak	Kompresyon
Siyatik	Pelvis	Priform send, tuberositaischiadicus tuzaklanması
Peroneal	Dizden geçerken	Uzun süre çömelme, bacak bacak üstüne atma
Tibial	Dizden geçerken, ayak bileği	Tarsal tünel sendromu

Mononöropati multipleks: Ayrı ayrı ve uzun sinirlerin tek tek tutulumudur. Tutulum ciddi olduğunda bazen polinöropati ile karışabilir, ayırımında öykü önemlidir. Vaskülit mononöritis multipleksin ana nedenidir. Duysal, motor veya ikisi bir arada olabilir. Prognoz altta yatan hastalığa bağlıdır.

Polinöropati (PNP): Hastalık seyri boyunca tutulum simetriktir. Eldiven-çorap tarzında dağılım tipiktir. Eğer tutulum belli bir şekli izlemiyorsa polinöropatiden söz etmek güçtür. Örneğin sağ mediyan sinir tutulurken solun tutulmadığı ya da sol mediyan ve radiyal tutulurken sol ulnarın tutulmadığı zaman polinöropatiden söz etmek zordur. Yüzlerce nedeni vardır. En sık rastlananları Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3.Polinöropati nedenleri

Kategori	**Spesifik süreçler**
İnfeksiyöz hastalıklar	Lepra HIV Borrelia (Lyme) Difteri
İnflamatuar hastalıklar	GBS, CIDP, Multifokal motor nöropati Kollajen vasküler hast (PAN, Wegener, R.Artrit, Sjögren, SLE)
Diğer sistemik hastalıklar	DM Kronik böbrek yetmezliği Tiroid disfonksiyonu Paraproteinemi Amiloidoz Vitamin eksikliği (ör. Vitamin B12) Yoğun bakım nöropatisi
Genetik bozukluklar	Herediter motor-duysal nöropatiler (Charcot-Marie-Tooth) Herediter duysal ve otonom nöropatiler
Toksinler	Kötüye kullanılan maddeler (Alkol, hidrokarbonlar) Ağır metaller (Arsenik, Kurşun, Civa, Talyum) Zehirler (Arsenik, n-Hexan)
İlaçlar	Antineoplastikler (Sisplatin, Vinkristin,Suramin) Antimikrobial (antiretroviral, Klorokin, Dapson, INH, Metronidazol) Kardiyovasküler (Amiodaron, Hidralazin, Perheksilen) Diğer (Kolşisin, Disulfiram, Statinler, Altın, L-Triptofan, Fenitoin,)

SİTEMİK HASTALIKLARLA İLİŞKİLİ POLİNÖROPATİLER

DİABETİK NÖROPATİLER:

Nöropatinin en sık nedenidir. Objektif testler ile diabetik hastaların üçte ikisinde saptanır. Semptomlar en sık ayaklarda yanma, uyuşma ve ardından gelişen ellerin tutulumudur. Bunu pozisyon, vibrasyon kaybı ve ayaklarda trofik değişiklikler izler. Diabetik sinir hasarı çok çeşitli klinik sendromlara neden olur:

1. Distal simetrik sensorimotor nöropati: Erken dönemde dokunma, ağrı ve ısı duyusu kaybolur. Ayaklarda uyuşukluk, paresteziler, dizesteziler ortaya çıkar. Ağrılı diabetik nöropati bu evrede meydana gelir.

2. İnce lif ve ağrılı nöropati: Distal dokunma ve ısı kaybı ile beraber yanma, zonklama ve elektriklenme ile birlikte özellikle geceleri allodini (normalde ağrı uyandırmayan bir objenin cilde teması ile ağrı olması) olabilir.

3. Otonom nöropati: Diyabetik hastaların yarısını etkiler. Erektil disfonksiyon, nörojen mesane, miksiyon senkopu, postüral hipotansiyon ve gastrointestinal dismotiliteye neden olur. Otonomik tutulumun sessiz kardiyak iskemi ve aritmilerde de rol oynadığı öne sürülür. Yatar durumda ayakta iken kan basıncı ölçümü diyabetiklerdeki nörolojik muayenenin rutin bir parçası olmalıdır.

4. Mononöropati: Periferik sinirler, sinir kökleri ve kraniyal sinirlerden de en sık 3, 6 ve 7. kafa çiftleri iskemiye duyarlı oldukları için en fazla bunlar etkilenir. Hatta, dermatomal bir şerit şeklinde uyuşukluk ve ağrıya neden olan iskemik torasik radikülopati "zona zoster"in prodromu ile karışabilir.

5. Bölgesel nöropatik sendromlar: İnce lif nöropatisi, iskemik mononöropati ve bölgesel nöropatik sendromlardır. Bu sendromlar herhangi bir kombinasyonda da olabilir.

6. Diabetik pleksopati: Tipik olarak yaşlı hastalarda, günler ya da haftalar içerisinde hızla başlar. Başlangıç belirtisi uyluk ön yüzünde ağrıdır, bunu kuadriseps güçsüzlüğüne bağlı dizin öne bükülmesi izler, birkaç hafta içinde kayıp ilerler, aylar boyu stabil kalır, nihayetinde aylar veya birkaç yıl içinde bir miktar iyileşme olur. Muayenede kuadriseps kasının kuvvet kaybı ve şiddetli atrofisi saptanır.

Tanı yöntemleri:

Diabetli bir hastada dikkatli öykü ve fizik muayene genellikle tanısaldır. Açlık kan şekerinin normal olduğu durumlarda 2.saat OGTT tanıya götürür. EMG-Sinir ileti çalışmaları büyük lif nöropatisini gösterir, ancak küçük (myelinsiz, c-lifleri) lif nöropatisi için sensitivitesi düşüktür.

Tedavi:

Diabetik nöropatinin gelişimini engellemek ve ilerlemesini kontrol altına almanın en iyi yolu glukoz kontrolüdür (açlık kan şekerinin 110, HbA1c'nin 7'ye çekilmesi). Ağrılı diabette basamaklı bir tedavi programı en etkili olanıdır. Belli başlı tedaviler şöyle sıralanabilir:

Diyabetik ayak bakımı ile morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan otonom nöropati tedavisi mülti-disipliner tedavi gerektirir.

Ağrı ve duysal şikayetler için etkinlikleri kanıtlanmış bazı ilaçlar tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo-4: Ağrılı diabetik nöropatide etkinlikleri kanıtlanmış ilaç tedavileri

Grup	Etken madde
Lokal ilaçlar	Kapsaisin krem, Lidokain
Anti depresan ilaçlar	Trisiklik antidepresan: Amitriptilin, İmipramin, Klomipramin SSRI: Sitalopram, Paroksetin SNRI: Duloksetin, Venlafaksin
Anti epileptik	Pregabalin, Gabapentin, Karbamazepin, Fenitoin, Lamotrijin?
Opiyatlar	Oksikodon, Morfin, Metadon, Tramadol

Tiroid Bozuklukları:

Hipotiroidi: Yavaş yerleşen duysal-motor nöropati (hastaların %25'inde vardır). Mononöropati ve myopati eşlik edebilir.

Hipertiroidi: Duysal-motor karakterdedir. Karpal tünel sendromu, hipotiroidi deki orandan daha az görülür. Myopati de görülebilir.

Kollajen doku hastalıkları-vaskülitler:

Poliarteritis Nodoza (PAN): %60 oranı ile vaskülitler içinde PNP gelişimi en fazla olandır.

Wegener: Nörolojik tutulum %50 dir.

Romatoid artrit: En sık görülen kollajen doku hastalığıdır. Karpal tünel sıklığı artmıştır.

Sistemik lupus eritematozus: Distal simetrik duysal veya duysal-motor nöropatiye neden olur. Santral sinir sistemini etkileyerek davranışsal değişiklikler ve nöbetlere yol açabilir.

Sarkoidoz: Çok çeşitli klinik tablolara yol açabilir. Hem merkezi hem de periferik sinir sistemini etkiler. Genellikle kortikosteroidler kullanılır.

Kaynaklar:

Current Diagnosis &Treatment in Neurology . John C.M. Brust. McGraw-Hill. 2008

İntroduction to Clinical Neurology. Dougles J.Gelb. Butterworth Heinemann/Elsevier. 2000

Merrit's Neurology. Lewis P. Rowland. Lippincott Williams&Wilkins. 2008

Neurology in Clinical Practice. Walter G.Bradley. Butterworth Heinemann/Elsevier. 2008

Neurology and General Medicine. Michael J. Aminoff. Churchill Livingstone Elsevier. 2010

MYASTENİ GRAVİS HASTALIĞI

Şakir Delil, Feray Karaali Savrun

Miyastenia Gravis (MG), asetilkolin reseptörlerine (AchR) karşı gelişen antikorların neden olduğu edinsel, otoimmun nöromusküler ileti bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. En sık görüldüğü yaş kadınlarda 20-30, erkeklerde ise 50-60 yaşlar arasıdır. Romatoid artrit , SLE, pernisiyöz anemi, otoimmun tiroit hastalığı, timoma ve timik hiperplazi gibi otoimmun hastalıklarla sık birliktelik gösterir.

Klinik tablo:

Miyastenia Gravistir (MG) yorulmakla artan dinlenmekle düzelen dalgalı seyirli iskelet kas güçsüzlüğü sendromudur. Bu güçsüzlük kasların kullanımı ile artar, istirahat ile düzelir. Güçsüzlük göz, fasiyal, orofaringeal, aksiyal ve ektremite kaslarında görülebilir. Etkilenen kasların dağılımı ve şiddeti değişkenlik gösterir. Etiyoloji heterojendir, genetik kökenli nadir konjenital miyastenik sendromlara rastlanabilmekle beraber MG'li hastaların çoğunluğunda hastalık edinsel ve otoimmundur. Hastalar genellikle yorgunluktan değil de güçsüzlük ve fonksiyon kaybından dolayı hekime başvururlar. Oküler kaslarla ilgili bozukluklar yani pitoz ve/veya diplopi MG'li hastaların 2/3'ünde ilk semptomdur. Güçsüzlük genellikle ilk iki yıl içerisinde orofaringeal ve ekstremite kaslarına yayılır yani jeneralize forma dönüşür. Hasta yutma, çiğneme, konuşma, kol ve bacaklarında güçsüzlük gibi yakınmalar bildirir. Hastaların ancak %10'unda semptomlar oküler kaslarla sınırlıdır. Fiziksel aktivite, okuma, TV izleme, parlak ışık ve sıcak ortamlar, emosyonel stres, enfeksiyonlar, gebelik, cerrahi girişimler, menstrüel döngü ve nöromusküler iletiyi bozan ilaçlar semptomları ağırlaştırırken dinlenmek ve soğuk ortam azaltır. Üç yıl boyunca sadece oküler semptomlar ile sınırlı kalırsa oküler miyasteni tanısı konur.

Miyastenik güçsüzlük nedeniyle solunum yetmezliği gelişmesine miyastenik kriz denir. Solunum yetmezliği ile beraber midriyazis ve bronkospazm da ortaya çıkar. Kolinerjik krizde ise, aşırı dozda kolin esteraz inhibitörlerinin verilmesi sonucunda solunum yetmezliği, hipersalivasyon, lakrimasyon,

miyozis, idrar yapmada güçlük ve diyare gözlenir. Hastada solunum yetmezliği geliştiğinde bunun miyastenik kriz mi, yoksa ilaç kullanım fazlalığına bağlı kolinerjik kriz mi olduğunu anlamak için edrofonyum testi yapılır. Bazen eş zamanlı olarak bazı kas gruplarında miyastenik kriz, diğerlerinde ise kolinerjik kriz ortaya çıkabilir. Tedavi, solunum kaslarındaki krizin tipine göre yapılır.

Solunum yetmezliği gelişmeden önce bazı öncü belirtiler olabileceğini akılda tutmak gerekir: İstirahatta nefes darlığı, sırt üstü yatmakta güçlük, yoğun anksiyete ve huzursuzluk gibi.

Günlük pratikte birçok sistemik hastalık ile ayrıcı tanısının yapılması gerekebilir (Tablo1).

Tablo 1. MG'in benzer semptomlu hastalıklarla ayırıcı tanısı:

Başlangıç bulguları	**Ayırıcı tanı**
Diplopi, pitoz	Vasküler, Vernike ensefaliti, Tiroid oftalmopati
Diplopi ve bulber semptomlar	Miller-Fisher send, okülofaringeal distrofi
Otonom fonksiyon bozuklukları	ALS, Guillain-Barré sendromu, Botulizm
Antikolinesterazlara yanıt	LEMS, Miyopatiler

Tanı:

Tanı, kolinerjik ilaçlara yanıtın gösterilmesi, anormal nöromusküler iletinin elektronörofizyolojik olarak kanıtlanması ve dolaşımda AchR antikorlarının gösterilmesine dayanır. Jeneralize MG'li hastaların % 85, oküler MG'li hastaların % 50' sinde serumda AchR antikorları saptanır. Diğer bir antikor anti-kas (muscle) spesifik kinazdır. MG düşünülen hastalara test terapötik olarak Ach esteraz inhibitörü bir ilaç verilerek semptomlarda düzelme olup olmadığı gözlenmelidir. Oküler bulguları olan hastalarda etkilenen kaslar üzerine buz uygulaması da semptomlarda kısa bir süreliğine düzelme yaratabilir buna "buz testi" denir. Elektronörofizyolojik olarak repetetif sinir stimülasyonu veya tek lif EMG incelemesi tanı koydurucu olabilir.

Tedavi:

1. Asetilkolin esteraz inhibitörleri: Piridostigmin
2. Timektomi: Timoma saptanan 60 yaşın altındaki hastalarda kalıcı remisyon sağlayabilir, ancak bu etkinin görülmesi 2-3 yılı bulabilir.
3. İmmunsupresif tedavi: Kortikosteroidler, azathiopirin, siklosporin
4. Kısa süreli immunmodülatör tedaviler: İntranenöz immünglobülin (IVIG) ve Plazmaferez. Yeteri dozda kolinerjik, immunsupresan tedaviye rağmen düzelmeyen olgularda, miyastenik krizde ve timektomi öncesinde hastayı remisyona sokmak için uygulanır. Plazmaferez gün aşırı 5 seans, IVIG ise 5 gün 0.4gr/kg/gün uygulanır. Etkisi genellikle 3-4 gün sonra başlar ve 2-3 ay sürer.

Miyasteni tedavisi süresince karşılaşılan özel durumlar:

Gebelik:

Miyastenik hasta gebe kalabilir. Tercihen hastalığın ilk yıllarında değil de miyastenik tablo kontrol altına alındıktan sonra kalması daha uygundur. Gebelik döneminde miyastenik semptomlar hastaların 1/3'ünde düzelir, 1/3'ünde kötüleşir, 1/3'ünde ise değişiklik olmaz. Oral Ach esteraz inhibitörleri kullanılabilir. Şayet miyastenik kriz oluşursa IVIG ve/veya plazmaferez uygulanabilir. Gebede oluşabilecek bir preeklampsik durumda Mg-sülfat kullanılmamalıdır.

Neonatal Miyasteni:

Miyastenik annelerden doğan çocukların % 10-20'sinde geçen antikorlara bağlı olarak hipotoni, emme güçlüğü oluşabilir. Antikorların ömrü 2-3 hafta olduğu için bu süre sonunda kaybolur. Ach esteraz inhibitörleri tedavide genellikle yeterli olur. Solunum güçlüğü olan bebeklerde plazmaferez uygulanabilir.

Miyastenik kriz:

Miyastenik kriz oldukça ciddi bir tablodur ve bu nedenle krize neden olabilecek durumları engellemeye çalışmak önemlidir. En sık kriz nedeni araya giren enfeksiyonlardır. Öncelikle miyastenik kriz-kolinerjik kriz ayırımı yapılmalıdır. Solunum sıkıntısı yakından takip edilmeli, hava yolu açık tutulmalı ve sekresyonlar aspire edilmelidir. Hastanın baş ve omuzları yüksekte tutulmalıdır. Hastaya IVIG veya plazmaferez başlanmalıdır. Zorlu vital kapasite 1,5 lt/kg'ın altına indiği durumlarda hastalar yoğun bakım ünitesine alınarak entübe edilir ve mekanik ventilasyona geçilir.

Kaynaklar:

1. Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp etkinlikleri 2005
2. Gronseth , G.S. & Barohn, R.J. 2000, Practice paramater: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis, Neurology. Vol. 55, pp. 5-15
3. Bradley, W.G Neurology in Clinical Practice 2008
4. Lewis P. Rowland, Merritt's Neurology tenth edition. 2000
5. Karaali-Savrun F, Akalın MA ve Kızıltan M. Miyastenia Gravis. Türkiye Klinikleri, Göğüs Cerrahisi 2(47): 18-22, 2006.

GENEL TIP PRATİĞİNDE PARKİNSON HASTALIĞI

Hülya Apaydın, Ayşegül Gündüz

İdiyopatik Parkinson hastalığının (PH) klinik özellikleri istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi-hipokinezi, dik duruşu sürdürmede ve dengeyi korumada gereken düzeltici (postüral) reflekslerin kaybıyla şekillenir. Kesin tanı için otopside üst beyin sapında yer alan substansiya nigra çekirdeğinde dopamin üreten nöronların kaybı ve mevcut hücrelerden en az birinin sitoplazması içinde H-E ile eozinofilik boyanan Lewy cisimciğinin gösterilmesi gerekir. Bradikinezi varlığında, klinik olarak çok olası tanı için istirahat tremoru, rijidite ve postüral refleks kaybı bulgularından ikisinin daha, klinik olarak olası tanı içinse bir bulgunun daha saptanmış olması şarttır. Temel PH belirtileri Tablo 1'de sunulmaktadır. PH belirtileri gösteren hastalıklar parkinsonizm başlığı altında toplanır ve idiyopatik, semptomatik, parkinson artı sendromları ve diğer dejeneratif hastalıklar şeklinde alt gruplara ayrılır. En sık rastlanan idiyopatik Parkinson hastalığıdır ve 50-60 yaşlar arasında başlar. Daha erken yaşta başlayan hastalık ailevi özellik gösterir ve bu olgular tüm PH olgularının %5'ini oluşturur. PH erkeklerde daha sık görülür (E/K:3/2). PH görülme sıklığı yaşla artar, 65 yaş grubunda %1 iken 85 yaşındaki toplum kesiminde %4-5 oranına ulaşır.

Tablo 1 Parkinson Hastalığı'nda Temel Belirtiler ve Bulgular

Belirti ve bulgular
Bradikinezi
İstirahat tremoru
Hareketlerde yavaşlık
Postüral refleks kaybı

Motor belirtilerden önce ilk dönemde çabuk yorulma, omuz ve kol ağrısı ya da ilgili bölgelerdeki kaslarda gerginlik hissi, koku alma duyusunun körelmesi, kronik kabızlık gelişebilir. Zamanla seste hacim kaybı ve monotonlaşma, yürürken tek veya iki taraflı kolların az sallanması, özellikle heyecan ve stres

sırasında ortaya çıkan uzuvlarda titreme gözlenebilir. PH'nın en önemli özelliği motor belirtilerin asimetrik başlamasıdır. Düğme ilikleme, anahtar kullanma, yatakta dönme ve kalabalık ortamlarda dengeyi koruma gibi günlük yaşam faaliyetlerinde yavaşlık ve güçlük, yazının değişmesi ve genel olarak varolan sertlik ve yavaşlığın zamansal seyrinin sorgulanması gerekir. Erken dönemdeki tek taraflı kolu az sallama hastanın donuk omuz ile başvurmasına neden olabileceğinden bu yakınmanın olduğu hastalar dikkatle ele alınmalı ve PH akla gelmelidir. İstirahat tremoru, en sık karşılaşılan motor belirtidir ve genellikle işaret ve baş parmakların 4-5 Hz frekanslı, oppozisyon ya da pronasyon-supinasyon şeklindeki hareketleridir ve istemli bir hareket sırasında kaybolur. Yıllar içinde proksimale doğru yayılır, alt ekstremite, yüz, dudaklar ve çeneyi kapsayabilir. Rijidite, pasif harekete direnç şeklinde tanımlanır, ekstremite, boyun veya gövdede ortaya konulabilir. Erken dönemde sadece karşı taraf ekstremitenin istemli hareketi sırasında ortaya çıkabilir. Hareketlerin yavaşlamasına bradikinezi, hareket genliğinin küçülmesine hipokinezi adı verilir. Başlangıçta distal kaslar etkileneceği için ince hareketler etkilenir, yazı küçülür, yüz ifadesini veren mimik kasların etkilendiği görülür (bradimimi). Yürüyüş minik adımlarla ve yavaş olabilir, yutmanın genliği de küçüleceğinden siyalore gelişir. Gövdenin öne eğilmesine uzuvların yarı fleksiyonda duruşu da eşlik eder. Postür değişikliklerine bağlı elde ulnar deviasyon, metakarpofalengeal eklemlerde fleksiyon, interfalengeal eklemlerde ekstansiyon, gövdenin yana bükülmesiyle skolyoz, kamptokormi adını alan gövdede öne eğik postür iskelet sistemi hastalıkları ile karıştırılmamalıdır. Hastalık ilerledikçe hastalık giderek çift taraflı olur, denge bozulur, düşmeler ortaya çıkar. Zamanla hastaya günlük yaşam faaliyetlerinde sürekli yardım gerekebilir ve hastalar yatağa bağımlı hale gelebilir. Dik durmamızı, yürürken, dönmeler sırasında ya da yön değiştirme sırasında dengemizi korumamızı sağlayan refleksler postural reflekslerdir. PH'da ileri evrelerde bu reflekslerin kaybına bağlı olarak denge kayıpları ve öne ya da arkaya doğru düşme meyli gelişir. Düşmeler, kalça kırıkları ile sonuçlanabilir, düşmelere bağlı kırık olasılığını azaltmak için PH hastalarında erken dönemden itibaren kemik yoğunluğu ölçümleri yapılmalı ve osteopeni ya da osteoporoz güçlü bir şekilde tedavi edilmelidir. Yutma bozuldukça aspirasyon ve tıkanmalar sıklaşır. Bu aşamada ilaç tedavisinin ağız yoluyla idamesi güçleştiğinden

jejunostomi yapılarak beslenme ve ilaç tedavisinin sürdürülmesi sağlanabilir. Böylece aspirasyon ve tedavideki düzensizlikler engellenir. Donmalar, yürüyüş, yazı yazma, konuşma ya da göz kapağı hareketleri sırasında aktif hareketin başlatılmasında zorluk ya da yapılamaması şeklinde görülür.

PH'da motor belirtilerin yanı sıra motor olmayan belirtiler de görülür. Bu belirtiler, bilişsel işlev bozuklukları, ağrı ve duyusal belirtiler, otonom işlev bozukluğu, uyku bozuklukları şeklinde sıralanabilir. Bunlardan ağrı, duyusal belirtiler ve uyku bozuklukları erken dönemde de görülebilir. Uyku yüzeyelleştiğinde ortaya çıkan tremor, bradikineziye bağlı yatakta dönme güçlüğü gece boyunca sık uyanmalara neden olur. Canlı rüyalar yani bu rüyaların içeriğindeki hareketleri yaşar gibi yatakta yapma ve konuşma REM uykusu davranış bozukluğu adını alır. Bu tablo motor belirtilere öncülük edebilir ve hem yatak arkadaşı hem de hasta için sıkıntı oluşturur, yataktan düşüp kalça ve boyun kırığı geçiren olgular bildirilmiştir. Bu nedenle, hastaların uykusu mutlaka sorgulanmalıdır. Hastalığın kendisi değil ama kullanılan bazı ilaçlar gündüz uykululuk yapabileceğinden hastalar araba kullanmak gibi gündüz yapılan aktivitelerde dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır. Bilişsel işlev bozukluğu ise olguların % 30-40'ında yaşın ilerlediği hastalığın ileri evrelerinde görülür. Başlangıçta düşünce akışının ve soruların yanıtlanmasının yavaşlaması şeklindedir, ama yanıtlar doğrudur, zamanla subkortikal demansa dönüşür, gün boyu dikkat ve uyanıklıkta dalgalı bir seyir olur ve tabloya halüsinasyonlar eşlik eder. Otonom işlev bozukluğu sonucu kabızlık, idrar kaçırma, cinsel işlev bozuklukları ve ortostatik hipotansiyon gelişebilir.

Belirtilerin iki yanlı başlaması, erken evrede denge bozukluğu, düşmeler, dizartrik ve anlaşılması zor konuşma, erken ve ağır otonom işlev bozukluğu, erken demans, tremorun olmaması, piramidal ve/veya serebellar bulguların eşlik etmesi, konjuge bakış parezisi, hızlı progresyon, levodopa yanıtının olmaması veya kısa sürede kaybı, beynin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) anormal bulgular PH dışındaki Parkinson-artı sendromlarını ve diğer dejeneratif hastalıkları akla getirmektedir. Kalıtsal ve dejeneratif nedenler arasında tedavi edilebilir olması nedeniyle Wilson hastalığı özel bir öneme sahiptir. Bakır metabolizma bozukluğu olan Wilson hastalığı daha çok ergenlik

döneminde ortaya çıkmasına karşın başlangıç altıncı on yıla kadar gecikebilir. Nörolojik tutulum sistemik bulgulara öncülük edebileceğinden ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulması gerekir. Beyin MRG, 24 saatlik idrarda 100 mg/dl ve üzerinde bakır düzeyi, kornea çevresinde Kayser- Fleischer halkasının varlığı, düşük serum seruloplazmin düzeyi tanıda yardımcı olmasına karşın kesin tanı karaciğer biyopsisiyle konulur.

Semptomatik parkinsonizm nedenlerinin başında sık karşılaşılmaları nedeniyle ilaçlar gelir. İlaçlar genellikle simetrik parkinsonizm belirtilerine neden olur ve tabloya distoni eşlik edebilir. Parkinsonizme neden olan ilaçlar haloperidol, klorpromazin gibi tipik ve olanzapin, risperidon gibi atipik antipsikotikler başta olmak üzere sinarizin, flunarizin gibi kalsiyum kanallarını bloke eden ilaçlar, metoklorpromid gibi antiemetikler, rezerpin, tetrabenazin gibi dopamin tüketiciler, bazı serotonin geri alım inhibitörleri, diltiazem, lityum, amiodaron, amfoterisin-B, lovastatin ve sitozin arabinoziddir (Tablo 2). Bu ilaçlar parkinsonizm olmayan kişide bradikinezi ve/veya tremora neden olabilmelerinin yanı sıra PH olgularının nörolojik bulgularını kötüleştirme olasılığı da taşırlar. Bu nedenle PH olgularında kullanılmaları sakıncalıdır. PH'da antipsikotik kullanılması gerekirse ekstrapiramidal yan etkilerin düşük olduğu klozapin ya da ketiyapin tercih edilmelidir. İlaçlar kesildiğinde belirtiler çoğunlukla kaybolur, ancak bazı olgularda kalıcı olabildiği de görülmüştür. Toksik maddelere maruziyet bir diğer parkinsonizm nedenidir. Bunlar arasında en iyi bilineni mangan zehirlenmesi ve karbonmonoksit zehirlenmesidir. Mangan zehirlenmesi, bazı madde kötüye kullanımı olan kişilerde, uygun şekilde maskeyle korunmayan kaynakçılarda ve uzun süre parenteral beslenenlerde ortaya çıkabilir.

Tablo 2. Parkinsonizme neden olan ilaçlar

Antipsikotikler (haloperidol, klorpromazin, olanzapin, risperidon)
Kalsiyum kanallarını bloke eden ilaçlar (sinarizin, flunarizin)
Antiemetikler (metoklorpromid)
Dopamin tüketiciler (rezerpin, tetrabenazin)
Amfoterisin-B
Lovastatin
Sitozin arabinozid
Serotonin geri alım inhibitörleri
Amiodaron
Lityum
Diltiazem

PH ile sıklıkla karıştırılabilecek bir başka hareket bozukluğu ise esansiyel tremordur. Esansiyel tremor görülme sıklığı PH'dan daha yüksektir, tremor genellikle üst ekstremitelerde ve iki yanlıdır. Ses, baş ve boyunda tremor eşlik edebilir. Hasta karşı uzvunu hareket ettirirken senkinetik rijidite saptanabilir. Bu hastalar yürürken kollarını sallayabilirler.

PH, tedaviyle hastalık belirtilerinin ortadan kaldırılabildiği tek nörodejeneratif hastalıktır. Günümüzde PH tedavisi semptomatik tedavilerle sınırlı olup hastalığın altta yatan nedenlerine yönelik etkin tedaviler henüz bulunamamıştır.

Tıbbi tedaviye başlanırken hastaya yönelik kişisel değerlendirmeler yapılmalıdır. Belirti ve bulguların özelliği, ilaca yanıt, sosyal, mesleki ve emosyonel gereksinimler dikkate alınmalıdır. Öncelikli amaç hastanın bağımsızlığını mümkün olduğunca korumak ve özürlülüğü olabildiğince geciktirmektir. Genç (65 yaşın altı) ve bilişsel işlevlerin normal olduğu hastalarda dopamin agonistleriyle başlamak iyi bir seçenek olabilir. Hastalık ilerledikçe dopamin agonistlerinin etkinliği azalacağından ya da yan etkileri belirginleşeceğinden levodopa tedaviye eklenir ya da tamamen levodopaya geçilir.

Levodopa PH'da eksik olan dopaminin ön maddesidir ve beyinde dopamine dönüşerek etki eder. Levodopanın çevre kanında dopamine dönüşerek barsak hücreleri tarafından kullanılmasını önlemek üzere yapısına kan beyin bariyerini geçemeyen DOPA dekarboksilaz inhibitörleri eklenmiştir. Levodopanın periferde yıkımından sorumlu olan KOMT enzim inhibitörleri tedaviye eklendiğinde levodopanın etki süresi artmaktadır. Levodopanın yıkımından sorumlu bir diğer enzim olan MAO-B enzim inhibitörleri olan Selejilin ve razajilin gibi ilaçlar da levodopanın etki süresini arttırmak üzere tedaviye eklenebilir.

Taze bakla yenilmesi levodopa etkinliğini arttırıp diskinezilere neden olabileceğinden PH hastaları bu konuda uyarılmalıdır. Levodopa kullanımının plazma homosistein seviyelerini yükselttiği bildirilmektedir. Beyinomurilik sıvısında homosistein seviyelerinin ölçüldüğü çalışmaların bir kısmında levodopa hiç kullanmamış hastalarda da homosistein seviyeleri yüksek saptanmış ve bu nedenle patogenezde rolü olduğu düşünülmüştür. Ancak aynı sonuçların tüm çalışmalarda tekrar edilememiş olması nedeniyle bugün için hiperhomosistineminin özellikle levodopa kullanımı ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Levodopa tedavisi sırasında homosistein seviyelerinin takibi ve yüksek olduğunda B6, B12 vitaminleri, folik asit ve selenium takviyesiyle tedavi edilmesi gerekmektedir.

Levodopa kullanımıyla riskin arttığı düşünülen hastalıklardan biri de malin melanomdur. Malin melanom riskinin PH tanısından sonra arttığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Ancak levodopa tek risk faktörü değildir. Melanin sentezinde rol oynayan enzim değişikliklerine bağlı pigmentasyon sorunları, parkin ve LRRK2 gibi mutasyonlar, PH hastalığında görülen hücre düzeyinde otofaji sorunları bu iki hastalığın ilişkisinden sorumlu olan diğer faktörlerdir. Bu nedenlerle, PH hastaları pigmentasyon değişiklikleri açısından yakından takip edilmelidir.

Dopamin agonistleri, striyatumdaki dopamin reseptörlerine bağlanarak dopaminin etkisini taklit eder. Levodopa gibi özellikle tedavinin başlangıcında bulantı-kusma ve postural hipotansiyona yol açabilirler; periferik etkili dopamin reseptör blokeri olan domperidon bu yan etkileri etkili biçimde önler. Dopamin agonistleri levodopadan daha yüksek oranda varsanı ve sanrı gibi

psikotik belirtilere neden olabilir ,yanı sıra dopamin disregulasyon sendromu (DDS) geliştirebilirler. DDS içinde patolojik kumar oynama, aşırı yemek yeme, gereksiz ve aşırı alışveriş yapma, amaçsızca ve aşırı derecede eşya biriktirme ya da eşyaları söküp yeniden birleştirme eylemleri yer alır; hastalar bu belirtiler açısından sorgulanmalı ve yakınları uyarılmalıdır. Böyle bir tablo geliştiğinde dopamin agonistleri kesilir, sadece levodopa kullanılır, yeterli olmazsa tedaviye ketiapin ya da klozapin eklenir. Klozapin kullanan hastalarda kemik iliği baskılanması riskine karşı tedavinin ilk 6 ayı boyunca hastalar haftalık sonrasında iki haftalık aralıklarla lökosit sayımıyla takip edilmelidir. Bazı dopamin agonistleri -ergo türevi olmaları nedeniyle- periferik damarlarda vazokonstriksiyon, kalp kapakları, akciğer ve retroperitoneal bölgede fibrozise yol açabilirler. Bu grupta yer alan pergolid piyasadan kaldırılmış, kabergolin günde 3 mg ile sınırlandırılmıştır; böyle hastaların 6 ay aralıklarla ekokardiyografi ile yakından takip edilmeleri zorunludur.

Özellikle midede yanma ve reflü gibi gastrit ya da peptik ulkus düşündüren şikayetlerin varlığında levodopa ve dopa agonistleri kullanılması söz konusu şikayetleri arttırabilir ve hasta tedaviyi sürdüremez olur. Bu olgularda, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun araştırılması ve tedavi edilmesi hem şikayetlerin gerilemesini hem de PH tedavisinin sürdürülebilmesini sağlar.

Amantadin, ileri evrede levodopanın sürekli kullanımına bağlı gelişen boyun ve uzuvlarda istemsiz oynamalara yol açan diskinezileri gidermekte 8 ay kadar yarar sağlayabilir. Antikolinerjik ilaçlar nöroleptik yan etkisi olarak gelişen parkinsonizmde, tremor tedavisinde yararlıdır. Tedaviye dirençli tremor varlığında düşük dozda kullanılabilir. PH tıbbi tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar Tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3 PH tıbbi tedavisinde kullanılan ilaçlar

Levodopa
Dopa agonistleri (*: ergo türevleri)
Bromokriptin*
Kabergolin*
Lisurid*
Pramipeksol
Ropinirol
Apomorfin (s.c. aralıklı veya sürekli infüzyon amaçlı)
Antikolinerjikler
MAO-B inhibitörleri
KOMT inhibitörleri

Tıbbi tedavi PH tedavisinin bel kemiğini oluştursa da hastalar erken evrelerden itibaren aktif beden hareketleri çalışmaları için teşvik edilmeli, hastalık ilerledikçe fizyoterapi ve rehabilitasyon programlarına başlamaları ve sürdürmeleri sağlanmalıdır.

Tıbbi tedavinin çıkmaza girdiği, kronik levodopa kullanılmasına ve nöron dejenerasyonuna bağlı gelişen hareket edebilme yeteneğinde dalgalı seyir, diskinezi ve doz sonu kötüleşmesinin ya da tedaviye dirençli tremorun olduğu PH hastalarında talamus veya subtalamik çekirdeğe yönelik ablasyon cerrahisi ya da subtalamik çekirdeğe uygulanan elektrotlarla iki yanlı derin beyin uyarımının en az beş yıl süreyle semptomatik yarar sağladığı görülmektedir.

PH'da Acil Servis Başvuruları

En sık acil servis başvuruları hastalığa özgü değildir, bunlar akciğer enfeksiyonları (%20-30), kardiyovasküler/serebrovasküler hastalıklar (%15-25), mide-barsak sorunları (%10), metabolik sorunlar (%5) şeklinde sıralanabilir. Bu hastalıklar, PH olgularında motor bulgularda kötüleşmeler ve şuur bozuklukları şeklinde ortaya çıkabilir. PH hastasının acil servise başvurduğunda öncelikle genel acil servis pratiğine uygun şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Hastalığa bağlı en sık acil servis başvuruları ise travma/düşmeler (%15-25), motor dalgalanma/diskineziler (%8) ve psikiyatrik sorunlara bağlıdır. Düşmelerin nedeni levodopa yanıtı olmayan postural instabilitedir. Bunu engellemek uygun fizyoterapi ve rehabilitasyon ile mümkün olur. Kalça kırıklarının yanı sıra düşme durumlarında subdural kanama açısından da incelemeler gerekebilir. Acil serviste diskineziler değerlendirilirken geçmişte kullanılan ve kullanılmaya devam edilen ilaçlar ayrıntılı şekilde soruşturulmalıdır. Diskinezilerin baş edilmesinde levodopa dozunun düşürülmesi, benzodiazepinler verilmesi denenebilir, uzun vadede yarar sağlamak için kullanılabilecek ilaç amantadindir. Nöroleptikler kullanılmamalıdır. Deliryum ve psikiyatrik yan etkilerle daha sıklıkla karşılaşılır. Bu durumda öncelikle kullanılan ilaçlar arasında anksiyolitik, opiyat, sedatif, hipnotik ya da antikolinerjikler varsa azaltılmalı ve tedricen kesilmelidir. Metabolik nedenler (özellikle hiponatremi) ya da enfeksiyöz hastalıklar araştırılmalıdır. Psikoz ya da deliryum varlığında nöroloji uzmanına ulaşmak zaman alacaksa dopamin agonistlerinin dozu azaltılır ve bu yetersiz kalırsa ketiyapin (12,5 mg/gün) ya da klozapin (12,5 mg/gün) gibi ekstrapiramidal yan etkileri düşük, Q-T aralığını uzatmayan nöroleptikler tedaviye eklenir.

Şuur bozukluğu ve yüksek ateşle başvuran özellikle ileri evre PH olgusunda aspirasyon ya da idrar retansiyonu gibi kolaylaştırıcı faktörlere bağlı pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve/veya sepsisin sık görülebileceği unutulmamalıdır. Enfeksiyon hastalıkları ağır hastalık tabloları yapmadan PH motor belirtilerinde kötüleşmeyle de seyredebilir. Bunların yanında, şuur bulanıklığı, yüksek ateş ve kas rijiditesi yapabilecek bir başka tablo nöroleptik malin sendromdur. Laboratuvar bulguları lökositoz, kreatinin kinaz yüksekliğidir. Neden, genellikle eklenen bir ilaç olabileceğinden tedavide ilacın kesilmesi, dopamin agonistleri ve onların yetersiz kaldığı durumlarda dantrolen eklenmesi düşünülebilir. Parkinsonizm-hiperpireksi sendromu ise klinik olarak nöroleptik malin sendroma çok benzer, dopaminerjik ilaçların ani kesilmesiyle ortaya çıkar. Dehidratasyon gelişir ve metabolik sorunlar kötüleştirir. Tedavide dopaminerjik ilaçlar yeniden başlanır ve destek tedavisi uygulanır. Her iki sendromun da mortalitesi yüksek olabileceği akılda tutulmalı ve antiparkinson ilaçlar hiçbir koşulda hızlı bir şekilde kesilmemelidir. Ateş ve şuur değişiklikleriyle başvuran hastalarda olabilecek tanılardan bir diğeri serotonin sendromudur.

Özellikle MAO inhibitörleri ile serotonin geri alım inhibitörleri ya da trisiklik antidepresanlar kombine edildiğinde görülür. Tedavide neden olan ilaçlar kesilerek siproheptadin uygulanır.

Postural hipotansiyon ve senkop nedeniyle de acil servis başvuruları görülebilir. Bu durumlarda eğer kullanıyorsa antihipertansif dozu azaltılmalı, su ve tuz alımı arttırılmalı, gece yatak başı yükseltilmelidir. Dopamin agonistlerinin dozunun azaltılması ya da fludrokortizon eklenmesi hekimin kararına bırakılmalıdır.

Akut ya da subakut olarak yerleşen parkinsonizm bulgularıyla acil servis başvurularında sekonder nedenler akla gelmelidir. Kullanılan ilaçlar, yapısal lezyonlar ve patognomonik bulgular için ayrıntılı muayene yapılmalıdır.

Levodopa kullanmakta olup bahar mevsiminde zeytinyağlı bakla tüketen hastalar sıklıkla şiddetli diskinezi tablosunda acil servislere başvurmaktadırlar. Bu hastalara 200 mg amantadin verilir, sedasyon uygulanabilir, diskineziler yatışıncaya kadar birkaç levodopa dozu verilmez.

PH Cerrahisi Uygulanan Hastalarda Acil Servis Başvuruları

Ablasyon cerrahisi ya da derin beyin uyarımı uygulanan hastaların acil servis başvuru nedenleri nörolojik (%)54.6, enfeksiyon veya cihaza bağlı teknik nedenler (%27.9), ortopedik/fokal sorunlar (%10.5) ve diğer tıbbi nedenler (%7) şeklinde sıralanabilir. Nörolojik sorunlar arasında en sık karşılaşılan bilinç değişiklikleridir. Bunun yanı sıra düşmeler, varsanılar, baş ağrısı ve senkop da görülebilir. Acil servis hekimleri bu hastaların başvuru nedeninin çoğunlukla cerrahi dışı bir neden olduğunu akılda tutmalıdırlar.

PH'da eşlik eden hastalıklar

PH hastalarının yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollere oranla daha fazla komorbid hastalığa sahip olduğu bilinmektedir. Bu hastalıklar, dolaşım sistemi hastalıkları, kas iskelet sistemi hastalıkları, psikiyatrik hastalıklar (depresyon) ve gastroentestinal sistem hastalıkları şeklinde sıralanabilir ve daha yüksek dozda levodopa kullanımı, ileri evre hastalık ve ağır hastalık belirtileri ile ilişkilidir. Çoğu ülkede özelleşmiş hareket bozuklukları birimleri olmasına karşın

bu sorunların çoğuyla pratisyen hekimler ya da aile hekimlerinin de ilgilenmesi gerekmektedir. Bu nedenle, bu branşlardaki hekimlerin PH'da bu tür sorunlarla sık karşılaşacağından haberdar olmaları gerekir.

PH'da cerrahi ve anestezi

Genel kural olarak 5 yıldan daha kısa süredir PH tanılı hastaların birkaç günü ilaçsız geçirmeyi tolere edebileceği, ancak 10 yıldan uzun süredir PH tanılı hastaların 3 günden daha uzun süre ilaçsız kalmayı kaldıramayacağı kabul edilmektedir. Bu nedenle, büyük mide-barsak sistemi cerrahilerinden sonra dahi oral antiparkinson ilaçlara 48 saat içinde başlanması gerekliliği vurgulanmaktadır. Ancak diğer tıbbi nedenlerle oral ilaçların verilmesinin mümkün olmadığı hastalarda subkutan enjeksiyon yoluyla verilen apomorfin ya da rotigotin "patch" kullanılabilir.

Anestezi indüksiyonunda kullanılan tiopental ve ketaminin PH belirtilerini arttırabileceği öne sürülmüştür, bu görüşün pratikte geçerli olmadığı görülse de propofolün daha güvenli olduğu kabul edilmektedir. Levodopa kullanılmayla kalp kasının katekolamin duyarlılığı arttığı için halotan kalp ritmi sorunlarına neden olabilir. Ayrıca dopamin agonistleri de genel anestezi altında hipotansiyona neden olabilir. Selejilin ve razajilin gibi MAO-B inhibitörleri narkotik anestetiklerin metabolizması ile etkileşebilir. Bu nedenle, narkotik anestezi kullanılacak hastalarda MAO-B'nin cerrahiden 2 hafta önce kesilmesi önerilmektedir. Acil operasyonlarda ise anestezistler bu konuda uyarılmalıdır.

Yaşlı hastalarda cerrahi ve anestezi sonrası mental konfüzyon ve deliryum tabloları ortaya çıkabilir. Yukarıda psikoz tedavisinde bahsedilen prensipler burada da geçerlidir. Fentanil ve alfentanil kullanımına bağlı bazı parkinsonizm bulguları kötüleşebilir.

PH'da antiparkinson dışı ilaç kullanımı

PH tedavisinde kullanılan ilaçlar ve hastaya önerilen ilaçlar birbirlerinin farmakokinetiğini etkileyebileceğinden ilaç reçete ederken kullanılan ilaçlar dikkate alınmalıdır. Anestezide kullanılan amobarbital, sekobarbital ve

tiyopental selejilin ile, başağrısında kullanılan triptanlar ve kinolon grubu antibiyotikler selejilin ve ergo türevi dopamin agonistleriyle, karbamazepin ve barbitürat türevi antiepileptikler ropinirol ile, trisiklik antidepresan ve serotonin geri alım inhibitörleri selejilin ve razajilin ile etkileşebilir.

PH belirtilerini kötüleştirebileceğinden haloperidol, klorpromazin gibi tipik ve olanzapin, risperidon gibi atipik antipsikotikler başta olmak üzere sinarizin, flunarizin gibi kalsiyum kanal blokörleri, metoklorpromid gibi antiemetikler, rezerpin, tetrabenazin, bazı serotonin geri alım inhibitörleri, diltiazem, lityum, amiodaron, amfoterisin-B, lovastatin ve sitozin arabinozid verilmemelidir.

Sonuç olarak, PH, hareket bozuklukları ekibini olduğu kadar pratisyen hekimden başlayarak hemen tüm branşları ilgilendiren sorunlara yol açan kronik yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Tüm branşların kendiyle ilgili sorunların bilincinde olması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1 Nörolog Olmayanlar İçin Nöroloji. Editörler: Siva A, Saip S, Kaynak D.İstanbul, 2005.

2 Pedley TA, Rowland LP. Merrit's Neurology, 12. Edition. Wolters Kluwer/Lipincott Williams and Wilkins. 2010, Philedelphia, USA.

3 Robottom BJ, Weiner WJ, Factor SA. Movement disorders emergencies. Part 1: Hypokinetic disorders. Arch Neurol. 2011;68:567-72.

4 Jones SL, Hindle JV. Parkinson's disease in the acute hospital. Clin Med. 2011;11:84-8.

5 Gerlach OH, Winogrodzka A, Weber WE. Clinical problems in the hospitalized Parkinson's disease patient: systematic review. Mov Disord. 2011;26:197-208.

6 Resnick AS, Foote KD, Rodriguez RL, Malaty IA, Moll JL, Carden DL, Krock NE, Medley MM, Burdick A, Haq IU, Okun MS. The number and nature of emergency department encounters in patients with deep brain stimulators. J Neurol. 2010;257:122-31.

7 Woodford H, Walker R. Emergency hospital admissions in idiopathic Parkinson's disease. Mov Disord. 2005;20:1104-8.

8 Temlett JA, Thompson PD. Reasons for admission to hospital for Parkinson's disease. Intern Med J. 2006;36:524-6.

9 Guneysel O, Onultan O, Onur O. Parkinson's disease and the frequent reasons for emergency admission. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4:711-4.

10 Hindle JV, Hindle CM, Hobson P. Co-morbidity and the frequency of general practitioner consultations in Parkinson's disease in the United Kingdom. Mov Disord. 2007;22:1054-5.

11 Leibson CL, Maraganore DM, Bower JH, Ransom JE, O'brien PC, Rocca WA. Comorbid conditions associated with Parkinson's disease: a population-based study. Mov Disord. 2006;21:446-55.

UYKU BOZUKLUKLARINA GENEL YAKLAŞIM

Gülçin Benbir, Derya Karadeniz

Uyku bozuklukları, Amerikan Uyku Tıbbı Birliği tarafından yapılan sınıflandırmaya göre 8 ana başlık altında toplanmıştır: (i) İnsomniler, (ii) Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, (iii) Hipersomniler, (iv) Sirkadiyen ritim bozuklukları, (v) Parasomniler, (vi) Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları, (vii) İzole semptomlar (normal varyantlar, çözümlenmemiş durumlar) ve (viii) Diğer uyku bozuklukları.

I. İnsomniler

İnsomni, yani uykusuzluk, uykuya başlama zorluğu, uykuyu sürdürme zorluğu, çok erken uyanma, kronik şekilde dinlendirici olmayan uyku yakınması veya kötü kalitede uyku yakınması şeklinde olabilir. Bu şikayetlere ek olarak, uyku için uygun ortam ve fırsat olmalıdır ve buna eşlik eden gündüz semptomları olmalıdır. Bu semptomlar arasında dahili, nörolojik veya psikiyatrik hastalıklara dair pek çok şikayet yer alabilmektedir; örneğin yorgunluk, dikkat dağınıklığı, konsantrasyon güçlüğü, başağrısı gibi. Primer uyku hastalığı olarak 'insomni' tanısının konulması için bu şikayetlere yol açabilecek başka bir hastalık olmadığının gösterilmesi esastır.

Tablo 1. İnsomni alt tipleri

1.	Ayarlanmış (Adjustment) insomni
2.	Psikofizyolojik insomni
3.	Paradoksal insomni
4.	İdiopatik insomni
5.	Uygun olmayan uyku hijyeni
6.	Çocukluk çağının davranışsal insomnisi
7.	Mental bozukluğa bağlı insomni
8.	Dahili hastalığa bağlı insomni
9.	Madde veya ilaç kullanımına bağlı insomni
10.	Organik olmayan insomni
11.	Organik insomni

İnsomninin prevalansı genel populasyonda %30 olarak bildirilmektedir. Doktorlara herhangi bir nedenle başvuran "hastaların" ise %50'sinde hastalık düzeyinde mevcuttur; ancak tanı kriterlerine göre değerlendirildiğinde hastaların ancak %10'unun tanı kriterlerini karşıladığı görülmektedir.

Klinikte en sık karşılaşılabilecek insomni alt tipleri şu şekilde özetlenebilir. Ayarlanmış (adjustment) insomni, kısa süreli, psikolojik, çevresel veya fiziksel stres faktörleri ile zamansal ilişkili olarak ortaya çıkan ve stres faktörü ortadan kalktığında gerileyen bir insomni alt tipidir. Özellikle uyku latansında uzama, uyku süresinde kısalma ve uyku kalitesinde kötüleşme ile şekillenir. Paradoksal insomni, aslında "gerçek" bir uykusuzluk değildir; "psödo-insomni" veya "uyku hipokondriazisi" olarak da adlandırılır. Objektif uyku süresi ile subjektif uyku süresi arasında uyumsuzluk vardır, hastada uykusuzluk yakınması olduğu halde uyku süresi ve niteliği olağan sınırlardadır. Psikofizyolojik insomni koşullandırılmış, öğrenilmiş insomnidir. Uykuya başlama ve/veya sürdürme bozukluğu ile birlikte gün içi işlevsellikte azalma sorunları vardır. Genel toplumda %5, uyku bozuklukları birimine başvuran hastalarda ise %12-15 oranında görülür.

Tedavide en önemli basamak davranışçı tedavilerdir. Uyarı kontrolü ile hastaya yapması ve yapmaması gereken davranışlar ödev olarak verilir; örneğin uyku gelmeden yatak odasına gitmemek, sadece uykulu iken yatmak, uyuyamadığında yataktan kalkmak, yatakta kitap okuma veya televizyon seyretmek gibi uyku dışı aktivite yapmamak, her sabah aynı saatte kalkmak ve gündüz uyumamak. Uyku hijyeni hastanın fizyolojik uyku yapısına uygun şekilde ve gece/gündüz tipi ya da uzun/kısa uyku süresine sahip olma özelliklerine göre düzenlenmelidir. Davranışçı - bilişsel tedaviler arasında ise başarısızlıklarından insomniyi suçlamama, uykuya gereğinden fazla önem vermeme, kötü bir geceden sonra dağılmama ve insomninin etkilerine tolerans kazanma becerilerinin geliştirilmesi hedeflenir. Farmakolojik tedavide ise benzodiazepin reseptör agonistleri (zaleplon, zolpidem, zopiklon, triazolam, alprezolam gibi), melatonin agonistleri (ramelton), GABA'erjik ilaçlar (bir GABAa agonisti olan indiplon), antihistaminerjik ilaçlar (H1 antagonistleri doxepin, difenhidramin gibi), 5HT2A antagonistleri, antidepresanlar (trazodon, amitriptilin, mirtazapine) veya melatonin tercih edilebilmektedir.

II. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları alt tipleri Tablo 2'de verilmiştir.

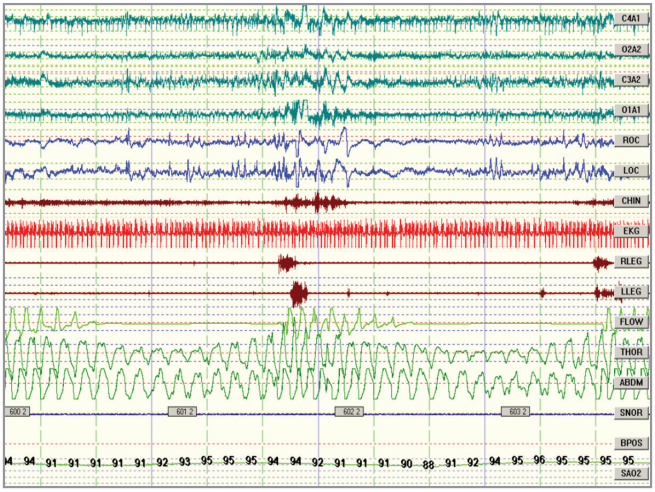
Tablo 2. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları.

1. Santral Uyku Apne Sendromları
    a. Primer Santral Uyku Apne Sendromu
    b. Cheyne-Stokes solunumuna bağlı Santral Uyku Apne Sendromu
    c. Yüksek irtifada periyodik solunuma bağlı Santral Uyku Apne Sendromu
    d. Medikal nedenli Santral Uyku Apne Sendromu
    e. Madde veya ilaca bağlı Santral Uyku Apne Sendromu
    f. Yenidoğanda primer Santral Uyku Apne Sendromu
2. Obstruktif Uyku Apne Sendromları
    a. Erişkin; Obstruktif uyku apne sendromu
    b. Çocukluk; Obstruktif uyku apne sendromu
3. Uykuda Hipoventilasyon/Hipoksemik Sendromlar
    a. Uykuda non-obstruktif alveolar hipoventilasyon, idiyopatik (idiyopatik santral alveolar hipoventilasyon)
    b. Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu (Ondine'in laneti)
4. Uykuda Medikal nedenlerle ortaya çıkan Hipoventilasyon/Hipoksemik Sendromlar
    a. Pulmoner parankimal/vasküler patolojilere bağlı uykuda hipoventilasyon / hipoksemi
    b. Alt solunum yolu obstruksiyonuna bağlı uykuda hipoventilasyon / hipoksemi
    c. Nöromusküler/göğüs duvarı hastalıklarına bağlı uykuda hipoventilasyon / hipoksemi
5. Diğer uykuda solunum bozuklukları

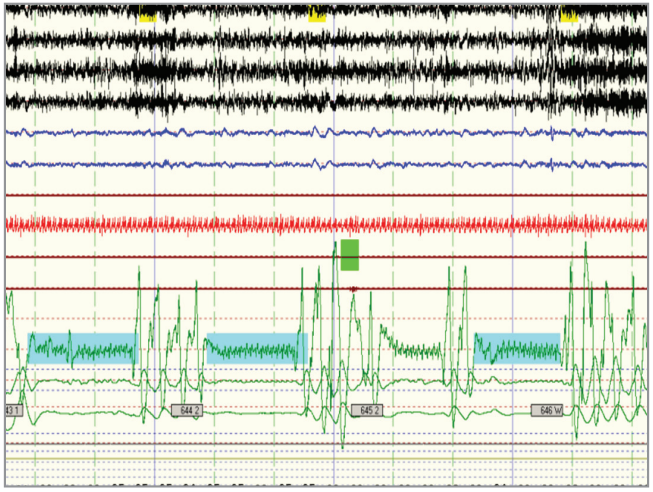
Uykuda anormal solunum olayları arasında birkaç farklı anormal solunum paterni yer alır. obstrüktif tipte apne, oro-nazal hava akımının tamamen ya da tama yakın durması ve beraberinde solunum eforunun olması ile şekillenir. Obstruktif tipte hipopnede ise oro-nazal hava akımında azalma görülür, yine eşlik eden solunum eforu olmalıdır. Santral tipte apne veya hipopnede ise oro-nazal hava akımındaki durma veya azalmaya eşlik eden solunum eforunda artış gözlenmez. Mikst tipte apne/hipopnede ise başta santral tipte bir anormal

solunum olayı izlenir ancak devamında obstruktif tipte devam eder. Bu durum özellikle sık ve ardışık obstrüktif tipte apne/hipopneler ile birlikte görülür. Artmış solunum eforu, nazal hava akımında akımda limitasyon ile uyanıklık reaksiyonlarının birlikte görüldüğü durumlardır. Hipoventilasyon tidal volümde azalma ve hiperkapni ile şekillenir. Periyodik solunumda ise tidal volümde gradual artma ve azalmalar izlenir. Cheyne-stokes tipi solunumda da tidal volümde gradual artma ve azalmalar izlenir ve buna eşlik eden tekrarlayıcı santal tipte apneler vardır.

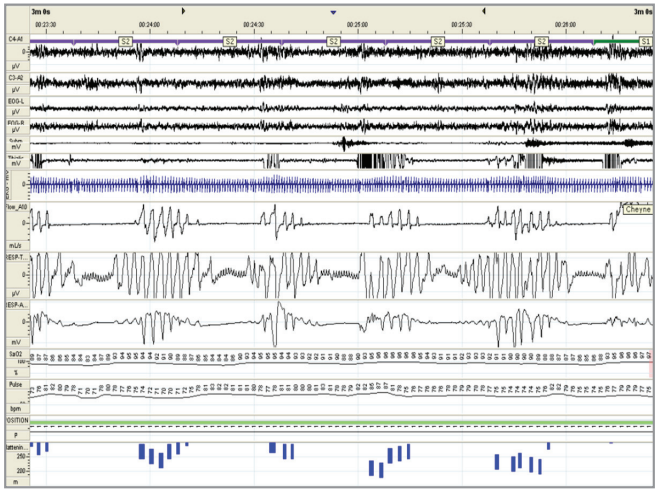
Şekil 1. Obstrüktif tipte apne.



Şekil 2. Santral tipte apne.



Şekil 3. Cheyne-Stokes tipi solunum.



En sık karşılaşılan uyku ile ilişkili solunum bozukluğu obstruktif uyku apne sendromudur. Epidemiyolojisine bakıldığında, 30-60 yaş erişkin yaş grubunda erkeklerde %4-9, kadınlarda ise %2-5 oranında görülür. Türk toplumunda yapılan bir çalışmada bu oranlar erkeklerde %4.9 ve kadınlarda % 3.3 olarak saptanmıştır. Hastalığın 65 yaş ve üstü kişilerde ise %24-81 gibi oldukça sık oranda görüldüğü de bildirilmiştir. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, üst solunum yollarında anatomik yatkınlık, uykuda üst solunum yolu kaslarının disfonksiyonu (merkezi sinir sistemi hastalığı) ve solunumun uyku esnasındaki regulasyonunun bozulması (genetik?), ya da bunların farklı kombinasyonları öne sürülmektedir. Predispozan faktörler arasında makroglossi, hyoid kemiğin aşağı yerleşimli olması, büyük-uzun yumuşak damak, hipertrofik tonsil ve adenoidler, retro-mikrognati, yüksek arklı sert damak, kısa ve kalın boyun, menapoz, obezite, hipotroidi, akromegali ve Down sendromu sayılabilir.

Obstruktif uyku apne sendromunun klinik özelliklerini gece ve gündüz şikayetleri olarak iki grupta ele alabiliriz. Gece semptomları arasında horlama (kadınlarda çok belirgin olmayabilir), nokturi, gece terlemesi, ajite/huzursuz uyku, ağız kuruluğu, gastroözofajeal reflü, uykuya dalma veya sürdürmede zorluk sayılabilir. Gündüz şikayetleri arasında ise sabah yorgun uyanma, sabah başağrısı (%50), sabah ses kısıklığı, sabah kan basıncı yüksekliği, gündüz uykululuk / yorgunluk, kognitif fonksiyonlarda bozulma, mizaç/duygudurum bozuklukları, cinsel fonksiyonlarda bozulma (%30) ve kilo alımı yer alır. Sayılan çok sayıdaki şikayetlere neden olmasının yanı sıra, obstrüktif uyku apne sendromunun oldukça önemli komplikasyonları vardır. İnme, hipertansiyon ve kardiyak hastalıklar (ritm bozukluları, kalp yetmezliği) için bağımsız bir risk faktörüdür. Metabolik komplikasyonlara (obezite, şeker hastalığı, insülin direnci, metabolik sendrom) neden olur. İş ve trafik kazalarının en önemli nedenidir.

Obstruktif uyku apne sendromunun inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir, bunun nedeni inmenin risk faktörlerini arttırmasıdır. Gece boyunca tekrar eden apne ve uyanıklık reaksiyonları hipoksi ve sempatik sinir sistemi aktivasyonuna neden olur, hipertansiyona neden

olur. Apne esnasında bradikardi izlenirken, apne sonunda taşikardi izlenir. Obstruktif uyku apne sendromunun neden olduğu serebral hemodinamik değişiklikler, serebral atheroskleroz ve hiperkoagulabilite de özellikle sabaha karşı ortaya çıkan inmelerin büyük bölümünden sorumlu tutulmaktadır. İnme geçiren hastalarda obstrüktif uyku apne sendromu varsa, bu birlikteliğin daha kötü bir prognoza neden olduğu ve eğer obstrüktif uyku apne sendromu tedavi edilirse inmenin prognozunun daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Uykuda solunum bozukluklarının altın standart tedavisi invaziv olmayan mekanik ventilasyon tedavisidir. Bu tedavi burun ya da burun ve ağız maskesi ile basınçlı hava verilmesi esasına dayanır. Böylelikle mekanik olarak intraluminal üst solunum yolu basıncı arttırılır, gerektiğinde solunum sayısı, tidal hacim ve inspirasyon süresi belirlenir. Continous Positive Airway Pressure (CPAP), Bilevel Positive Airway Pressure (BPAP) ve Assured Ventilatory Assisted Pressure Control (AVAPS) örnek olarak verilebilir. Cerrahi tedavi hafif derecede hastalığı olan ve genç hastalarda, özellikle anatomik yatkınlık varlığında önerilir. Tonsilektomi /adenoidektomi, maxilomandibular /genioglossal genişletme ameliyatı, hyoid suspensiyonu, dil askısı, uvulopalatofaringoplasti (laser/ radyofrekans) veya trakeostomi cerrahi seçenekler arasındadır.

III. Hipersomniler

Hipersomni alt tipleri Tablo 3'de verilmiştir. Bunlar arasında gündüz pratikte en sık karşılaşılan Narkolepsi-Katapleksi sendromudur. Klinik olarak gündüz aşırı uykululuk, REM uyku kökenli bulgular – katapleksi, uyku paralizisi (karabasan), hipnagojik/hipnopompik halüsinasyonlar – ve bozulmuş gece uykusu ile şekillenir. Kadın ve erkeklerde görülme oranı eşittir. En sık ergenlik ve 4ncü dekatta görülür. Gündüz aşırı uykululuk sıklıkla ilk olarak ortaya çıkan semptomdur; diğer semptomlar ise daha sonra (aylar-yıllar) klinik tabloya eklenir. Görülme sıklığı ırklara göre büyük farklılıklar gösterir, Japonlarda %0.18 sıklığında görülürken Yahudilerde %0.002 oranında izlenir.

Narkolepsi-Katapleksi sendromunda görülen tipik gündüz aşırı uykululuk hali genellikle 1 saatten kısa süreli uyku epizodları şeklindedir, bu uykulara karşı konulmaz, dinlendiricidir, uygun koşullarda ya da en uygunsuz koşullarda dahi

ortaya çıkabilir, örneğin yemekte, konuşurken, ya da araç kullanırken. Katapleksi narkoleptiklerin %70'inde vardır; saniyeler süren, yarım saate kadar uzayabilen parsiyel ya da tüm vücutta kas felçleri ile şekillenir. Bilinç ve bellek epizod esnasında korunur. Sıklıkla stres, yemek, yorgunluk gibi emosyonel uyarılar ile tetiklenir, ancak ender olarak nedensiz olarak da ortaya çıkabilir. Hipnagojik (uyku başlangıcında) veya hipnopompik (uyku sonlanırken) hallusinasyonlar görsel (hayvan, insan, renk, kontür), işitsel (ses, kelime, isim, müzik) veya taktil / hareket duygusu şeklinde olabilir. Uyku paralizleri de (karabasan) hipnagojik veya hipnopompik olabilir. Uyku paralizi normal bireylerde yaşamın bir döneminde %40-50 oranında görülebilmektedir, narkoleptiklerde ise %40 oranında klinik tabloya eşlik eder. Sıklıkla birkaç dakika içinde spontan olarak veya dış uyaran ile düzelir. Bu esnada göz ve solunum kasları hariç tüm çizgili kaslar etkilenebilir. Bu atakların atonik nöbetler ile ayırıcı tanısı önemlidir.

Tablo 3. Hipersomni alt tipleri.

1. Katapleksili Narkolepsi
2. Katapleksisiz Narkolepsi
3. Medikal duruma eşlik eden Narkolepsi
4. Tanımlanamayan Narkolepsi
5. Rekürren Hipersomniler
a. Kleine-Levin Sendromu
b. Menstruasyonla ilişkili hipersomni
6. Uzun uyku süreli idiyopatik hipersomni
7. Uzun uyku süreli olmayan idiyopatik hipersomni
8. Davranışsal Yetersiz Uyku Sendromu
9. Medikal Duruma Bağlı Hipersomni
10. İlaç veya madde kullanımına bağlı Hipersomni
11. Maddeye veya bilinen fizyolojik duruma bağlı olmayan Hipersomni

Narkolepsi-Katapleksi sendromunun patofizyolojisinin hipokretin düşüklüğü olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni hipotalamusta hipokretin nöronlarının yokluğu, effektör/reseptör interaksiyonunda anormallik veya otoimmün bozukluk olabilir. Bu hastalığın HLA DR15 ve HLA DQ6 ilişkisi, DQB1*0602 pozitifliği ile katapleksi şiddeti arasında pozitif korelasyon gösterilmiş, buna karşın beyin-omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal band ve diğer otoimmün hastalık göstergeleri saptanamamıştır. C-reaktif protein ve sedimentasyon hızı da normal olarak saptanmıştır.

Katapleksili Narkolepsi tanı kriterleri arasında (1) hemen hemen her gün, en az üç aydır olan aşırı gündüz uykuluk hali, (2) öyküde kesin olarak ani ve geçici epizodlar şeklinde duygulanım değişiklikleriyle tetiklenen kas tonus kaybı, (3) polisomnografi ve ÇULT (Çoklu Uyku Latans Testi) kriterlerinin karşılanması yer alır. ÇULT'ta ortalama uyku latansı 8 dakika veya daha kısa olmalıdır ve yeterli gece uykusundan sonra (en az 6 saat) iki veya daha fazla REM uyku evresi ile başlayan uyku atakları izlenmelidir. Alternatif olarak, BOS hipokretin-1 düzeyleri 110 pg/mL veya daha düşük ya da ortalama normal kontrol değerlerinin üçte birin veya daha düşük olmalıdır. Katapleksisiz Narkolepsi tanı kriterlerinde ise şüpheli ya da atipik katapleksi benzeri epizodlara karşın tipik katapleksi yoktur, diğer kriterler aynıdır.

Tedavide gündüz aşırı uykululuk hali için modafinil (200-800 mg/gün), dekstroamfetamine-sülfat (5-100 mg/gün), metamfetamin-HCl (5-100 mg/gün), metilfenidat-HCl (10-100 mg/gün), pemolin (37.5-300 mg/gün) veya mazindol (5 mg/gün) verilebilir. Katapleksi için ise klomipramin (200 mg/gün), viloksazin (200 mg/gün) veya venlafaksin (37,5-300 mg/gün) verilebilir.

Rekürren hipersomniler grubunda yer alan Kleine-Levin sendromunda aşırı uykululuk hali ile birlikte hiperfaji, hiperseksüalite, irritabilite, saldırganlık ve kognitif bozukluklar gibi davranışsal anormallikler görülür. Menstrüasyonla ilişkili hipersomnide ise ataklar yaklaşık bir hafta kadar sürer ve mensin başlamasıyla sona erer; oral kontraseptiflerle uzun süreli remisyon izlenir. Bu grup hastalıklarda tekrarlayan hipersomni atakları sıklıkla 2nci dekatta başlar, birkaç gün-birkaç hafta sürer ve yılda 1-10 kez (ortalama 4 kez) ortaya çıkar. Atakların öncesinde öncü belirtiler (yorgunluk, baş ağrısı)görülebilir. Hastalar günde 16-18 saat uyurlar ve sadece yemek, tuvalet ihtiyacı gibi gereksinimleri için uyanırlar. Proflaktik tedavisde lityum veya karbamazepin verilir, atak sırasında ise modafinil kullanılmaktadır.

IV. Sirkadiyen ritim bozuklukları

Sirkadiyen ritim bozuklukları, uykuya dalma zamanının normal varyantların dışında olması ile şekillenen birçok alttiplerden oluşmaktadır (Tablo 4). Tedavide davranışçı terapiler ile hastanın yaşam tarzına en uygun şekilde ayarlanması hedeflenir.

Tablo 4. Sirkadiyen ritim bozuklukları

1. Gecikmiş Uyku fazı tipi
2. Erken uyku fazı tipi
3. Düzensiz uyku-uyanıklık tipi
4. ''Free running'' tipi
5. ''Jet Lag'' tipi
6. Vardiyalı çalışma tipi
7. Medikal durumlara bağlı sirkadiyen ritm bozukluğu
8. Diğer sirkadiyen ritm bozukluklar
9. Madde veya ilaç kullanımına bağlı sirkadiyen ritm bozukluğu

V. Parasomniler

Parasomniler, uyku esnasında ortaya çıkan, amaçsız, motor ve/veya verbal aktiviteler ile şekillenen uyku bozukluklarıdır (Tablo 5). Ortaya çıktıkları uyku evresine göre NREM parasomnileri, REM parasomnileri ya da uyku evresi fark etmeksizin ortaya çıkan diğer parasomniler olarak sınıflandırılırlar.

NREM parasomnilerinden biri olan konfüzyonel uyanma, başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, mental bozukluk veya madde kullanımı ile daha iyi açıklanamayan uykudan uyanırken tekrarlayan mental konfüzyon veya konfüzyonel davranış olarak tanımlanır. Konuşma ve/veya bruksizm eşlik edebilir. Predispozan faktörler arasında genetik yatkınlık, vardiyalı çalışma, stres/anksiyete, bipolar ve depresif bozukluk, obstrüktif uyku apne sendromu ve alkol tüketimi sayılabilir. Sıklıkla çocuklarda ve 35 yaş altı erişkinlerde görülür. Sıklığı 3-13 yaş grubunda %17.3, 5 yaş civarında %3-

4.2 olarak bildirilmektedir, 5 yaşından sonra ise belirgin olarak azalır. NREM parasomnisi olan hastalar erişkin dönemde şiddetli "sleep inertia'' yani sabahları uykudan uyanma zorluğu yaşarlar.

Tablo 5. Parasomniler.

1. Uyanma Bozuklukları (NREM uykusu)
a. Konfüzyonel uyanmalar
b. Uykuda yürüme
c. Uyku terörü
2. REM uykusu ile ilişkili parasomniler
a. REM uykusu davranış bozukluğu
b. Rekürren izole uyku paralizisi
c. Kabus bozukluğu
3. Diğer Parasomniler
a. Uyku ile ilşikili dissosiyatif bozukluk
b. Uyku enürezisi
c. Uykuyla İlişkili İnleme ("Groaning") (Catathrenia)
d. Patlayan Baş Sendromu
e. Uyku ile İlişkili Halüsinasyonlar
f. Uykuyla İlişkili Yeme Bozukluğu
g. Parasomni, tanımlanamayan
h. Madde veya ilaç kullanımına bağlı parasomni
i. Medikal duruma bağlı parasomni

Uykuda yürüme (uyurgezerlik) yatakta oturma, yürüme ve dolaşma şeklinde olabilir. Erken yaş grubunda %9.2 sıklığındadır, 10 yaşından sonra sıklığı azalır ve erişkin yaş grubunda %1 olarak görülür. Uyku terörü, uyku sırasında ani korku epizodu olarak tanımlanır. Genellikle ağlama veya yüksek sesli bir çığlık ile başlar ve eşlik eden yoğun korku, otonom sinir sistemi ve davranış özellikleri görülür. Uyandırmada güçlük çekilir, epizoddan uyandırıldığında mental konfüzyon izlenir, hasta atağına karşı amneziktir (tam veya kısmi) ve tehlikeli veya potansiyel tehlikeli davranışlar gösterebilir. Erkek ve kadınlarda eşit olarak görülür. Çocuklarda %1-6.5, erişkinlerde ise %2.2 oranındadır.

Familyal insidansın yüksek olması, patofizyolojik olarak NREM parasomnilerinin genetik olabileceği düşünülmekte, ancak geçiş şekli bilinmemektedir. Özellikle uykuda yürüme ile HLA DQB1 05 ve 04- ile ilişki

öne dürülmektedir. Bununla birlikte, uyanıklık yapan ve buna karşıt yolakların etkileşiminde bozukluk olduğu oldukça kabul göre birhipotezdir. Uyanıklık reaksiyonlarının serebral eksitabilite üzerinden parasomni episodunu tetiklediği düşünülmektedir. Dorsal yolak (kolinerjik), parasomnilerin ortaya çıkmadığı uyanıklık ve REM döneminde aktif olarak izlenmiş, bu yolağın disfonksiyonunun ise parasomniye neden olduğu öne sürülmüştür.

NREM parasomnilerin tedavisinde öncelikle çevrenin güvenliği sağlanmalıdır. Uyku-uyanıklık siklüsü düzenlenmeli, stres, alkol tüketimi, ses/ışık gibi dış uyaranlar azaltılmalı, altta yatan diğer tetikleyici hastalıklar, örneğin obstrüktif uyku apne sendromu, tedavi edilmelidir. Psikoterapi ile "tanımlama' (psikososyal stres) ve davranışsal teknikler ile "planlı uyandırma" yapılabilir. Beklenen atak zamanından 15-30 dk önce uyanma ve tam uyanıklık sağlandıktan sonra tekrar uyuma oldukça faydalı olabilmekte, ancak uyku fragmentasyonuna neden olmaktadır. Parasomnilerin epilepsi ile ayırıcı tanısı da oldukça önemlidir. Farmakolojik tedavide seratonin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, klonazepam veya klobazam verilebilir.

REM parasomnileri arasında REM uykusu davranış bozukluğu (RDB) özel önem taşımaktadır. RDB, REM uykusu sırasında rüya içeriği ile uyumlu, şiddet içeren, kendisi veya etrafına zarar verici kompleks motor hareketler şeklinde tanımlanır. Görülme sıklığı %0.5'dir ve özellikle erkeklerde (%90) görülür. Parkinson hastalığında %15-50 oranında ve multipl sistem atrofisinde %70-80 oranında, ve bunların %65'inde hastalık öncesinde RDB görülmektedir. Bu hastalıkların ilk bulgusu RDB olabilir ve altta yatan nörodejeneratif hastalığın herhangi bir bulgusu daha sonra ortaya çıkabilir. Nitekim, RDB tanısı alan hastaların %38-52'sinde ortalama 5-13 yıl sonra Parkinson hastalığı ortaya çıkmaktadır. RDB olan Parkinson hastalarında ise psikoz ve hallusinasyon gibi komplikasyonların daha sık olduğu bildirilmiştir. Sinükleopatilerin yanı sıra, ALS gibi taupatiler ve amiloidopatiler; beyinsapı tümörleri (pontoserebeller köşe nörinomu, beyin sapı astrositomu gibi), multipl skleroz, Guillain-Barre sendromu, Tourette sendromu, Mobius sendromu, Machado-Joseph hastalığı, mitokondrial ansefalomiyopati, normal basınçlı hidrosefali, kseroderma, otizm, fatal familyal insomni, Morvan koresi, voltaj bağımlı-potasyum kanal

antikoruyla ilişkili limbik ensefalit, juvenil başlangıçlı parkinsonizm (PARKİN mutasyonuyla birlikte olan) ve beyin sapı ensefaliti de RDB'ye neden olabilir ve primer hastalığın ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır.

RDB'nin klinik olarak açık bir şekilde ortaya çıkmasından önce 20-25 yıl sürebilen prodromal bir dönem veya subklinik seyir vardır. Bu dönemde uykuda seyirmeler, konuşma veya inlemeler görülür. Rüya ile ilişkili davranışlar arasında konuşma, gülme, bağırma, küfretme, amaçsız el kol hareketleri, uzanma, zorla çekiştirme, kol sallama, tokat atma, yumruklama, tekme atma, oturma, yataktan zıplama, yataktan düşme, emekleme, koşma gibi her türlü verbal ve/veya motor aktivite olabilir. Konuşma kısa ve karmaşık olabileceği gibi uzun ve iyi telafuz edilmiş olabilir. Uykudan uyanıklığa geçiş ve oriyantasyon hızlıdır. Rüya genellikle tam olarak hatırlanır, uyandıktan sonra davranışsal ve sosyal etkileşim uygundur. Bu esnada cinsel arzu veya iştah içeren davranışlar görülmez. Hastalığın şiddeti ve atak sıklığı zaman içinde artış gösterir. RDB ile birlikte diğer primer uyku bozukluklarının görülmesi nadir değildir.

RDB tedavisinde altın seçenek klonazepamdır. Melatonin, levodopa, pramipexol, gabapentin, karbamazepin, donepezil ve klonidin de verilebilir. Dirençli olgularda pallidotomi denenebilir.

VI. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları

Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları (Tablo 6) arasında huzursuz bacaklar sendromu özellikle kadınlarda da ha sık olmak üzere toplumda yaklaşık %10 oranında görülmektedir. Klinik tanı kriterleri arasında (1) bacaklarda huzursuzluk hissi veya hoşolmayan duyuma eşlik eden hareket etme ihtiyacı, (2) semptomların uzanma veya oturma gibi hareketsiz durumlarda ortaya çıkması ve/veya artması, (3) semptomların hareket ile azalması veya ortadan kalkması ve (4) semptomların akşam veya gece saatlerinde ortaya çıkması veya daha belirgin olması yer alır. Kognitif olarak bozulmuş yaşlılarda ve çocuklarda farklı tanı kriterleri vardır.

Destekleyici özellikler aile hikayesi (%50), dopaminerjik tedaviye yanıt ve uyanıklıkta veya uykuda periyodik bacak hareketlerinin olmasıdır. Uyanıklıkta

periyodik bacak hareketleri SIT (Suggested Immobilization Test = Önerilmiş Hareketsizlik Testi) ile araştırılır. Bu tetkikte hastaların bir saat süre ile 45 derece yatar durumda, bacakları gergin ve hareketsiz bir şekilde durması beklenir; bu dönemde 40 ve üzerinde periyodik bacak hareketi izlenirse tanı konur. Gece içi uyanıklıklardaki periyodik bacak hareketleri ise polisomnografi tetkiki ile saptanabilir; periyodik bacak hareketlerinin saatte 15 ve üzerinde olması tanı koydurucudur.

Tablo 6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları.

1. Huzursuz bacaklar sendromu
2. Periyodik ekstremite hareket bozukluğu
3. Uyku ile İlişkili Bacak Krampları
4. Uyku ile İlişkili Bruksizm
5. Uyku ile İlişkili Ritmik Hareket Bozukluğu
6. Uyku ile ilişkili hareket bozukluğu- tanımlanamayan
7. Madde veya ilaç kullanımına bağlı uyku ile ilişkili hareket bozukluğu
8. Medikal duruma bağlı uyku ile ilişkili hareket bozukluğu

Eşlik eden özellikler arasında ise kronik ve progresif bir doğal klinik seyir, uyku bozuklukları ve muayene /laboratuar bulguları yer alır. Hastalığın doğal seyri, birincil (idiyopatik, genetik yatkınlık) ya da ikincil (semptomatik) olmasına göre farklılık gösterir. Erken başlangıç (45 yaş altı) yavaş ilerleyici bir seyir ile şekillenirken, geç başlangıç hızlı bir seyir gösterir, daha az ailesel özellik taşır ve altta yatan ferritin düşüklüğü gibi durumlarla daha sık birliktelik gösterir. Uyku bozuklukları arasında uzamış uyku latansı, sık uyanıklıklar ve tekrar uykuya dalma güçlüğü yer alır. Hastalarda normal fizik ve nörolojik muayene olur; ancak ferritin / B12 düşüklüğü, periferik nöropati, üremi veya romatoid artrit gibi ikincil durumlar araştırılmalıdır.

Huzursuz bacaklar sendromu ataklar ve remisyonlarla seyreder; semptomları arttıran durumlar arasında uyku deprivasyonu, alkol tüketimi, aşırı fiziksel aktivite, kafein tüketimi, ilaç kullanımı (nöroleptikler, lityum, antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar, serotonin geri alım inhibitörleri) sayılabilir. Ayırıcı tanıda bacak krampları, akatizi, pozisyonel rahatsızlık, ağrılı

bacaklar ve hareket eden parmaklar sendromu, bacak sallama (“leg shaking”), hipnagojik ayak tremoru, periferik nöropati, artritik, musküler veya vasküler hastalıklar, anksiyete bozuklukları, hiperaktivite-dikkat eksikliği sendromu ve büyüme ağrıları göz önünde bulundurulmalıdır.

Huzursuz bacaklar sendromunun patofizyolojisinde sirkadiyen dopaminerjik hipoaktivite ve demir metabolizması bozuklukları öne sürülmektedir. Tam olarak beyindeki herhangi bir bölgeye lokalize edilememekle birlikte, periyodisite göstermesi santral sinir sitemindeki bir jeneratör kaynaklı olduğunu düşündürmektedir, ancak bugüne kadar kesin olarak gösterilmiş patolojik bir bulgu ya da spesifik lezyon yoktur. Buna karşın, huzursuz bacaklar sendromunun deneysel hayvan modellerinde mezensefalonda A11 lezyonları ile çok benzer bir klinik tablo oluşturulmuştur. Diensefalik dopaminerjik sistemin (A11) nosiseptif kontrolünde rol oynadığı ve ağrıyı baskıladığı düşünülürse, özellikle ağrı tarif eden huzursuz bacaklar sendromu hastalarında (%45) lezyon yeri olması muhtemeldir. Ayrıca, SPECT/PET çalışmaları ile huzursuz bacaklar sendromu hastalarında dopaminerjik hipoaktivite gösterilmiş, nigrostriatal terminal dopamin depolanmasında, postsinaptik striatal D2 reseptör bağlanma kapasitesinde ve artmış intrasinaptik dopamin düzeyleri ile birlikte dopamin döngüsündeki sirkadiyen azalma ortaya konulmuştur. Demir mekanizması bozuklukları da bu hastalığın patofizyolojisinde rol oynayabilir. Nitekim, bu hastalardaki BOS ferritin düzeyleri düşük ve transferrin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Postmortem çalışmalarda da substansiya nigrada H-ferritin ve demir boyanmasında azalma ve nöromelanin içeren hücrelerin transferrin reseptör boyanmasında azalma olduğu gösterilmiş ve huzursuz bacaklar sendromunun transferrin reseptör regülasyonunda bozukluk nedeniyle, nöromelanin içeren hücrelerin demir tutamaması sonucu gelişen fonksiyonel bir hastalık olduğu hipotezi doğmuştur. Demir metabolizmasının da sirkadiyen ritme sahip olması, gün ortasında en yüksek ve gece yarısında en düşük seviyelerde olması da hastalığın klinik bulguları ile örtüşmektedir. Son olarak, özellikle primer ve oldukça erken yaşlarda görülen hastalarda genetik faktörlerin de etken olabileceği düşünülmektedir. Huzursuz bacaklar sendromu için belirlenmiş bir gen saptanamamış, ancak çok sayıdaki bağlantı ve ilişkilendirme analizlerinde hastalık ile ilişkili olabilecek bazı lokalizasyonlar

tanımlanmıştır; bunlar arasında kromozom 12q (RLS1), kromozom 14q (RLS 2), kromozom 9p (RLS 3), kromozom 2q, kromozom 20p ve kromozom 16p sayılabilir.

Huzursuz bacaklar sendromunun tedavisinde ilk ve altın standart tedavi seçeneği dopamin agonistleridir. Özellikle pramipeksol (0,125-6 mg/gün), ropinirol (0.25-24 mg/gün) ve rotigotin deri bandı (0,5- 4 mg /24 saat) olmak üzere, kabergolin, bromokriptin, pergolid ve levodopa kullanılmaktadır. Dopamin agonistlerinin en sık yan etkisi hipotansiyon, bulantı, nazal konjesyon ve gündüz uyku atakları konusunda hastalara bilgi verilmesi tedaviye olan uyumu arttırabilir. Bunun yanı sıra, tedavi takibinde dikkat edilmesi gereken iki önemli durum "alevlenme" ve "geri çekilme"dir. Alevlenme hastaların %82'sinde görülmektedir ve hastalık semptomlarının ilaca bağlı olarak artmasını tanımlamaktadır. Bu tabloda semptomlar daha erken saatlere kayar, istirahatte semptom latansı kısalır, semptomlar daha şiddetli olur ve tedaviye yanıt süresi uzar, semptomlar kol, gövde veya karına yayılır, ve en önemlisi tedaviye paradoksal yanıt alınır. Alevlenmenin risk faktörleri arasında hastalığın şiddetli olması, yüksek doz tedavi, tedavi süresinin uzunluğu ve düşük serum ferritin düzeyi sayılabilir. Sebebinin postsinaptik dopamin reseptörlerininde 'downregülasyon' oldupu düşünülmektedir. Geri çekilme ise hastaların %25'inde görülür, ve ilacın yarılanma ömrü veya doz tekrarına bağlı olarak semptomların sabah erken saatlerde ortaya çıkmasını tanımlamaktadır.

Dopamin agonistlerinin yanı sıra huzursuz bacaklar sendromu tedavisinde gabapentin (günlük 2700 mg'a kadar, ortalama 1800 mg), pregabalin ve benzodiazepinler de (klonazepam 0.5-4.0 mg, temazepam 15-30 mg, triazolam 0.125-0.5 mg) kullanılmabilmektedir. Ancak bu ilaçlar tolerans ve bağımlılık riski nedeniyle, sadece dopamin agonistlerine bağlı alevlenme dönemlerinde kısa süre ile kullanılmaktadırlar. Bu gibi durumlarda, ihtiyaç halinde, opioidler de (oksikodon 2,5 - 20 mg, propoksifen 130 -520 mg, kodein 15 - 120 mg, metadon 5 - 20 mg) kullanılabilmektedir.

Hastalığa eşlik eden diğer hastalıkların tedavisi ile birlikte, ferritin düşüklüğü varsa demir replasmanı da tedaviye eklenmelidir.

Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları arasındaki diğer oldukça sık karşılaşılan bir hastalık ise uykuda periyodik hareket bozukluğudur. Uykuda periyodik hareket bozukluğu, uykuda periyodik episodlar halinde, özellikle alt ekstremitelerde belirgin, tekrarlayıcı ve oldukça stereotipik hareketler ile şekillenir. Erişkin yaş grubunda sıklığı %4 civarındadır. Kadınlarda daha sıktır, kafein kullanımı ve stres ile artış gösterir. Obstrüktif uyku apne sendromu, huzursuz bacaklar sendromu, çocuklarda hiperaktivite-dikkat eksikliği, juvenil fibromyalji ve diğer nöropsikiyatrik hastalıklara eşlik edebilmektedir. Narkolepsi, REM uykusu davranış bozukluğu gibi diğer uyku hastalıkları ile, Parkinson hastalığı, ALS, multipl skleroz, inme gibi diğer nörolojik hastalıklar ile ya da üremi, şeker hastalığı, artrit, amiloidoz, malinite gibi dahili hastalıklar ile birlikteliği de sıktır. Uykuda periyodik hareket bozukluğu kullanılan bazı ilaçlara bağlı olarak iyatrojenik olarak da ortaya çıkabilir, örneğin nöroleptikler, trisiklik antidepresanlar, serotonin geri alım inhibitörleri, lityum gibi.

Uykuda periyodik hareket bozukluğu tanısı polisomnografi ile konulmaktadır. Buna göre, 0.5-10 saniye süreli, amplitütte %25 ve daha fazla artış ile seyreden ve 5-90 saniye aralıklar ile tekrarlayan 4 veya üzeri bacak hareketleri hesaplanır. Toplam hareketlerin indeksi çocuklarda saatte 5 ve erişkinlerde 15'in üzerinde ise klinik olarak uyku bozukluğu veya gündüz yorgunluk yakınması ile birlikte tanı koydurucudur.

Hastalığın patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir; merkezi sinir sistemindeki demir azlığı ve dopaminerjik hipofoksiyonun, uyku-uyanıklık durumuna bağlı olarak diensefalon ve beyinsapı düzeyinde spinal eksitabilitasyonda değişikliklere neden olan supraspinal bir ritmin ortaya çıkardığı öne sürülmektedir.

Tedavisinde eğer hastanın gündüz şikayeti yoksa ve eşlik eden başka bir hastalık saptanmamış ise sadece klinik takip yeterlidir. Ancak uykuda periyodik hareket bozukluğuna eşlik eden diğer hastalıklar araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Tedavisinde dopamin agonistleri ilk seçenektir, özellikle tüm gece uzun etkili ajanlar seçilebilir; örneğin ropinirol, rotigotin deri bandı, kabergolin, levodopa, pramipeksol veya gabapentin verilebilir.

KAYNAKLAR

AASM – American Academy of Sleep Medicine. Sleep Related Breathing Disorders. In M. J. Sateia (Ed.), The International Classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual, second edition. AASM, Westchester, IL, pp 33-78

Allen RP, Early CJ. Restless legs syndrome. A review of clinical and pathophysiologic features. J Clin Neurophysiol. 2001;18:128-147.

Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, et al. Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. Sleep. 1991;14:496-500.

Arboix A (2009) Stroke prognosis in diabetes mellitus: new insights but questions remain. Expert Rev Cardiovasc Ther 7:1181-1185

Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD (2005) Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. Am J Respir Crit Care Med 172:1447-1451

Bassetti C, Aldrich MS, Quint D (1997) Sleep-Disordered Breathing in Patients With Acute Supra- and Infratentorial Strokes. A Prospective Study of 39 Patients. Stroke 28:1765-1772

Bassetti C, Aldrich MS (1999) Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. Sleep 22:217-223

Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, Merino-Sanchez M, Gonzales-Benitez MA, Beltran-Robles M, Almeida-Gonzales C (2006) Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Ambulatory BP in Patients With Sleep Apnea and Hypertension: A Placebo-Controlled Trial. Chest 129:1459-1467

Coleman RM, Pollak CP, Weitzman ED. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders. Ann Neurol 1980;8:416–21.

Dean RT, Wilcox I (1993) Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. Sleep 16:15-21.

Gehrman P, Stepnowsky C, Cohen-Zion M, Marier M, Kripke DF, et al. Long-term follow-up of periodic limb movements in sleep in older adults. Sleep. 2002;25:340-343.

Good D, Henkle J, Gelber D, Welsh J, Verhulst S (1996) Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. Stroke 27:252-259

Harbison J, Gibson GJ, Birchall D, Zammit-Maempel I, Ford GA (2003) White matter disease and sleep-disordered breathing after acute stroke. Neurology 61:959-963

Hening W, Allen R, Earley C, Kushida C, Picchietti D, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of Sleep Medicine Review. Sleep. 1999;22:970-999.

Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: Prevalence, clinical significance and treatment. Sleep Med Rev. 2006;10:169-177.

Hornyak M, Kopasz M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Variability of periodic leg movements in sleep in various sleep disorders. Sleep. 2005;28:331-335.

Hui DSC, Choy DKL, Wong LK, Ko FW, Li TS, Woo J, Kay R (2002) Prevalence of Sleep-Disordered Breathing and Continuous Positive Airway Pressure Compliance: Results in Chinese Patients With First-Ever Ischemic Stroke. Chest 122:852-860

Hsu CY, Vennelle M, Li HY, Engleman HM, Dennis MS, Douglas NJ (2006) Sleep disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. JNNP 77:1143-1149

Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF, for the American Academy of Sleep Medicine (2007) The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events – Rules, Terminology and Technical Specifications. AASM, Westchester, IL

Iriarte J, Alegre M, Arbizu J, de Castro P. Unilateral periodic limb movements during sleep in corticobasal degeneration. Mov Disord. 2001;16:1180-1183.

Kaneko Y, Hajek V, Zivanovic V, Raboud J, Bradley T (2003) Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. Sleep 26:293-297

Kang SY, Sohn YH, Lee IK, Kim JS. Unilateral periodic limb movement in sleep after supratentorial cerebral infarction. Park Relat Disord. 2004;10:429-431.

Kaynak D, Goksan B, Kaynak H, Degirmenci N, Daglıoglu S (2003) Is there a link between the severity of sleep-disordered breathing and atherosclerotic disease of the carotid arteries? Eur J Neurol 10:487-493

Kim JS, Lee SB, Park SK, Han SR, Kim YI, et al. Periodic limb movement during sleep developed after pontine lesion. Mov Disord. 2003;18:1403-1405.

Kjelsberg FN, Ruud EA, Stavem K (2005) Predictors of symptoms of anxiety and depression in obstructive sleep apnea. Sleep Med 6:341-346

Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, Boehlecke B, Brown TM, Coleman J, Friedman L, Kapen S, Kapur VK, Kramer M, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer JP, Swick TJ, Wise MS (2006) Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep related breathing disorders. Sleep 29:375-380

Lee JS, Lee PH, Huh K. Periodic limb movements in sleep after a small deep subcortical infarct. Mov Disord. 2005;20:260-261.

Lee MS, Choi YC, Lee SH, Lee SB. Sleep-related periodic leg movements associated with spinal cord lesions. Mov Disord. 1996;11:719-722.

Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Lebrun R. Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1972;32:701-705.

Michaud M, Poirier G, Lavigne G, Montplaisir J. Restless legs syndrome: scoring criteria for leg movements recorded during the suggested immobilization test. Sleep Med. 2001;2:317-321.

Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. J Psychosom Res. 2002;53:547-554.

Palombini L, Guilleminault C (2006) Stroke and treatment with nasal CPAP. Eur J Neurol 13:198-200

Parra O, Arboix A, Bechich S, Carcia-Eroles L, Montserrat JM, Lopez JA, Ballester E, Guerra JM, Sopena JJ (2000). Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. Am J Respir Crit Care Med 161:375-380

Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleerup G, Winther K (1995) Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. Sleep 18:188-194

Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, Eriksson S, Gustafson Y (2001) Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. Eur Respir J 18:630-634

Sechi G, Agnetti V, Galistu P, Murgia B, Marrosu F, et al. Restless legs syndrome and periodic limb movements after ischemic stroke in the right lenticulostriate region. Park Relat Disord. 2008;14:157-160.

Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM (1995) Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest 96:1897-904

Symonds CP. Nocturnal myoclonus. J Neurochem. 1953;16:166-171.

Tayag-Kier CE, Keenan GF, Scalzi LV, et al. Sleep and periodic limb movement in sleep in juvenile fibromyalgia. Pediatrics 2000;106:E70.

Trenkwalder C. Restless legs syndrome and periodic limb movements. Adv Neurol. 2002;89:145-151.

Tu HT, Campbell BC, Christensen S, Collins M, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Desmond PM, Barber PA, Levi CR, Bladin CF, Donnan GA, Davis SM; Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) Investigators (2010) Pathophysiological determinants of worse stroke outcome in atrial fibrillation. Cerebrovasc Dis 30:389-395

Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP (2000) Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. J Clin Endocr Metab 85:1151-1158

Walters AS, Rye DB. Review of the Relationship of Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements in Sleep to Hypertension, Heart Disease, and Stroke. Sleep. 2009;32:589-597.

Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilman AF (2000). Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke. J Neurol 247:41-47

Wessendorf T, Wang Y, Thilmann A, Sorgenfrei U, Konietzko N, Teschler H (2001) Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. Eur Respir J 18:623-629

Zozula R, Rosen R (2001) Compliance with continuous positive airway pressure therapy: assessing and improving treatment outcomes. Curr Op Pulm Med 7:391-398

Zucconi M, Ferri R, Allen-Baier PC, Baier PC, Bruni O, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Sleep Med. 2006;7:175-183.

EPİLEPSİDE AYIRICI TANI VE TEDAVİ

Uğur Uygunoğlu, Naz Yeni, Çiğdem Özkara

Nöbet, beyinde bir grup nöronun anormal, aşırı miktarda ve/veya hipersenkron aktivitesine bağlı, gelip geçici, kendini sınırlayan bulgu ve belirtilerin olmasıdır. Belirtiler motor, duysal, emosyonel, bilişsel veya otonom olabilir. Epilepsi ise bu nöbetlerin tekrarladığı kronik bir durumdur, ikiden fazla nöbetin ortaya çıkmasıyla epilepsi tanısı konulabilir. Epilepsi sendromu ise nöbet başlangıç yaşının, nöbet özelliklerinin, klinik seyrinin, ve EEG bulgularının ortak olduğu bulgu ve belirtiler kompleksidir. Metabolik, SSS enfeksiyonu, travma, entoksikasyon gibi nedenlere bağlı ve bu olaylarla zamansal ilişiki gösteren nöbetlere akut semptomatik nöbetler denir ve altta yatan neden giderilinceye kadar bu hastalara antiepileptik tedavi verilebilir, ancak sürekli tedavi gerekmez.

Hastaların değerlendirilmesinde en önemli adım tanımlanan olayın gerçek epilepsi nöbeti olup olmadığıdır, çünkü yaklaşık %25 oranında epilepsi nöbeti olmadığı halde ilaç başlanan hasta grubu vardır. Bu yanılgıya düşmemek için hastalara epilepsi tanısı koymadan önce hastadan ayrıntılı bir anamnez alınmalı, mutlaka nöbeti gören hasta yakınlarından gördükleri epizod hakkında bilgi alınmalıdır. Hasta ve yakınları ile yapılan görüşmede nöbetin başlangıç yaşı, zaman içinde nöbet sıklığındaki değişim, aura özellikleri, nöbetin oluş şekli, ne zaman olduğu, süresi, postiktal belirtiler, presipite eden faktörler (televizyon, uykusuzluk, emosyonel durum), hastanın gelişimi ve aile hikayesi sorgulanmalıdır.

Epilepsi hastalarında en sık kullanılan yardımcı tetkik EEG'dir, ancak EEG'de %1-2 oranında epilepsi olmadığı halde epilepsiye özgü diken-keskin dalga aktivitelerinin gözlendiği, epilepsi hastalarında ilk çekilen EEG'de patolojinin %50 oranında görüldüğü düşünülürse sadece EEG'ye göre tanı koymak doğru değildir. EEG klinisyenin epilepsi düşündüğü hastalarda tanıyı destekleyen, epileptik sendromu belirleyen, cerrahiye aday hastalarda nöbet başlangıç yerini belirleyen, tedaviye başlama ve bitiş konusunda katkı sağlayan bir tetkiktir. Epilepside kullanılan diğer tetkikler ise etyolojiyi belirlemede ve

epilepsi cerrahisi düşünülen hastalarda kullanılan kranyal MRI ve PET (pozitron emisyon tomografisi)'dir. İlk defa nöbet ile başvuran hastalara sekonder epilepsi nedenlerini ekarte etmek için mutlaka kranyal MRI çekilmelidir.

Epilepsi epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda metodolojik standardizasyondaki zorluklar nedeniyle insidans ve prevalansta farklı sonuçlar elde edilmiştir. Epilepsi prevalansı Silivri'de yapılan bir çalışmada tüm yaş gruplarında 10/1000 olarak bulunmuş ve buna göre ülkemizde 700.000 kişi dolayında aktif epilepsi hastası olduğu kabul edilmektedir. Tüm ülke çapında 0-16 yaş arasında 46813 kişide yapılan araştırmada ise epilepsi prevalansı 8/1000 olarak bulunmuştur.

Nöbetlerin sınıflandırılması ile ilgili çalışmalar ilk kez 1964 yılında yapılmaya başlanmış sonuçta ILAE (Uluslar arası Epilepsi ile Savaş Ligi) tarafından belirlenen 1981 Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektroensefalografik Sınıflaması ve 1989 Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Sınıflaması genel olarak kabul edilmiştir. Nöbet sınıflaması nöbetlerin fokal veya parsiyel oluşu ve nöbetlerde bilinç korunmasına bağlı olarak basit veya kompleks oluşuna göre yapılır. 1981 sınıflaması altta yatan neden ve patofizolojik mekanizmalardan ziyade iktal fenomenoloji ve EEG bulgularına dayandırılmıştır. Epilepsilerin sınıflandırılmasında epileptojenik alan, semiolojik nöbet sınıflaması, etyoloji, nöbet sıklığı ve ilişkili medikal durumu içeren 5 basamaklı bir sınıflama önerilmektedir, ancak halen epilepsi nöbet ve hastalık sınıflaması yenileme, güncelleme çalışmaları sürmektedir. Bu konuda çeşitli öneriler ve yayınlar yapılmıştır fakat tartışmalar devam ettiği için eski epilepsi nöbet sınıflandırması kullanılmaktadır.

1981 ILAE sınıflaması

1: Parsiyel (fokal) nöbetler

A.Basit parsiyel nöbetler (bilinç durumu bozulmaksızın)

-- Motor semptomlu (hareketlerle ilişkili bulgular söz konusudur)

-- Somatosensoryel veya özel duysal semptomlu

-- Otonomik semptomlu

-- Psişik semptomlu

B.Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozukluğu ile giden)

1.Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu

--Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu

--Otomatizmalarla birlikte

2.Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması

--Sadece bilinç bozukluğu ile giden

--Otomatizmalarla birlikte

C.Sekonder jeneralize nöbete dönüşen parsiyel nöbetler

1.Basit parsiyel nöbetin (A) jeneralize nöbete dönüşmesi

2.Kompleks parsiyel nöbetin (B) jeneralize nöbete dönüşmesi

3.Basit parsiyel nöbetin kompleks parsiyel nöbete dönüşmesi ve ardından jeneralize nöbete dönüşmesi

II.Jeneralize nöbetler (konvülzif veya konvülzif olmayan)

1.Absans nöbetleri (dalma nöbetleri)

--Tipik Absans nöbetleri

--Atipik absans

2.Miyoklonik nöbetler

3.Klonik nöbetler

4.Tonik nöbetler

5.Tonik-klonik nöbetler

6.Atonik nöbetler (astatik) (ani düşme nöbetleri)

III.Sınıflandırılamayan epileptik nöbetler (yetersiz klinik bilgi)

1: Parsiyel (fokal) nöbetler: Basit parsiyel nöbetler iktal deşarjın korteksin sınırlı bir bölgesinde oluşmasından kaynaklanır, şuur etkilenmemiştir; kompleks parsiyel nöbetlerde ise yayılım sıklıkla bilateraldir ve şuur etkilenmiştir.

Basit parsiyel nöbetler motor semptomlu (Jacksonien, versif, postural, fonatuar), somatosensoryel veya özel duysal belirtilerle giden (somatosensoryel, görsel, işitsel, koku, tat, vertijinöz), otonomik belirtili (epigastrik his, solukluk, terleme, kızarıklık, piloereksiyon, pupilla dilatasyonu) ve psişik semptomlu (disfazik, dismnezik, bilişsel, affektif, illüzyonlar, yapılanmamış halüsinasyonlar) olabilir. Kompleks parsiyel nöbetlerde tüm bu özelliklere ek olarak bilinç kaybı vardır. Kompleks parsiyel nöbetlerde basit parsiyel nöbetlere göre otomatizmalar daha sık gözlenir. Basit otomatizmalar yalanma, yutkunma, ağız şapırdatma şeklinde, komplike otomatizmalar ise yürüme, üstüyle başıyla oynama, nöbet öncesi hastanın yaptığı işe devam etmesi şeklinde ortaya çıkabilir. Basit parsiyel ve kompleks parsiyel nöbetler sekonder jeneralize hale gelebilir. Kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerden önce hasta nöbetin geleceğini hissedebilir ki bu haberci belirtiye 'aura' denir.

II.Jeneralize nöbetler (konvülzif veya konvülzif olmayan): Klinik ve elektrografik belirtilerin her iki hemisferin aynı anda tutulduğunu gösteren belirtilerle başlar.

a: absans nöbetleri: aniden başlayıp aniden sonlanan bu nöbetlerde, hasta devam etmekte olduğu aktivitelerini keser ve anlamsız bakışlarla birkaç saniye ile yarım dakika arasında hareketsiz kaldıktan sonra postiktal belirti olmaksızın bıraktığı yerden aktivitesine devam eder.

b: myoklonik nöbetler: ani, kısa süreli, şok benzeri kas kontraksiyonlarıdır. Jeneralize olabileceği gibi yüze, gövdeye ya da ekstremitelere lokalize kalabilir. Kollarda olduğunda hastanın elindeki eşyayı fırlatmasına, bacaklarda olduğunda ise yere düşmesine neden olabilirler. Hastalar myoklonileri sıklıkla titreme, sıçrama, atma olarak tanımlar.

c: klonik nöbetler: daha uzun ve hızla tekrarlayan myoklonik kasılmalardan oluşur.

d: tonik nöbetler: gözlerin ve başın deviasyonu ile başlayarak tüm vücudun deviasyonu şeklinde devam eder, kasılmanın sonunda siyanoz gelişir.

e: tonik-klonik nöbetler: en sık karşılaşılan nöbet tipidir. Öncesinde aura olmaz. Nöbet sırasında solunum kaslarının tutulumuna bağlı epileptik çığlık duyulabilir, tonik fazı takiben kloniler ortaya çıkar, nöbetin sonunda 15-30 dakika süren postiktal dönem gözlenir.

f: atonik nöbetler: etkilenen kas grubuna bağlı klinik bulgular değişir.

EPİLEPSİDE AYIRICI TANI

Birçok farklı klinik prezentasyon epileptik nöbeti düşündürtebilir. Bunlar bilinç kaybı, jeneralize konvulzif hareketler, düşme atakları, geçici fokal motor ve sensoryel ataklar, yüz kasları ve göz hareketleri, uykuda epizodik olaylar, psikojen nöbetler, agresif veya vokal ataklar, uzun konfüzyonel ve füg ataklarıdır.

1) Bilinç kaybı:

Bilinç kaybının altında senkop, epilepsi ve kardiak aritmi olmak üzere 3 ana önemli sebep yer alır. Bunların dışında daha az olmakla beraber geçici iskemik atak, narkolepsi ve metabolik bozukluklar (hipoglisemi) da bu gruba dahil edilebilir.

Senkop: Epizodik bilinç bulanıklığına en sık yol açan neden senkoptur. Çoğu senkopun altında ona yol açan presipitan bir faktör vardır (ayağa hızlı kalkmak, korku, ağrılı uyaran).

Senkop ataklarının sınıflandırılması terminolojiye dayanır. Öksürük ve miksiyon senkopu en sık biline senkop türlerindendir.

Epilepsi: Absans, kompleks parsiyel, tonik ve atonik nöbetler bilinç kaybına yol açabilir.

Kardiyak bozukluklar: Bilinç kaybı öncesi senkopta olduğu gibi palpitasyon, göğüs ağrısı, nefes darlığı olabileceği gibi geçici kardiak bloklara bağlı ani başlangıçlı kısa süreli bilinç kayıpları olabilir.

Nonepileptik Psikojen Atak Bozukluğu (NEPAB): Epileptik ataklarla en sık karışan klinik tablodur. Tanıda yardımcı olabilecek ipuçları tabloda özetlenmiştir

	Epileptik atak	**Nonepileptik atak**
Presipitan faktör	nadir	sıklıkla emosyon ve stresle ilişkili
Uykuda, yalnızken	sık	çok nadir
Başlangıç	genellikle kısa	değişken
Aura	çok çeşitli, stereotipik	korku, panik, uyuşma
Hareket	atonik, tonik	asenkron, pelvik hareketler
Yaralanma	dil kenarını ısırma	dil ucunu ısırma
Enkontinans	sık	bazen
Süre	birkaç dakika	uzun
Düzelme	birkaç dakika veya daha fazla	çok kısa veya çok uzun

2) Jeneralize konvulzif hareketler:

Epilepsi: Birkaç dakika kadar sürer, atak başlangıcından sonra jerklerin frekansı azalırken amplitüdü artar. Sıklıkla siyanoz görülür ve sonrasında düzensiz solunumu takiben konfüzyon, baş ağrısı ve uykululuk oluşur.

Senkop: Ekstremitelerde geçici, kısa süreli myoklonik seyirmeler oluşabilir, eğer serebral hipoperfüzyon uzarsa bunlar kalıcı hale gelir ve konvülziyon olarak kabul edilir.

Sekonder anoksik nöbetlerle ortaya çıkan primer kardiyak veya solunumsal sorunlar

İstemsiz hareket bozuklukları ve diğer nörolojik durumlar: Bu grupta en sık gözlenen paroksismal kinesiojenik koreatetozdur. Bilinç tamamen açıktır. Birkaç saniyeden dakikalara kadar sürebilir. Paroksismal distoniler de konvülzif hareketleri taklit edebilir.

Hipereklepsi: Ataklar özellikle ani, beklenmedik işitsel uyaranlarla ortaya çıkar. Tüm ekstremitelerdeki ani jerklere bağlı düşmeler ve tüm vücutta kasılmalar olabilir.

3) Düşme atakları:

Epilepsi

Kardiovasküler

Hareket Bozuklukları:

Beyin sapı, spinal veya alt ekstremite lezyonları: 3. ventrikül tümörleri, spinal kord vasküler anomalileri

Katapleksi: Genellikle narkolepsi ile birlikte gözlenir. Ataklar sırasında biliç kaybı yoktur. Ataklar gülme başta olmak üzere emosyonel faktörlerle tetiklenir.

Metabolik bozukluklar: Ailevi geçişli olabiliği gibi endokrin sebepler veya kullanılan ilaçlara bağlı kan potasyum düzeyindeki ani değişimlere bağlı ortaya çıkan periyodik paralizi en önemli örnektir.

İdiyopatik düşme atakları: Genellikle orta yaşlı kadınlarda şuur kaybı olmaksızın görülen ani düşmelerdir.

Vertebrobasiler iskemi: Vertebrobasiler yetmezliği olan özellikle yaşlı hastalarda başın ani sağa veya sola çevrilmesiyle ortaya çıkabilir.

4) Geçici fokal motor ataklar:

Fokal motor nöbetler

Tikler

Geçici iskemik atak

Multipl sklerozdaki tonik spasmlar

Paroksismal hareket bozuklukları

5) Geçici fokal sensoryel ataklar:

Somaosensoryel ataklar: Primer sensoryel korteksi ilgilendiren lezyonlar parestetik yakınmalara yol açabilir. İkinci sensoryel alan ve mesial frontal korteks ise sensoryel ilüzyonlara yol açabilir. Geçiçi sensoryel bulgular epileptik nöbetin dışında periferik sinir kompresyonu, hipervantilasyon, panik atak ve geçici iskemik atağa da bağlı olabilir.

Geçici vestibüler semptomlar: Akut vertigo atakları paryetal veya temporal lob kaynaklı nöbetlere bağlı olabilir. Bu vakalarda serebral etkilenmeyi destekleyen fokal somatosensoryel semptomlar, deja vu veya algıda bozulma periferik vertigodan ayrılmasını sağlar.

Vizüel semptomlar: Epizodik vizüel etkilenmenin en sık nedeni migrendir. Epileptik fenomenin farkı daha kısa olması, saniyeler içinde başlaması ve vizüel halüsinasyonların kırık çizgilerden ziyade renkli şekillerden oluşmasıdır.

6) Yüz kasları ve göz harekeleri:

Parsiyel nöbetler: Benign rolandik epilepsi tek taraflı yüz buruşturma, tek taraflı motor ve sensoryel semptomlarla prezente olabilir. Kompleks parsiyel nöbetlerde ise yalanma, yutkunma, yüz buruşturma gibi hareketler gözlenebilir.

Hareket bozuklukları: Hemifasyal spasm ve bruksizm örnekler arasındadır.

7) Psişik deneyimler

Epilepsi: Temporal lob kaynaklı parsiyel nöbetlerde korku, deja vu, hafıza ile ilgili 'flashback' ler, vizüel-olfaktor-işitsel halüsinasyonlar görülebilir. Diğer gözlenebilecek bulgular ise cisimlerin boyutunda ve şeklinde değişimler,

çevreden kopma, konuşma bozukluğu, mutsuzluk, seksüalitede artış ve aşırı sevinç gibi emosyonel olaylardır.

Migren: Vizüel ilüzyonlar elementer veya komplekstir, süre olarak daha uzundur.

Panik atak

Primer duyunun kaybına bağlı halüsinasyon veya illüzyonlar

Psikotik halüsinasyon ve delüzyonlar: Kompleks olayların olması, 3. bir kişinin sesini duyması, paronoid özelliklerin eşlik etmesi epileptik fenomenden ziyade psikiyatrik tabloyu destekler.

Nonepileptik atak bozukluğu (NEAB)

8) Agresif veya vokal ataklar

9) Uykuda epizodik olaylar

Normal fizyolojik hareketler: Uykuya dalarken tüm vücutta fizyolojik jerkler olabilir. Non REM 1-2 ve REM boyunca fragmante fizyolojik myoklonus gözlenebilir. Normal fizyolojik hareketler içinde gözlenen bir diğer hareket ise uykuda periyodik bacak hareketleridir.

Frontal lob epilepsi: Uyku bozukluklarıyla en sık karışan epileptik nöbet tipidir. Frontal nöbetler genellikle sık, kısa, acayip, "bizarre" özellikler gösterir. Nöbet sırasında şuur açık olabilir ancak iletişim sıklıkla mümkün değildir. Ataklar sıklıkla aşırı motor faaliyet, distonik hareket bozuklukları içerir. Nöbet sıklığı gecede 20'ye kadar çıkabilir. Çoğu nöbet kısa sürelidir. Postiktal konfüzyon olmaz ya da kısa sürelidir. Tanıda en önemli ipucu sekonder jeneralizasyon olması ve gündüz nöbetlerinin eşlik etmesidir. EEG hem interiktal hem de iktal dönemde tamamen normal olabilir. Bu nöbetler nonepileptik psikojen ataklar, konversiyon bozukluğu olarak ya da paroksizmal distoni olarak yanlış tanı alabilirler.

Patolojik fragmenter myoklonus
Huzursuz bacaklar sendromu
Non REM-REM parasomnileri: Non-REM döneminde konfüzyonel arousal, uyku terörü, somnanbulism görülür. Parasomniler genelde çocukluk yaşlarında ortaya çıkar ve ailesel özellik gösterir. Epizodlar özellikle derin uykuda gözlenir, en sık gözlendiği dönem uykuya daldıktan sonraki 30 dk-4 saat arasıdır. Genellikle hep aynı zamanlarda olur, atak sıklığı gecede biri çok geçmez, emosyonel olayların olduğu dönemlerde sıklığı artar. REM döneminde gözlenen REM davranış bozukluğu da epileptik nöbetlerle karışabilir.
Uyku apnesi

10) Uzun konfüzyonel ve füg atakları
Akut ensefalopati
Nonkonvulzif status epileptikus
Aralıklı psikoz
Geçici global amnezi

EPİLEPSİ TEDAVİSİ

Epilepside etyoloji, prognoz ve nöbet tipi farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle tedavi seçenekleri her hastada farklı ele alınmalıdır. Tek nöbet geçiren hastalarda genel görüş ilaç başlamamaktır, ancak bu hastalarda gerçekten epilepsi nöbeti olup olmadığı, nöbetse hangi tip olduğu, nöbetin tekrarlama olasılığı, nöbeti tetikleyen faktörlerin ortadan kaldırılıp kaldırılamayacağını sorgulamak gerekir.

Antiepileptik kullanımında sendroma göre doğru antiepileptik seçimi, monoterapi, küçük doz ve ihtiyaca göre yavaş doz artırımı, yan etkilerinin açısından tolere edilebilir olmasına dikkat edilmelidir. Parsiyel nöbetlerde karbamazepin, fenitoin, valproik asit, fenobarbital, primidon ve yeni nesil ilaçlardan lamotrigin, topiromat, levatiresetam ve okskarbazepin, primer veya idiopatik epilepsilerde ise ilk tercih valproik asittir. Absans nöbetlerinde ethosüksimid ve valproik asit, myoklonik nöbetlerde ise valproik asit ilk seçenektir.

Epilepsili hastalarda rutinde hemogram, AST, ALT, GGT, glikoz, üre, kreatinin, elektrolit değerleri kontrol altında olmalıdır. İlaç kan düzeyi antiepileptiğin kararlı duruma geçtiğine emin olmak amacıyla, doz artışı veya ilaç değişimi düşünülüyorsa, intoksikasyondan şüpheleniliyorsa, status epileptikuslu hastada, kooperasyon güçlüğü olan hastada, hamile ve kompliyansla ilgili sorun olduğu düşünülen hastada bakılabilir.

İlaç kesiminde nöbet tipi, hasta yaşı ve EEG bulguları önem taşır. Bazı sendromlarda yaşam boyu antiepileptik kullanılırken bazılarında 2-5 yıl arası nöbetsiz dönemi takiben ilaç kesilebilir. İlaç kesilirken hastaya nöbetin tekrarlama riskinden bahsedilmeli, ilaç kesimi yavaş olarak yapılmalıdır.

Tedaviye yanıtsızlık yeterli doz ve sürede uygun antiepileptik kullanılmasına rağmen 6 ay-1 yıl süresince nöbetlerin kontrol altına alınamaması olarak tanımlanır. Bu durumda başta cerrahi tedavi olmak üzere uygun hasta gruplarında vagal sinir uyarılması ve ketojenik diet tedavisi kullanılır.

STATUS EPİLEPTİKUS

Status epileptikus herhangi tipte bir epileptik nöbetin, sürekli devam etmesi veya nöbetlerin aralarında nörolojik durumun düzelmesine olanak tanımayacak kadar sık tekrarlaması hali olarak tanımlanmıştır. Status epileptikus motor aktivitenin olmasına bağlı olarak konvulsif ve nonkonvulsif alt başlıklarında tanımlanabilir.

Status epileptikusta etyolojiye yönelik acilde yapılması gerekenler; damar yolu açıldıktan sonra kan gazı, glukoz, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, elektrolitler, tam kan sayımı, antiepileptik düzeyine yönelik tetkiklerdir. Bu tetkiklerle nedenin aydınlatılamadığı durumda örneğin toksikolojik tetkikleri yapabilmek için 5 ml serum ve 50 ml idrar örneği saklanmalıdır. Klinik tabloya göre hastalarda görüntüleme ve lomber ponksiyon planlanmalıdır.

Status epileptikus tedavisinde algoritma

1: Hava yolu, dolaşım ve solunum gibi yaşamsal fonksiyonlar sağlayın.

2: Oral/nazal maske ile oksijen verirken, bir yandan entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacını değerlendirin.

3. Uygun damar yolu açın, gerekli diagnostik ve destek amaçlı kan testleri için kan örneği alın (glukoz, üre, elektrolitler, transaminazlar, kan gazları, AEİ düzeyleri ve toksisite taraması).

4. Hasta hipoglisemikse, diabeti biliniyorsa, SE nedeni henüz bilinmiyorsa erişkinde 50 ml glukoz %50 ve 250 mg Thiamin IV, çocukda 2 ml/kg %25 glukoz verin.

5. Nöbet kontrolü

A. Birinci seçenek: Benzodiazepin

Diazepam: 0.2 mg/kg IV, 5 mg/dk, toplam doz 20 mg

Lorazepam: 0.1 mg/kg IV, 2 mg/dk, toplam doz 10 mg (Türkiye'de yok)

Klonazepam: 0.01-0.02 mg/kg IV, 0.5 mg/dk, toplam doz 4 mg

Gerekirse 5 dakika sonra bir kereye mahsus olmak üzere bir doz daha tekrarlanabilir.

Maksimum 30 mg.

Diazepam nöbetleri durdurursa bile tekrarı önlemek için fenitoin verin.

Tekrarlayan dozlarda solunum depresyonu açısından dikkatli olun

B. Nöbetler devam ediyorsa:

Fenitoin: 18-20 mg/kg IV, erişkin <50mg/dk, yaşlı <25 mg/kg, çocuk <1mg/kg/dk

Fosfenitoin: 15-20 mg/kg IV, erişkin <150 mg/dk, çocuk<3mg/kg/dk

Nöbetler devam ediyorsa 5 mg/kg daha ek doz verilebilir (maksimum doz: 30 mg/kg)

İnfüzyon sırasında kardiyak monitorizasyon yapın

Hipotansiyon ya da aritmi gelişirse infüzyonu durdurun veya infüzyon hızını yavaşlatın.

Fenitoin uygulanmasında infüzyon sıvısı olarak serum fizyolojik solüsyonu kullanılması

gerekir, fenitoinin glukoz içeren solusyonlarda çöker ve damar içi nekrozlara yol açabilir.

C. Nöbetler devam ediyorsa:

Fenobarbital: 20 mg/kg IV (100 mg/dk),

Valproat: 15 mg/kg IV bolus(minimum 5 dakika), 1 mg/kg/saat IV perfüzyon

Bu aşamada apne riski yüksek olacağından entübasyon ve mekanik ventilasyon için

Hazırlanın.

D. Nöbetler hala devam ediyorsa dirençli SE olarak ele alın

Hastayı entübe edin, mekanik ventilatör ile solunumu sağlayın

Thiopental: yavaş bolus 3-5 mg/kg IV, 1-5 mg/kg/saat ya da

Propofol: yavaş bolus 1-2 mg/kg IV, 2-5 mg/kg/saat ya da

Midazolam: yavaş bolus 0.1-0.2 mg/kg, 0.03-0.06 mg/kg/saat

Doz titrasyonunu klinik nöbetsizlik ve/veya EEG'de burst supresyon paterninin

izlenmesine göre yapın

Bu sırada kan basıncını monitorize edin, infüzyon hızını azaltarak ve/veya sıvı ve

vazopresör ajanlarla hipotansiyonu düzeltin.

E. Nöbetler hala devam ediyorsa;

Lidokain: 2-3 mg/kg IV bolus (<50mg/dk), 3 mg/kg/saat

İzofloran: tidal volümün %0.8-3'ü konsantrasyonunda inhalasyon yolu ile

Ketamin: 2 mg/kg IV bolus, 10-50 mg/kg/dk IV perfüzyon

F. Eğer hasta epileptik ve öncesinde AEİ kullanıyorsa nazogastrik sonda ile kullandığı AEİ

Verin

G. Elektrografik nöbetleri takip edin

H. Nöbetler durduktan 12 saat sonra midazolam/thiopentali kesin ya da propofolü

azaltmaya başlayın

EPİLEPSİ HASTALARINDA SIK SORULAN SORULAR

EPİLEPSİ HASTALARINDA DEPRESYON ve ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

Epilepsi hastalarında gözlenen psikiyatrik semptomları nöbetlerle olan zamansal ilişkisine göre periiktal ve interiktal olmak üzere 2 gruba ayırabiliriz. Periiktal semptomlar da kendi içinde preiktal, iktal ve postiktal olmak üzere 3 döneme ayrılır. Epilepside psikiyatrik bozukluklarda artış klinik, psikososyal ve biolojik birçok faktörle ilişkilendirilebilir.

Psikiyatrik bozukluklarda artış ile ilişkili risk faktörler

Klinik Faktörler

Epilepsi başlangıç yaşı
Hastalık süresi

Epilepsi tipi ve sıklığı
Serebral disfonksiyonun olduğu hemisfer
EEG bulguları
Ailede epilepsi veya psikiyatrik hastalık

Psikososyal Faktörler

Düşük sosyoekonomik düzey
Düşük eğitim düzeyi
Epilepsiye kültürel yaklaşım
Hastalığın sonuçlarına uyum güçlüğü
Nöbetlerden korkma
Sosyal stigma
Aile tarafından aşırı korunma
Yasal zorluklar (ehliyet)
Azalmış özgüven

Biolojik Faktörler

Psikiyatrik fonksiyonlarla ilgili alanlarda hasar (örn: amigdala, limbik sistem, frontal korteks, bazal ganglion)
Antiepileptiklerin emosyonel ve kognitif yan etkileri

Komorbid psikiyatrik hastalıklar farmakolojik ve cerrahi tedavi üzerinde olumsuz etki gösterir. Ayrıca özellikle depresyon ve anksiyete bozukluğunun epilepsili hastalarda bağımsız faktör olarak yaşam kalitesinde kötüleşmeye yol açtığı gösterilmiştir. Standardize testlerin yokluğu, hastaların birbirlerinden çok farklı tablolar sergilemesi ve kontrol grubunun yetersiz olması nedeniyle birçok çalışmada epilepsi hastalarındaki psikiyatrik komorbidite oranı farklılık gösterse de temporal lob epilepsisi nedeniyle cerrahi olan hastalarda prevelans en yüksektir.

Çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu (%25-30), erişkinlerde ise depresyon ve anksiyete bozuklukları epilepsi hastalarında sık görülen psikiyatrik bozukluklardır.

Epilepsi ve depresyon: Depresyon epilepsi hastalarında gözlenen en sık psikiyatrik bozukluktur. Epilepsi hastalarında depresyon oranı %30-50 arasındadır, bu oran astım, diyabet gibi diğer kronik hastalarda gözlenen depresyon oranının çok üzerindedir. Temporal lob epilepsi veya medikal tedaviye refrakter epilepsilerde depresyon sıklığı tüm yaşam boyunca %30'dur. Depresyonu nöbet dönemlerine göre şu şekilde sınıflayabiliriz

1: Preiktal dönem (nöbet öncesi 2 gün): Prodromal dönemde saatler, günler öncesinde ortaya çıkan depresif mood ve irritabilite, subklinik nöbet aktivitesi, nöbet ve depresyonu tetikleyen ortak mekanizmanın etkilenmesiyle oluşur.

2: İktal dönem: Depresif mood özellikle temporal lob epilepsilerde belirgin olmak üzere epilepsi hastalarının yaklaşık %1'inde auranın bir parçası olarak görülebilir. Bu hastalarda depresif mood aniden, çevresel uyaranlardan bağımsız olarak ortaya çıkar. Çocuklarda benign parsiyel epilepsilerin bir parçası olarak affektif bozukluklar bildirilmiştir.

3: Postiktal dönem (nöbet sonrası 5 gün): Özellikle yine temporal lob epilepsili hastalarda nöbet sonrası saatler veya günler süren depresif mood gözlenmiştir. Klinik olarak öylesine değişkenlik gösterir ki bu dönemde suisid vakaları dahi literatürde yer almaktadır.

4: İnteriktal dönem: İnteriktal depresyon özellikle sık ve uzun süreli nöbet geçiren hastaların 3'de 2'sinde gözlenmektedir. Blumer bu dönemde gözlenen psikiyatrik bozuklukları interiktal disforik bozukluklar adı altında toplamıştır. Tanı için depresif mood, anerji, ağrı, irritabilite, insomnia, anksiyete, korku ve öforik mood olarak sınıflanan 8 semptomdan en az 3'ünün olması gerekir.

Epilepsili hastalarda depresyon erkeklerde daha yaygındır. Depresyonun nöbet tipi, epileptik bölge, nöbet sıklığı, başlangıç yaşı ve süresi ile ilişkisi açısından yapılan birçok araştırmada anlamlı sonuç bulunamamıştır.

Depresyon, epilepsiye de yol açan altta yatan nörolojik bir hastalığın sonucu olabileceği gibi (örn: stroke, demans, kafa travması), reaktif olarak da ortaya çıkabilir. Frontal lob disfonksiyonu, anterior temporal lobektomi ve kullanılan antiepiletikler (fenobarbital, vigabatrin, topiramat, tiagabin) de endojen depresyona yol açan biolojik faktörlerdir. Çocuk ve erişkinlerde

özgeçmişinde depresif epizodun olması nöbetler açısından bir risk faktörü olarak öngörülmektedir. Epilepsi ve depresyon tanısı almış hastaların ailelerinde depresyon görülme sıklığı %50'dir ki bu bulgu genetik predispozisyonu destekler.

Epilepsili hastalardaki major depresyon hayat kalitesinde azalma, özürlülük, ilaç kullanımı, suisid riski ve hospitalizasyon süresinde artışa neden olur.

Bu hastaların tedavisi mutlaka epilepsi konusunda bilgili psikiyatristler tarafından yapılmalıdır. Tedavide ilk seçenek SSRI, ikinci seçenek ise trisiklik antidepresanlardır.

Epilepsi ve anksiyete bozuklukları: Epilepsi hastalarında anksiyete bozuklukları %10-25 oranında gözükür. Bu oran dirençli epilepsi hastalarında artış gösterir. Anksiyete bozuklukları da nöbetle ilişkilerine göre sınıflandırılabilir.

1: İktal dönem: Auranın bir parçası olarak aşırı sinirlilik, korku ve irritabilite gözlenebilir. Korku parsiyel nöbetleri olan hastaların %10-15'inde bildirilmiştir. İktal affektif semptomlar çevresel uyarılar tarafından tetiklenmeyen stereotipik, paroksismal ve kısa süreli olma eğilimindedir.

2: Postiktal dönem: Postiktal anksiyete temporal lob epilepsileri dışında çok sık gözlenen bir bulgu değildir.

3: İnteriktal dönem: Bazı hastalar toplum içinde nöbet geçirme korkusu nedeniyle zaman içinde agorafobik olabilirler. Bu dönemde gözlenen anksiyete ve stresin nöbet sıklığında olumsuz etkisi vardır.

Sol hemisferden kaynaklanan temporal lob epilepsilerde sağ hemisferden kaynaklananlara göre anksiyete bozukluğu daha sıktır. Nöbetlerin beklenmedik zamanda ortaya çıkması, kontrol edilememesi ve yaralanmalar anksiyete semptomlarının oluşmasında önemli rol oynar. Tedavide kognitif ve davranışsal terapi yer alır. Bu hastalarda bağımlılık yapıcı etkisi ve ilaç kesimini takiben nöbetler tetiklenebileceği için benzodiazepinler tercih edilmez.

EPİLEPSİLİ HASTALARDA ANTİEPİLEPTİKLERİN DİĞER İLAÇLARLA ETKİLEŞİMİ

Epilepsi uzun süreli farmakoterapi gerektiren nörolojik bir hastalıktır. Monoterapi ilk tercih olsa da %30-40 hastada dirençli nöbetler nedeniyle politerapi gerekir. Kullanılan ilaç sayısı arttıkça, antiepileptiklerin birbiriyle ve diğer ilaçlarla olan etkileşimi artarak istenmeyen etkilere yol açabilir. Bu bölümde antiepileptiklerle birlikte sık kullanılan ve klinikte sorunlara yol açan bazı grup ilaçların antiepileptiklerle etkileşimi özetlenecektir.

Antineoplastik ilaçlar: Primer veya metastatik beyin tümörü olan çoğu hastada nöbetlere bağlı antiepileptikler kullanılır. Enzim indükleyen antiepileptikler siklofosfamid, ifosfamid, busulfan, teniposide, etoposide, paklitaksel, metotreksat ve bazı vinka alkaloidlerinin metabolizmasını stimüle ederek etkinliklerini azaltır. Bazı antineoplastikler ise ilaçları metabolize eden enzimler yoluyla antiepileptiklerin farmakokinetiğini etkileyebilir. Florourasil, doksifluridin ve tamoksifen fenitoin metabolizmasını inhibe ederek fenitoin intoksikasyonuna yol açarken, tek başına karmustin veya sisplatin-karmustin kombinasyonu plazma fenitoin konsantrasyonunu azaltır. Sisplatin enzim indüksiyonu yaparak karbamazepin ve valproik asit kan düzeyini azaltırken, vinblastin, metotreksat ve bleomisin intestinal mukoza hasarı ve fenitoin absorbsiyonunda azalma ile fenitoin kan düzeyini azaltır. Bunların dışında nitrosüre-sisplatin kombinasyonunun artmış hematolojik toksisitelere yol açtığı gösterilmiştir. Yeni kuşak antiepileptiklerin antineoplastik ilaçlarla etkileşimi çok daha azdır, dolayısıyla kanser hastalarında nöbet için ilk tercih edilecek ilaçlar yeni kuşak antiepileptikler olmalıdır.

Kardiovasküler ilaçlar:

Antiaritmik ilaçlar: Enzim indükleyen antiepileptikler disopramid, meksiletin, kinidin ve amiadaronun metabolizmasını stimüle ederek bu ilaçların plazma düzeyini azaltırlar. Amiadaron ise fenitoinin plazma konsantrasyonunu arttırarak fenitoin toksisitesine yol açabilir.

Antihipertansif ilaçlar: Enzim indükleyen antiepileptikler beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerlerinin plazma kan düzeyini azaltır, dolayısıyla epilepsili hipertansif hastalarda bu ilaçların dozunu arttırmak gerekebilir. Fenitoin losartanın, valproik asit ise nimodipinin kan düzeyini azaltır. Diltizem, fenitoin ve karbamazepinin, verapamil ise sadece karbamazepinin kan düzeyini arttırır.

Antiplatelet ilaçlar: Tiklopidin fenitoin ve karbamazepin kan düzeyini arttırarak santral sinir sistemi toksisitesine yol açabilir.

Digoksin: Fenitoin ile birlikte kullanılması digoksinin plazma düzeyini azaltır. Her iki ilacın birlikte kullanılmasının gerektiği durumlarda digoksinin terapotik indeksi çok dar olduğu için mutlaka kanda digoksin düzeyi takip edilmelidir. Fenitoin kadar olmasa da topiramat da digoksinin kan düzeyini azaltabilir.

Lipid düşürücüler: Enzim indükleyen antiepileptikler CYP3A4 (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) ve CYP2C9 (fluvastastin) izoenzimlerini etkileyerek antilipidemiklerin kan düzeyini azaltır. Enzim inhibitörü olan valproik asit ve felbamat ise bu ilaçların kanda toksik dozlara gelmesine yol açabilir.

Oral antikoagülanlar: Oral antikoagülanların dar bir terapotik aralığı olduğu için oral antikoagülanlarla etkileşen antiepileptiklerin kullanımı klinikte önemli komplikasyonlara yol açabilir. Karbamazepin başta olmak üzere diğer enzim indükleyen antiepileptikler CYP2C9 izoenzimi üzerinden kumadin ve dikumarolun metabolizmasını arttırarak ilacın plazma düzeyini azaltırlar. Bu ilaçlarla ilgili bir diğer önemli problem enzim indükleyen antiepileptiklerin değişimi sırasında yaşanır. Enzim indükleyen antiepileptiğin kesilmesi sırasında plazma kumadin düzeyi artarak hemorajik komplikasyonlara yol açabilir. Valproik asit de plazma kumadin düzeyini arttırarak hemorajilere yol açabilir. Fenitoinin kumadin üzerindeki etki mekanizması daha karışık ve stabil değildir, bazen kumadin düzeyini arttırabilirken, bazı durumlarda azaltabilir, bu nedenle kumadin kullanan hastalarda fenitoin tercih edilmemelidir. Yeni kuşak antiepileptiklerden okskarbazepin, levatiresetam ve tiagabinin oral antikoagülanlarla bir etkileşimi gösterilmemiştir.

Gastrointestinal ilaçlar: Sukralfat ve enteral nutrisyonlar fenitoinin absorbsiyonunu azaltarak plazma konsantrasyonunu azaltabilir. Simetidin, fenitoin ve karbamazepinin metabolizmasını azaltırken, okskarbazepin, tiagabin ve zonisamid ile etkileşmez. Omeprazol ise fenitoin ve karbamazepinin kan düzeyini arttırır. Famotidin ve pantoprazolun enzim indükleyen antiepileptiklerle etkileşimi çok az olduğu için bu grup ilaçlar gastrointestinal şikayetleri olan hastalarda ilk seçenek olmalıdır.

İmmunsupresif ilaçlar: Transplantasyonlu hastalarda kullanılan immunsupresifler ve antiepileptiklerin kullanımı klinikte önemli etkilere yol açabilir. Karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital ve fenitoin siklosporin, takrolismus ve kortikosteroidlerin etkilerini azaltabilir. Transplant hastalarındaki diğer problem ise siklosporinin diğer ilaçlarla etkileşerek (amlodipin, diltiazem, eritromisin, famotidin, ketokanazol, makrolidler, metoklopramid, nikardipin, verapamil) kan düzeyinin artması ve nöbetlere yol açmasıdır.

Psikotrop ilaçlar: Epilepside psikiyatrik komorbiditenin yüksek oranda olması antiepileptik ve psikotrop ilaçların sıklıkla birlikte kullanımına yol açar. Bu yüzden her iki grup ilacın birbirleriyle etkileşimi klinisyen tarafından çok iyi bilinmelidir. Enzim indükleyen antiepileptikler trisiklik antidepresanların (amitriptilin, nortriptilin, imipramin, klomipramin) etkisini azaltırken bu etki yeni kuşak antidepresanlarda daha azdır (mianserin, bupropion, paroksetin, sitalopram). Valproik asit amitriptilin, nortiriptilin, klomipramin ve paroksetinin metabolizmasını inhibe ederek bu ilaçların plazma düzeyini arttırır. Amitriptilin ve nortriptilinin plazma düzeyi %50-60'a kadar artabilir ve bu artış nöbet provokasyouna yol açabilir. Antidepresanların da antiepileptiklerin plazma seviyesi üzerinde etkileri vardır.

Fluoksetin, fluvoksamin, sertralin, trazadon, imipramin fenitoin düzeyini azaltırken, trazadon karbamazepin düzeyini, sertralin ise valproik asit ve lamotrigin düzeyini arttırır.

Enzim indükleyen ilaçlar hemen hemen tüm antipsikotiklerin etkisini

azaltır. Bu etkileşim sonucu birçok hastada acil psikiyatrik tablolar oluşabilir. Antipsikotiklerle etkileşimi en az olan ilaç valproik asittir. Antipsikotik ilaçlar ise antiepileptiklerin metabolizmasını çok fazla değiştirmezler, sadece risperidonun karbamazepinin plazma düzeyini %20 oranında arttığı gösterilmiştir.

Oral kontraseptifler: Oral kontraseptiflerle ilk kez 1979 yılında yapılan bir araştırmada 41 hastalık antiepileptik ve oral kontraseptif kullanan bir grupla sadece oral kontraseptiptif kullanan epilepsi hastalarından oluşan bir grup karşılaştırılmış, antiepileptik ve oral kontraseptif kullanan grupta kontrasepsiyon ile ilgili sorunların daha sık olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmayı sonrasında yapılan incelemelerde antiepileptiklerin sitokrom P450 izoenzimi olan CYP3A4 üzerindeki indükleyici etkisi östrojen ve progestron seviyelerinde %50'nin üstünde azalmaya yol açarak kontrasepsiyonu engellediği gösterilmiştir. Yeni antiepilepikler arasında topiramat güçlü, okskarbazepin ise zayıf da olsa CYP3A4 indükleyicisidir. Topiramat 200 mg üstünde progesteron dozunu etkilemeksizin etinil östradiolun dozunu azaltabilir. Sonuç olarak enzim indükleyici ilaç kullanan hastalarda etinil östradiol dozu en az 50 microgram olmalı ve eğer bu dozda da kanamalar gözleniyorsa doz 75 veya 100 microgram'a çıkılmalıdır. Bu hastalarda depomedroksiprogesteron ise rutinde uygulandığı gibi 12 haftada 1 yerine 10 haftada 1 uygulanmalıdır.

Etinil östradiol üridin difosfat glukuroniltransferaz (UGT) 1A4 enzimini indükleyerek lamotriginin palzma düzeyini %50 oranında azaltabilir ki bu oral kontraseptifin alındığı fazda nöbeti provoke edebilir.

Valproik asit, gabapentin, tiagabin, vigabatrin, zonisamid ve pregabalin oral konraseptiflerle etkileşmez.

Analjezikler: Karbamazepin fentanil ve tramadolun, fenitoin ise asetaminofenin plazma düzeyini azaltarak etkinliğini azaltır. Lamotrigin ile yapılan bir çalışmada ise asetaminofenin lamotrigin klirensini arttırdığı gösterilmiştir. Dextropropoksifen ise fenitoin, karbamazepin ve fenobarbitalin metabolizmasını inhibe ederek bu ilaçların toksisitesine yol açabilir.

EPİLEPSİ VE KANSER

Kanser hastalarında epilepsi nöbetlerine yol açan birçok sebep bulunmaktadır. Bunlar içinde önde gelenler, hipoglisemi, hipoksi, karaciğer yetmezliği gibi metabolik sorunlar, paraneoplastik ensefalit, leptomeningeal karsinamatozis, radyonekroz, fırsatçı santral sinir sistemi infeksiyonları, metotreksat, vinkristin, ifosfamid, siklosporin, fludaribine, sisplatin gibi kemoteropatik ilaçlar ve primer veya metastatik beyin tümörleridir.

Kanser hastalarındaki tüm nöbet etkenleri tabloda özetlenmiştir.

Santral Sinir Sistemi

Primer beyin tümörü

Beyin metastazı, stroke, posterior reversibl lökoensefalopati

Meningoensefalit

Leptomeningeal metastaz

Tedavi ilişkili

Kemoterapi (toksik-metabolik)

Sitarabin, metotreksat

Sisplatin, etoposide, interfereon alfa

Ifosfamid, siklofosfamid

L-Asparaginaz

Vinkristin

Interlökin-2

Nitrozüre

Anthrasiklin

Toksik/metabolik

İlaç toksisitesi veya bırakılması

Karaciğer ve böbrek yetmezliği

Latent infeksiyonlar

Tümör lizis sendrom

TTP

Elektrolit bozuklukları

Hypoglisemi

Hypoksi/pulmoner embolizm

Diğer ilaçlar

Meperidin, diğer opioidler

Nöroleptikler

Bifosfonatlar

Ondansetron, imipenem

Radyoterapiye bağlı

Tüm epilepsi hastalarında %4 oranında görülen primer ve metastatik beyin tümörleri en sık nöbete neden olan etkendir. Nöbet, beyin tümörlerinin ilk semptomu veya tümör rekurrensini gösteren bir bulgu olabilir. Her ne kadar farklı tümör tiplerinde değişkenlik gösterse de primer beyin tümörlerinde nöbet görülme oranı ortalama %30'dur. Bu oran primer beyin tümörlerinde en sık nöbet gözlenen tip olan gelişimsel tümörler içinde yer alan, disembriemriyoplastik nöroepitelyal tümör ve gangliogliomalarda %80-100 arasındadır. Beyin tümörlerinde nöbetin patofizyolojisinde birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar nöronal bağlantının bozulması, bozulmuş glial hücre aktivitesi, artmış vasküler geçirgenlik ve kan beyin bariyeri disfonksiyonudur.

Bunlara ek olarak hızlı büyüyen tümör hücrelerinin etkisiyle oluşan peritümöral ödem, inflamasyon, nekroz, hemosiderin birikimi yeni devreler oluşturarak nöbet aktivitesine yol açar. Tümörlü hücrede nöbet aktivitesini arttıran en önemli etken tümör hücrelerinde glutamat reseptörlerinin artması, komşu beyin dokusunda GABA reseptörlerinin azalmasıdır.

Kanser hastalarında antiepileptik ilaçlar: Nöbeti olmayan primer veya metastatik beyin tümörlü hastalarda antiepileptik ilaç başlanması halen tartışmalı bir konu olsa da 1966-2007 yılları arasında fenitoin, fenobarbital ve valproik asitle yapılan birçok çalışmada profilaktik antiepileptik kullanımı ve ilaçsız takip arasında ilk nöbeti önlemek açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Postoperatif dönemde ise farklı olarak okskarbazepin ve levatiresetamın nöbet profilaksisinde etkin olduğu gösterilmiştir.

Epilepsili kanser hastalarında antiepileptik seçiminde kesin bir konsensüs yoktur. Önemli olan klinisyenin hastaya uygun dozlarda, yan etkisi az, tolerabilitesi yüksek, kemoterapotiklerle etkileşimi minimum olan, tümör progresyonu üzerinde etkisi olmayan ilacı seçmesidir. Yapılan birçok çalışmada valproik asitin antikanser etkisinin olduğu, levatiresetamın ise yan etki profili ve kemoterapatiklerle etkileşiminin çok az olduğu düşünülürse bu iki ilaç epilepsili kanser hastalarında tedaviye başlangıçta ilk tercih edilecek ilaçlar olabilir

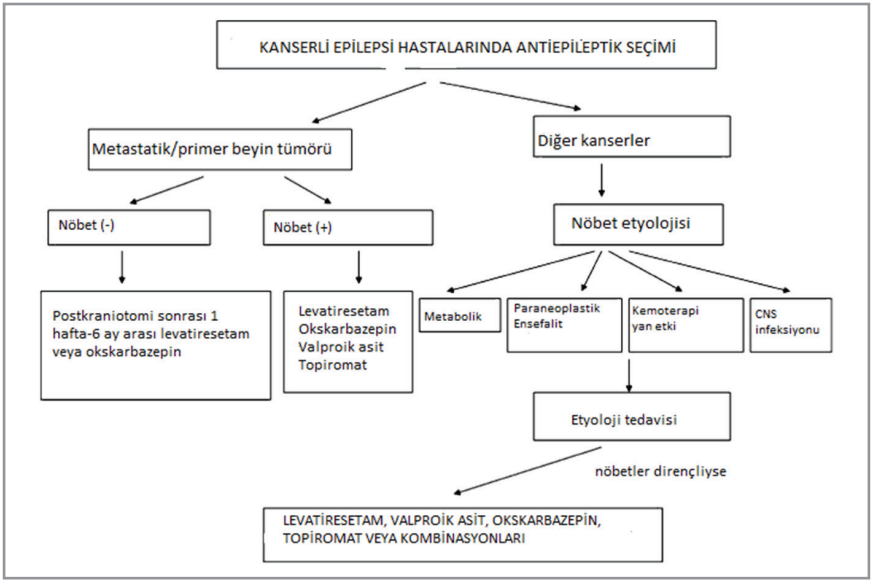


Fig 1: Kanserli epilepsi hastalarında antiepileptik seçimi için algoritma (Kargiotis ve ark.)

Nonkonvülzif Status Epileptikus: Kanser hastalarındaki ensefalopati tablosu genellikle beyin lezyonları ve metabolik bozukluklara bağlanır, ancak ensefalopati tablosunun altında kanser hastalarında %6 oranında gözüken nonkonvulzif status epileptikusun da olabileceği unutulmamalıdır. Nonkonvulzif status epileptikus düşünülen hastalarda mutlaka elektroensefalografi yapılmalı ve uygun antiepileptik tedavi başlanmalıdır.

EPİLEPSİDE GEBELİK VE LOHUSALIK

1: Obstetrik Komplikasyonlar ve nöbet sıklığında değişim:

Sezaryen doğum obstetrik bir sorun yoksa önerilmemektedir. Obstetrik komplikasyonların epilepili gebelerde biraz daha sık görülebildiği düşünülmektedir. Prematur kontraksiyonlar, erken doğum ve gebelikle ilişkili kanama komplikasyonları açısından ise anlamlı fark bulunmamıştır.

Gebelikte nöbet sıklığındaki değişim ve status epileptikusa ait bilgiler yeterli olmamakla birlikte gebelerin 1/3'ünde nöbet sıklığında değişikliğin olmadığı, 1/3'ünde arttığı, 1/3'ünde ise zaldığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar gebelik öncesi 9 ay nöbetsizliği takiben oluşan gebelikte nöbet riskinin çok daha az olduğunu göstermiştir.

2: Teratojenite ve perinatal sorunlar:

Gebe olan veya gebelik planlayan epilepsi hastalarında klinisyenin bebekle ilgili cevaplaması gereken 3 önemli soru vardır. Bunlar;

a: İntrauterin antiepileptiklere maruz kalan yenidoğanda konjenital malformasyonların görülme riski nedir?

b: Uzun dönemde çocuklarda kognitif etkilenme riski nedir?

c: Ölüm, düşük doğum ağırlığı ve düşük apqar skorla doğum riski nedir?

Epilepsi hastalarının sağlıklı çocuk doğurma oranı %92-96 arasındadır ki bu oran genel populasyonda %98'dir.

Major konjenital malformasyonlar: Valproik asitin 1. trimesterde monoterapi ve politerapide kullanımı major konjenital malformasyon riskini anlamlı ölçüde arttırır, dolayısıyla 1. trimesterde mono veya politerapide valproik asit tercih edilmemelidir. Ancak bunun dozla ve politerapi ile önemli oranda ilişkili olduğu da bilinmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda lamotrigin

ve diğer antiepileptikler için kesin bir yargıya varmak güçtür. Gebelerde politerapinin monoterapiye kıyasla daha fazla malformasyon riskine yol açtığı gösterilmiştür. Valproik asit ve lamotrigin dozla doğru orantılı konjenital malformasyon riskini arttırır. 1. trimesterde fenitoin kullanımı yarık damak, karbamazepin kullanımı posterior yarık damak, valproik asit kullanımı nöral tüp defekti ve fasyal yarık, fenobarbital kullanımı kardiak malformasyonlara yol açabilir. Topiramatın ise hayvanlarda teratojen olduğu gösterilmiştir.

Kognitif teratojenite: Antiepileptik kullanmayan ve gebelikte karbamezapin kullanan epilepsili kadınların çocuklarında kognitif etkilenme gözlenmezken özellikle valproik asit, fenitoin ve fenobarbital kullananların çocuklarında kognitif etkilenme kaydedilmiştir. Politerapinin kognitif etkilenme üzerinde monoterapiye göre daha belirgin etkisi vardır.

Perinatal sorunlar: Antiepileptik kullanan annelerin çocuklarında gestasyonel yaşa göre küçüklük (SGA), apqar skorlarında düşüklük olabilirken, perinatal ölümlerde artış gözlenmemiştir.

Yeni kuşak antiepileptiklerle yapılan çalışmalar bu soruların cevabını şu an için tam olarak verememektedir.

Hekimlerin gebelik planlayan hastalarda hamilelik başlamışsa ve nöbetler de kulllanılan ilaçlarla kontrol altındaysa büyük bir değişiklik yapması doğru olmaz. Gebelik öncesi danışmanlık verilmesi en uygun durumdur. Hastanın nöbetlerini kontrol edebilecek en uygun antiepileptik ilaç, minimal etkin dozda ve bölünmüş dozlarda verilmeli, folik asit tedaviye eklenmelidir.

3: Postpartum dönem

Plasental geçis ve emzirme: Fenobarbital, primidon, fenitoin, karbamazepin, levatiresetam, valproik asit, gabapentin, lamotrigin, okskarbazepin ve topiramat plasentadan geçerler. Primidon, levatiresetam, gabapentin, lamotrigin ve topiramat ise süte geçerken, valproik asit,

fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin klinik bulgu oluşturacak kadar süte geçmezler. Anne sütü çok değerli bir besin olduğu için anne emzirme konusunda teşvik edilmelidir.

Folik asit, hemorajik komplikasyonlar, vitamin K kullanımı: Yapılan çalışmalarda gebelik öncesi 2.5-5 mg folik asit kullanımının major konjenital malformasyon riskini azalttığı gösterilmiştir. Antiepileptik kullanan gebelerde hemorajik komplikasyonların arttığına ve K vitaminin etkinliğine dair yeterli kanıt yoktur. Öte yandan, ülkemizde her yenidoğana Kvit IM yapıldığı için ayrıca verilmesine de gerek bulunmamaktadır.

4: İlaç kan düzeyleri

Gebelik süresince birçok ilacın plazma düzeyi değişkenlik gösterir. Bu ilaçların başında lamotrigin gelir. Lamotrigin kan düzeyi özellikle gebeliğin başlangıcında klirensinin artmasına bağlı olarak belirgin bir biçimde düşer ve nöbetleri tetikler. Lamtorigin kadar olmasa da fenitoin, okskarbazepin, levatiresetamın da gebelik süresince kan düzeyi düşer. Bu ilaçları kullanan hastaların ilaç dozlarının gebelik süresince izlenmesi ve duruma göre artış yapılması gerekebilir. Doğum sonrası tekrar eski dozlarına dönmesi planlanabilir.

EPİLEPSİLİ HASTALARDA ANTİMİKROBİYAL İLAÇLARIN KULLANIMI

Epilepsili hastalarda antimikrobiyallerin seçiminde önemli etkenler ilacın nöbetler üzerine etkisi ve antiepileptik ilaçlarla etkileşimidir.

1: Prokonvülzan etki: Prokonvülzan antimikrobiyal ilaçlar 5 grupta incelenebilir: penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, kinolonlar ve antimalaryallar. Bu sınıflamanın dışında kalan izoniazid ise yüksek dozlarda

nöbet indüksiyonuna yol açabilir. Prokonvulsan ilaçlar olarak tanımlanan bu grupların kendi içinde de nöbet eşiğini düşürme açısından farklılıklar vardır. Özellikle penisilin grubunda benzil-penisilin, sefalosporinlerde sefazolin, kinolonlarda trovafloksasin, antimalaryallarde primaquin diğerlerine nazaran daha belirgin prokonvülzan özellik gösterir.

Antimikrobiyallerin nöbet indüksiyonu üzerindeki etkisine yönelik birçok olası mekanizma gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda beta-laktamlar (penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler) ve kinolonların GABA ve/veya benzodiazepin reseptörlerini bloke ettiği, karbapenem ve kinolonların NMDA reseptör aktvivasyonuna yol açtığı, izoniazidin ise GABA sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Nöbet indüksiyonu üzerinde diğer önemli etken ise kullanılan antimikrobiyallerin antiepileptik ilaçların kan düzeyini azaltmasıdır.

Antimikrobiyallerin nöbeti tetiklemesindeki rolünü 2 gruba ayırabiliriz

1: İlaç ilişkili faktörler: prokonvülzan etkisi, dozu, kan beyin bariyerini geçiş özelliği, uygulanma şekli

2: Hasta ilişkili faktörler: önceden bilinen epilepsi hastası olması, böbrek yetmezliği, kan beyin bariyerinin bozulması, santral sinir sistemi infeksiyonları, süt çocukluğu dönemi, yaşlılık, hipoalbuminemi

2: İlaç etkileşimleri: Antimikrobiyal ilaçlar antiepileptiklerin absorbsiyon ve metabolizmasını etkileyerek plazma seviyesini arttırır veya azaltabilir. Eritromisin başta olmak üzere bazı makrolid grubu antibiotikler karbamazepinin metobolize edildiği CYP3A4 izoenzimini inhibe ederek karbamazepin toksisitesine yol açabilir. Makrolid grubu antibiotiklerden klaritromisin de az da olsa CYPA3A4 izoenzimini inhibe eder. Proteaz inhibitörü ritonavir, flukanazol ve ketakonazolu da içeren imidazol grubu antifungaller de aynı şekilde CYP3A4 izoenzimini inhibe ederek karbamazepin kan düzeyini toksik dozlara çıkarabilir. Öte yandan flukanazol ve mikanazol CYP2C9 izoenzimini inhibe ederek bu izoenzimin substratı olan fenitoinin kan düzeyini arttırır, muhtemelen aynı mekanizmanın sonucu olarak kloramfenikol, sulfanazol ve diğer sülfonamidler de plazma fenitoin düzeyini arttırırlar.

İzoniazid birçok izoenzimin metabolik inhibitörü olduğu için fenitoin, karbamazepin, valproik asit ve etosüksimid gibi antiepileptiklerin plazma düzeyini arttırırken rifampisin tam ters etki gösterir. Karbapenemler valproik asit emilimini etkileyerek plazma düzeyini azaltır.

Antiepileptiklerin antimikrobiyaller üzerindeki etkisini inceleyecek olursak, karbamazepin, fenitoin ve barbiturat sitokrom P450 enzimini indükleyerek griseofulvin, metranidazol, doksisiklin, praziquantel, albendazol, itrakanazol, indinavir ve muhtemelen diğer antiviral ilaçların da etkisini azaltır.

Antibiotiklerin klinikte gözlenen en önemli yan etkisi nonkonvulzif status epileptikustur. Sefepim başta olmak üzere 3. kuşak sefalosporinlerden seftazidim ve seftriakson özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda nonkonvulzif status epileptikusa yol açabilir. Yaşlı hastalarda bu etki renal klirensin azalmasına bağlı düşük dozlarda dahi ortaya çıkabilir. Sefalosporinlerin bu etkiyi GABA inhibisyonu ve kan beyin bariyerini yüksek oranda geçiş özelliği ile yaptığı düşünülür. Hastalara tanı konulduğunda sefalosporinler hemen kesilmelidir. Tedavide 1. seçenek benzodiazepin ve fenitoindir, ancak dirençli vakalarda tedaviye valproik asit, fenobarbital, propofol ve midazolam eklenebilir.

EPİLEPSİ VE DİŞ HASTALIKLARI

Epilepsili hastalarda diş hijyeni normal populasyona göre daha kötüdür. Bunun en önemli nedeni epilepsi hastalarının düşük sosyoekonomik seviyesidir. Diş hekiminin epilepsi hastalarının mutlaka nöbet tipini, nöbet sıklığını, kullandığı ilaçları ve nöbet etyolojisini bilmesi gerekir. Tedavi öncesi hastalardaki yoğun anksiyeteyi önlemek için IV sedasyon uygulanabilir. Hasta işlem sırasında nöbet geçirecek olursa işlem hemen durdurulmalı, ağız içindeki apereyler çıkartılmalı, koltuk supin pozisyona getirilmelidir.

Diş hekimleri tedavilerinde hasta nöbet geçirdiğinde intraoral travma veya aspirasyona yol açmaması için hareketli aparatlardan ziyade sabit olanları tercih etmeli, seramik yerine metal oklüsal yüzey kullanmalıdır. Vagal sinir stimülatörü olan hastalarda diatermi tedavisi uygulanmamalıdır. Florid

antiepileptik kullanımına bağlı ağız kuruluğu olan hastalarda kullanılabilir.

Başta fenitoin olmak üzere valproik asit, karbamazepin ve vigabatrin 12-24 ay içinde gingiva hipertrofisine yol açabilir. Yeni kuşak antiepileptik ilaçlarda gingiva hipertrofisi görülmez. Tedavide klorheksidine, folik asit veya ikisi beraber kullanılır. Daha ciddi vakalarda cerrahi olarak gingivektomi yapılsa da rekürrens görülme olasılığı vardır. Valproik asite bağlı kemik iliği supresyonu olan vakalarda postoperatif kanama ve infeksiyonlar gözlenebilir.

Diş hekimleri nöbeti provoke edecek uykusuzluk, alkol, ilaç aksatımı gibi faktörleri sorguladıktan sonra işleme başlamalı, adrenalin içermeyen lokal anestezikleri tercih etmelidir.

EPİLEPSİ HASTASININ HERHANGİBİR NEDENLE CERRAHİ GİRİŞİM DÜŞÜNÜLDÜĞÜ DURUMLARDA DEĞERLENDİRİLMESİ

Epilepsi hastalarında perioperatif dönemde nöbet sıklığını arttıran birçok etken vardır. Bunların başında hastanın ilaç uyumsuzluğu, antiepileptiğin zamanında alınmaması, azalmış gastrointestinal absorbsiyona bağlı ilaç etkisinde azalma, elektrolit bozuklukları, uyku deprivasyonu ve kullanılan ek ilaçlar yer alır. Birçok anestetik madde kullanım dozu ve süresiyle ilişkili olarak pro veya antikonvülzan etkiye sahiptir. Enfluran, meperidin, klonidin aşırı doz lokal anestezikler epileptik atağa yol açarken sevofloran, propofol ve opioidler doza bağımlı olarak pro veya antikonvülzan etki gösterebilirler. Isofloran ve halotan ise antikonvülzan etki gösterir. Daha önceden epilepsi anamnezi olan hastanın perioperatif dönemde nöbet geçirmesi akla ön planda metabolik bozuklukları getirmelidir. Cerrahi sırasındaki nöbet hastanın morbiditesi ve mortalitesini arttırır, dolayısıyla hastaların ilacı perioperatif dönemde kesilmemeli, oral alımı olmayan hastalarda IV tedavi uygulanmalıdır. Ameliyat olacağı sabah erken saatde az miktarda su ile ilaçlarını alması sağlanabilir. Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital gibi özellikle enzim indükleyen ilaçların kullanımı nöromuskuler blokaj yapan anestetik maddelere karşı direnç geliştirerek etkinliğini azaltır ve daha yüksek dozda anestetik madde verilmesini gerektirir. Aynı şekilde bu ilaçları kullanan hastalarda fentanilin de etkisine karşı direnç gelişir.

EPİLEPSİ VE MALULİYET

Epilepsi hastasının özürlü raporu alabilmesi için hastanın o yıl için özürlü raporu vermeye yetkilendirilmiş bir sağlık kuruluşunun 'Özürlü Sağlık Kurulu' tarafından değerlendirilmesi gerekir.

2007 Yılı Ocak ayından itibaren kullanılmakta olan yeni özürlülük ölçütü

Epilepsi (Uygun ve yeterli tedavi altında)

1. Nöbeti olmayan ancak nöbet geçirme riski olanlar (%5)

2. Günlük aktiviteleri engellemeyen ancak gerçekleştirilmesini güçleştiren nöbetler (%15)

3. Bazı günlük aktiviteleri engelleyen nöbetler

a) Seyrek (%20)

b) Sık (%40)

4. Günlük aktivitelerin korunma tedbirleri veya başkasının yardımıyla gerçekleştirilmesine izin veren sıklık ve sayıda nöbetler (%65)

5. Günlük aktiviteleri tamamen engelleyen şiddet ve sıklıkta kontrol edilemeyen nöbetler

(%90)

Önceki kriterlerle karşılaştırıldığında 2007'deki ölçütlerde nöbet sıklığı ve nöbet tipinden ziyade günlük aktiviteler önem kazanmıştır.

Sağlık kurulu raporunda epilepsili hastalar için; hastalığın başlangıç tarihi, etyolojisi, tedavisi ve prognozu ile ilgili olarak; ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve tıbbi bilgiler çerçevesinde ilgili tüm branş hekimlerinin görüşü bulunmalıdır. Tedavi ile kontrol altında olmadığı düşünülen hastalarda, kan düzeylerine göre yeterli antiepileptik tedavisi sağlandıktan sonra, nöroloji kliniğinde yatırılarak nöbet açısından takibi gerekir.

Sağlık kurulu raporu motor-mental retardasyonun olduğu epilepsi hastalarında sürekli iken diğer hastalarda mutlaka zaman belirtilir. Epilepsi hastaları %40 veya daha fazla oranında özürlülük oranına sahip hastalar 2022 sayılı yasaya göre özürlü raporu alırlar. Hastaların özürlülük derecesi arttıkça aldıkları maaş da artar. Evli olan erkek ve kadın ayrı ayrı özürlülük maaşını alırlar. Özürlülük oranı %90 üzerinde olanlar epilepsi hastaları için özel yapılmış arabaları Maliye ve Gümrük Bakanlığı Gümrükler Genel Müdürlüğü'ne başvurarak getirtebilirler. Ancak bu hastalar araba kullanamazlar. Özürlü sağlık kurulu raporlarının farklı olması durumunda hasta listede olan, kişinin ikamet ettiği yere en yakın bir hakem hastaneye sevk edilir.

KAYNAKLAR

Avila EK, Graber J. Seizures and epilepsy in cancer patients. Curr Neurol Neurosci Rep. 2010;10(1):60-7.

Bryan RB, Sullivan SM. Management of dental patients with seizure disorders. Dent Clin North Am. 2006; 50(4):607-23.

Dam M., Gnom L. Comprenhensive Epileptology. Raven Press; New York, 1991.

Devinsky O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. Epilepsy Behav.2003;4 Suppl 4:S2-10.

Díaz RA, Sancho J, Serratosa J. Antiepileptic drug interactions. Neurologist. 2008;14(6 Suppl 1):S55-65.

Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. Acta Neurol Scand. 2004;110(4):207-20.

García-Morales I, de la Peña Mayor P, Kanner AM. Psychiatric comorbidities in epilepsy: identification and treatment. Neurologist. 2008;14(6 Suppl 1):S15-25.

Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Allen Hauser W, Wiebe S, Gronseth GS, Thurman D, Meador KJ, Koppel BS, Kaplan PW, Robinson JN, Gidal B, Hovinga CA, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Le Guen C; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia. 2009 May;50(5):1229-36.

Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, Wiebe S, Thurman D, Koppel BS, Kaplan PW, Robinson JN, Hopp J, Ting TY, Gidal B, Hovinga CA, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Hirtz D, Le Guen C; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society

Epilepsia. 2009 May;50(5):1237-46.

Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, Hopp J, Ting TY, Hauser WA, Thurman D, Kaplan PW, Robinson JN, French JA, Wiebe S, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Shafer PO, Le Guen CL; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia. 2009 May;50(5):1247-5.

Karaağaç N, Yeni SN, Şenocak M, Bozluolcay M, Karaali F, Çağatay P. Prevalence of epilepsy in a rural area of Turkey, Silivri. Epilepsia 1999; 40:637-642.

Kargiotis O, Markoula S, Kyritsis AP. Epilepsy in the cancer patient. Cancer Chemother Pharmacol. 2011;67(3):489-501.

Kofke WA. Anesthetic management of the patient with epilepsy or prior seizures. Curr Opin Anaesthesiol. 2010 Jun;23(3):391-9.

Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. Epilepsia. 2002;43(4):365-85.

Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. Lancet Neurol. 2003;2(8):473-81.

Sanders BJ, Weddell JA, Dodge NN. Managing patients who have seizure disorders: dental and medical issues. J Am Dent Assoc. 1995;126(12):1641-7.

Sander JW, Perucca E. Epilepsy and comorbidity: infections and antimicrobials usage in relation to epilepsy management. Acta Neurol Scand Suppl. 2003;180:16-22.

Swinkels WA, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Psychiatric comorbidity in epilepsy Epilepsy Behav. 2005;7(1):37-50.

Özürlülere verilecek Sağlık Kurulu Raporları hakkında Yönetmelik. 16.07.2006 tarih ve 26230 sayılı Resmi Gazete. http://alomaliye.com/ temmuz06/ozurluluk olcutu yonetmelik.htm.

Yılmaz H. Epilepside Özürlülük ve Özürlülük Raporlarının Düzenlenmesi Süreci Epilepsi 2007;13(1):41-46.

5434 sayılı Türkiye Cumhuriyeti Emekli Sandığı Kanunu. 17.06.1949 tarih ve 7235 sayılı Resmi Gazete. http://www.memurlar.net/haber/1477/.

MULTİPL SKLEROZ VE MERAK EDİLENLER

Uğur Uygunoğlu, Sabahattin Saip, Ayşe Altıntaş, Aksel Siva

Multipl skleroz (MS), demiyelinizan veya miyelinoklastik olarak kabul edilen, klasik olarak normal gelişimini tamamlamış olan miyelinin yıkımı ile şekillenen ve otoimmun kökenli olduğu varsayılan bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Başlangıçta sadece miyelinin etkilendiği beyaz cevher hastalığı olarak kabul edilen multipl sklerozda son 20 yılda yapılan çalışmalarla nöron ve merkezi sinir sisteminin diğer yapılarının da etkilendiği gösterilmiştir.

Multipl skleroz özellikle 20-40 yaş arası kadınlarda, beyaz ırktan olanlarda, ılıman ve soğuk iklim kuşağında yaşayanlarda, ailesinde MS olanlarda, sosyokültürel ve ekonomik düzeyi yüksek olanlarda daha sık görülür.

Multipl Sklerozda Klinik

Multipl sklerozda klinik belirtiler merkezi sinir sisteminin tutulduğu bölgeye göre değişir. En sık görülen başlangıç semptomu dizestezi, allodini, hipoestezi, hiperestezi gibi duysal belirtilerdir. Hastaların bir kısmında başın fleksiyona getirilmesiye oluşan 'Lhermitte belirtisi' görülebilir. Sadece basit duysal yakınmalar klinisyene belirgin anlam ifade etmese de bunlara eşlik eden motor güçsüzlük, Lhermitte belirtisi ve sfinkter disfonksiyonu demiyelinizan hastalıklar açısından uyarıcıdır. Özellikle alt ekstremitelerde daha sık gözlenen motor semptomlar hastalıkta özürlülüğe yol açan en önemli faktördür. Kuvvet kaybının olduğu ekstremitede zaman içinde spastisite, daha ileri dönemlerde ise kontraktürler oluşabilir.

Multipl sklerozlu hastaların %20'sinde başlangıç semptomu görme kaybı veya bulanıklığı ile prezente olan optik nörittir. Optik nörit genellikle tek taraflı başlar ve subakut bir seyir gösterir. Hastalarda göz hareketleriyle artan göz etrafında ağrı görülür. Multipl skleroza bağlı optik nöritte klinik düzelme tama yakındır. Fundus muayenesi eğer papillit gelişmemiş ve retrobulber ise normaldir. Optik sinirin etkilendiği durumlarda hastalardaki görmedeki

etkilenme egzersiz ve sıcakla artar ki buna 'Uhthoff fenomeni' denir. MS'li hastalarda görme ile ilgili diğer belirtiler ise diplopi, nistagmus, internukleer oftalmopleji ve relatif afferent pupil defektidir.

Günlük yaşamı önemli ölçüde etkileyen diğer bir klinik belirti ise mesane disfonksiyonudur. Bu hastalarda sık çıkma, yetiştirememe, boşaltamama ve damlama şeklinde idrar yapma şikayetleri oluşur. Cinsel fonksiyon bozukluğu erkeklerde erektil disfonksiyon ve libido azalması, kadınlarda ise vajinal kuruluk ve libido azalması şeklinde görülür.

Serebellum ve yollarının etkilendiği durumlarda ise tremor, nistagmus, dizartri ve ataksik yürüyüş ortaya çıkar. Diğer gözlenen klinik belirtiler ise kognitif bozukluklar, duygudurum bozuklukları, yorgunluk (fatigue), paroksismal ağrılar, kasılmalar ve epileptik nöbetlerdir.

MS'de yanlış tanı oranı %5-10 arasındadır. Klinik olarak MS şüphesi duyulan hastalarda nörolojik muayene sonrası tanı için ilk yapılması gereken magnetik rezonans görüntüleme yöntemidir. Gerekli görülen durumlarda servikal ve dorsal MRG de yapılmalıdır. Posterior fossa, corpus callosum, periventriküler alan ve subkortikal yerleşimli T2 hiperintens lezyonlar MS tanısını destekler. MRG'de kontrast tutulumu aktif inflamasyonla uyumlu kabul edilir. Beyin omurilik sıvısında oligoklonal band varlığı veya IgG sentezinde artış, uyandırılmış potansiyellerdeki etkilenme tanıya yardımcı tetkiklerdir.

Multipl Sklerozda Hastalığın Seyri

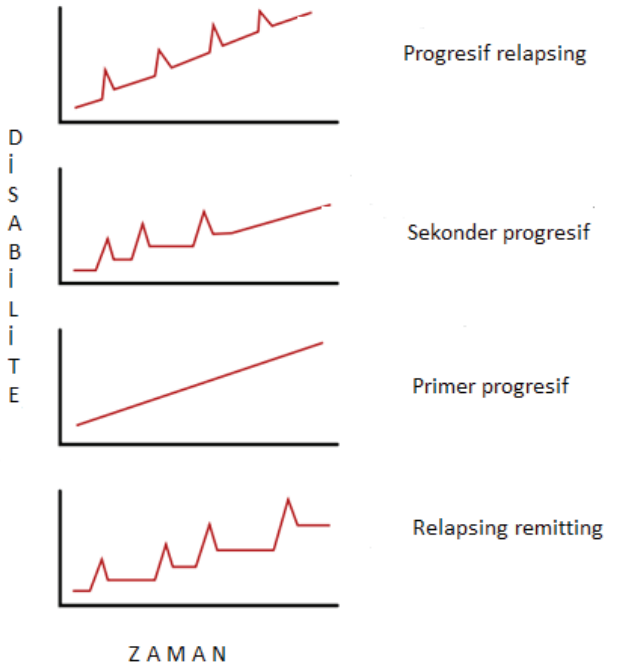
1996 yılında National Multiple Sclerosis Society tarafından yapılan çalışmalar sonucunda hastalık 4 kategoride toplanmıştır.

1: Relapsing Remitting: Akut ataklar ve bunları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri vardır. Hastaların ataklar arasında klinik durumu stabildir. Genellikle klinik izole sendrom olarak başlar ve en sık gözlenen formdur (%85).

2: Primer Progresif: Başlangıçtan itibaren hastalığın ilerlemesi ile karakterize formdur. %10 oranında gözlenir. Diğer formlara göre başlangıcı daha geçtir.

3: Sekonder Progresif: Relapsing remittingli hastaların bir bölümünde, belirli bir süre sonra relapsların remisyon olmaksızın tekrarlaması ve ilerleyici nörolojik defisitin ortaya çıkması ile karakterize formdur.

4: Progresif Relapsing: Hastalığın başlangıcından itibaren giderek ilerleyen ve arada akut relapsların olduğu formdur.



Multipl Sklerozda Tedavi

Multipl sklerozda tedaviyi, destekleyici tedaviler, atak tedavisi, semptomatik tedavi, rehabilitasyon, koruyucu uzun süreli tedaviler, nöroprotektif tedaviler oluşturur.

Atak tedavisi

Atak, klinik bulgulardan bir ya da bir kaçının en az 24 saat süreyle ortaya çıkması ve 2 atak arasında en az 1 ay sürenin olmasıdır. Pseudoataklar veya infeksiyonlar klinik tabloyu karıştırabilir. Aynı şekilde sıcaklık artışına bağlı yeni semptomların ortaya çıkması veya daha önceki semptomların kötüleşmesi, eğer sıcağın kaybolması ve dinlenme ile düzeliyorsa atak olarak kabul edilmemelidir. Bu klinik durum, demiyelinize aksonlardaki kondüksiyon bloğuna bağlıdır.

İnfeksiyon tipi ve ciddiyeti MS ataklarını etkiler. Viral üst solunum yolu infeksiyonları ve basit idrar yolu infeksiyonları daha çok pseudoataklarla ilişkilendirilirken, sistemik infeksiyonlardan bazıları T hücre aktivasyonunu arttırarak gerçek atağa yol açabilir.

Stres ile atak sıklığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda artmış stresle ilişkili klinik ve MR aktivitesinde artış gözlenirken, bazılarında anlamlı sonuçlar bulunmamıştır. 36 relapsing remitting multipl sklerozlu hastada yapılan araştırmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında psikososyal stresi takiben 8 hafta içinde kontrast tutan lezyon sayısının anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiştir.

Atakların önemi: Hastalığın erken dönemindeki atak sıklığı hastalığın gelecekteki seyri için önemli bir göstergedir. Tanı sonrası ilk 2 yılda 1 veya daha fazla atak geçiren MS hastalarında 10 yıl sonunda EDSS skorunun 6.0 olma oranı %20'dir. Ataklara bağlı en önemli sorunlar hastanın hayat kalitesinin etkilenmesi ve tekrar atak geçirme anksiyetesidir.

Atak düşünülen hastada öneriler

1: Olası presipitan faktörlerin dışlanması (sıcak, aşırı yorgunluk, infeksiyon)

2: İnfeksiyon varsa steroid tedavisi başlamadan önce infeksiyonun tedavi edilmesi

3: Eğer presipitan faktörler yoksa semptomların ciddiyeti ve günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi

4: Eğer semptomlar günlük yaşam aktivitesini etkilemiyorsa klinik olarak takibi

5: Eğer günlük yaşam etkileniyorsa steroid tedavisine karar verilmesi ve göreceli bir kontrendikasyonun (DM, HT, gebelik, takipsiz psikiyatrik bozukluklar, daha önceden steroide kötü tolerans) olup olmadığının sorgulanması

6: Kontrendikasyon yoksa 7-10 günlük IV metilprednizolon tedavisinin uygulanması

Yüksek doz steroid periferik CD4 lenfositler ve IFN gama miktarını azaltarak etki gösterir. 7-10 gün yüksek doz IV metilprednizolon ilk seçenektir. Metilprednizolon günde 1 g 100 ml %5 dextrozlu sıvıda, 1-2 saat içinde verilir. Tedavi süresince tatlı ve tuzlu yemeklerden kaçınılmalı, steroide bağlı mide yakınmalarına yönelik proton pompa inhibitörü ve antasid kullanılmalıdır.

Steroid tedavisi sırasında infeksiyonlara yatkınlık, elektrolit dengesizliği, hiperglisemi, hipertansiyon, psikiyatrik bozukluklar, peptik ülser, hıçkırık ve cilt lezyonları görülebilir.

Semptomatik tedavi:

1: Spastisite: İlk seçenek baklofen ve tizanidindir. Bu hastalara mutlaka fizyoterapi uygulanmalı, tedaviye yanıt alınamayan ağır spastisitede baklofen pompası denenmelidir. Fokal spastisite durumunda botulinum toksini uygulanmalıdır.

2: Sfinkter disfonksiyonu: Sık idrara giden veya yetiştiremeyenlerde periferik etkili antikolinerjikler (oxybutynin, probantine, imipramin), retansiyonu olanlarda kolinerjik ilaçlar, dissinerjik mesanede ise temiz aralıklı kateter tedavi seçeneklerindendir. Hiperaktif mesanede botulinum toksini uygulaması da denenebilir.

3: Cinsel sorunlar: Sildenafil ve benzeri ilaçlar kullanılır.

4: Paroksismal ağrılar, kasılmalar ve epileptik nöbetler: Gabapentin, lamotrigin, valproik asit, levatiresetam ve okskarbazepin seçenekler arasındadır.

5: Fatigue: Amantadin, düşük doz aspirin ve modafinil kullanılır.

6: Tremor: Gabapentin, klonazepam, karbamazepin, INH, pirasetam, propronolol kullanılsa da tedavi çoğunlukla yüz güldürücü değildir.

7: Depresyon: İlk seçenek SSRI ve SNRI'lardır

Koruyucu uzun süreli tedaviler: İmmunmodulatuvar, immunsupresifler ve nöroprotektif olmak üzere 3 grupta incelenir. İmmunmodulatuvarlar içinde interferonlar, glatiramer asetat ve natalizumab yer alırken, mitoxantrone, siklofosfamid, azathioprine ve methotrexate ise immunsupresifler içinde yer alır.

Immunmoduladuvar tedaviler: MS'de immunmodulatuvar tedaviler (IMT) FDA tarafından 1993 yılında onaylanmıştır. Immunomodulatuvarlar, interferon beta (IFNB) ve glatiramer asetat(GA) olmak üzere 2 gruba ayrılır. Yapılan çalışmalarda IMT'lerin özellikle ataklarla seyreden MS'de atak sayısını, MRG lezyonlarını azalttığı ve özürlülüğü geciktirdiği gösterilmiştir. IFNB ve GA hastalık seyrini değiştirici ilk basamak tedavide yer alır. Ataksız seyreden sekonder progresif MS ve primer progresif MS'de IMT tedavilerin faydalı olduklarına dair yeterli kanıt yoktur.

Interferonlar etkilerini transmembran ınterferon reseptörlerinin aktivasyonuyla gösterirler. Interferon beta'nın MS'de gama interferon gibi proinflamatuar sitokinleri azalttığı, IL10 gibi antiinflamatuar sitokinleri

arttırdığı, supresif T hücreleri arttırırken, lenfosit aktivasyonu için gerekli olan antijen sunumununda down regulasyona yol açtığı ve lenfositlerin kan beyin bariyerine geçişini azalttığı gösterilmiştir. Glatiramer asetat ise polipeptid yapıda sentetik bir immunmodulatuvardır. Etki mekanizması konusunda iki temel görüş vardır. Bunlardan birincisi antijen spesifik süpressor hücre yanıtlarının tetiklenmesi, ikincisi antijen sunumu için MBP ile rekabete girerek T hücresinin aktivasyon işlemine karışmasıdır.

Interferon beta 1b: 1993 yılında FDA tarafından onaylanan ilk IMT'dir. 250 mcg standart doz günaşırı subkutan uygulanır. Relapsing remitting MS'li hastalar üzerinde IFNB1b ile ilk yapılan çalışmada yıllık atak sayısını plaseboya göre %33 oranında azalttığı ve ağır atak geçirenlerde de %50 azalma sağladığı gösterilmiştir. MRG da ise bu hastalarda kontrast tutulumunun %83 oranında azaldığı kaydedilmiş, yine aynı şekilde 2 yıllık MRG takiplerinde T2 lezyon sayısının da azaldığı gösterilmiştir.

IFNB1b'nin sekonder progresif MS üzerinde etkinliğine yönelik 2 çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Avrupa çalışmasında tedavi edilen grupta progresyonda anlamlı yavaşlama gözlenmiş, benzer özürlülük düzeyine ulaşmada 12 aylık, tekerlekli sandalyaye bağımlı hale gelmenin ise 9 aylık bir gecikme sağladığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada atak sıklığının ve MRG aktivitesinin belirgin derecede azaldığı gösterilmiştir. Ancak Kuzey Amerika'da yapılan çalışmada ise her ne kadar atak sayısı, MRG aktivitesi ve T2 lezyon yükünde anlamlı bir farklılık gözlenmiş olsa da özürlülük gelişimi üzerinde bir fark kaydedilmemiştir.

Interferon beta 1a: IFNB1a'nın haftada 1 kez uygulanan intramuskuler ve haftada 3 kez uygulanan subkutan formu vardır. Subkutan uygulanan IFNB1a da 22 mcg ve 44 mcg olmak üzere 2 dozu vardır. Interferon beta 1a ile yapılan çalışmalarda plaseboya göre daha az progresyon, atak sıklığında ve MRG'de kontrast tutan lezyon sayısında azalma gözlenmiştir. Haftada 3 kez uygulanan subkutan formun haftada 1 kez intramuskuler yapılan forma göre daha etkin olduğu gösterilmiştir.

Nötralizan Antikorlar (Nab): Nötralizan antikorlar IFNB1b ile tedavisi kullanan hastalarda %25-45 oranında pozitiftir. Nötralizan antikorların özürlülük gelişimine bir etkisi olmadığı düşünülse de yapılan bir çalışmada nötralizan antikor pozitif olan hastalarda, olmayanlara göre MRG ve relaps oranında anlamlı farklılık kaydedilmiştir. IFNB1a ve IFNB1b'nin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise Nab (+) olan hastaların EDSS skorlarında diğer gruba göre anlamlı bir farklılık kaydedilmemiştir. Tedaviye yanıtsız veya kısmi yanıtlı hastalarda nötralizan antikor pozitifliği tespit edilmesi yeni tedavi seçeneklerinin kullanımında yol göstercidir.

Yan etkiler: En sık gözlenen yan etki hastaların yarısında gözlenen enjeksiyon sonrası ortaya çıkan ateş, titreme, baş ağrısı ve miyaljidir. IFNB tedavisi planlanan hastalarda ilaca düşük dozde başlamak ve tam doza 1 ay içinde kademeli artış ile geçmek yan etki olasılığını azaltır. Enjeksiyon öncesi ve sonrasında kullanılan parasetemol ve ibuprofen ilaç yan etkilerini azaltır. Hastalar ilacı kullanırken düzenli aralıklarla (başlangıçta 1-2-3. ve 6. ay, sonrasında 6 ayda 1) kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri, yılda 1 kez tiroid fonksiyon testleri istenmelidir. Karaciğer enzimlerinde yükselme 3 hastanın 1'inde görülebilir. İlaç, enzimler normal değerinin 5 katına çıkınca kesilir ve ilaç kesimini takiben enzimler normale döner. Enjeksiyon yerinde kızarıklık ve nadir olsa da deri nekrozu görülen diğer yan etkilerdendir. Her ne kadar interferon kullanırken gebe kalan hastalarda fetal malformasyon riskinde artış gösterilmemiş olsa da gebelikte interferonlar kullanılmamalıdır. MS hastalarında interferonların depresyona yol açıcı veya depresyonu arttırıcı etkisi unutulmamalıdır.

Glatiramer asetat (GA): Glatiramer asetat, 4 aminoasitten oluşan (L-glutamik asit, L-lisin, L- alanin, L-tirozin) bir polipeptittir. Antijene spesifik süpresör T hücrelerinin indüksiyonu, antijen sunumunun inhibisyonu, CD4 T hücrelerinden Th1'den Th2'ye geçişim sağlanması gibi immünolojik etki göstermektedir. Glatiramer asetat genellikle iyi tolere edilir. GA'nın yan etkileri subkutan enjeksiyon yerlerinde ağrı ve deri reaksiyonu olup geçicidir. Uzun süre kullanımdan sonra subkutan atrofi – lipodistrofi görülmüşse de aynı duruma subkutan IFN kullanımında da rastlanmıştır. Hastaların yaklaşık % 15'inde

enjeksiyondan hemen sonra kendi kendini sınırlayan ve "panik atağı andıran" geçici sistemik bir reaksiyon gelişebilmektedir. Bu reaksiyon fasiyal kızarıklık, göğüste sıkışma, çarpıntı, anksiyete veya dispne şeklinde görülebilmekte olup birkaç saniye ila 30 dakika arasında sürebilmektedir.

Immunsupresif Tedavi: Multipl Skleroz hastalarında immunsupressif tedaviler 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmakla birlikte yan etki profilleri nedeniyle günümüzde yerini immunomodülatör ilaçlara bırakmıştır. Ancak bu tedaviler immunomodülatör tedavilere yeterli yanıt alınamayan hastalarda, sık atak geçiren RRMS'de, ataklı ilerleyici veya agresif gidişli MS'de, SPMS'de kullanılmaktadırlar. Daha aktif seyreden yani klinik ve MR görüntülemelerle hastalığın sık atak ve sık lezyon ile seyrettiüi, sekeller bıraktığı ve progresif forma dönüşme eğilimi gösteren olgularda daha potent anti-inflamatuar etkinin sağlanabilmesi amacıyla immunsupressif tedaviler düşünülmelidir. Immunsupressif tedavi seçenekleri haftada 1 kez uygulanan düşük doz methotrexate (7.5-15 mg), 1 - 3 ayda bir uygulanan mitoxantrone tedavisi (1 kerede 12 mg/m2 - total doz 120 mg/ m2 geçmeyecek şekilde), azathioprine (150-200 mg/gün) veya periyodik pulse şeklinde uygulanan Cyclophosphamide tedavileridir. Hastalarda yan etkiler gözlendiğinde, kullanılan immunsupressif ilacın etkisiz olduğuna karar verildiğinde veya tedavide maksimum doza ulaşıldığında tedavi kesilmelidir.

Multipl Sklerozda oral tedavi:

FTY720 (fingolimod) mantar metaboliti miriyosinden elde edilmiştir. Geliştirilmiş immunomodülatörlerle karşılaştırıldığında bu maddenin kendine özgü immunoregülatör özellikleri vardır. In-vivo fosforilasyonun ardından FTY720 sifingozin 1-fosfat reseptör 1'in seçici olmayan bir agonisti gibi davranarak ikincil lenfatik organlardan lenfosit çıkışını ve enflamasyon alanına göçünü engeller. Dendritik hücreler gibi başka etki mekanizmalarının da olabileceği göz önünde bulundurulmuştur. FTY720 periferik lenfosit sayısını belirgin şekilde düşürür, ancak T ve B hücrelerinin aktivasyonu ile T hücre hafıza fonksiyonu bozulmadan kaldığı için genel bir immünsupresyon oluşturmaz. Fingolimod 0,5 mg 2 yıllık kullanımda yıllık atak geçirme oranında plaseboya

oranla %54 azalma görülmüştür. Bu oran mevcut ilaçlara oranla oldukça yüksektir. Karaciğer enzimlerinde yükselme, lenfositlerde düşme, baş ağrısı, cilt döküntüsü, görme bulanıklığı, bronşit, hipertansiyon, bradikardi, ishal, solunum sıkıntısı gibi yan etkiler plasebo dan fazla bulunmuştur. Fingolimod 1.25 mgr dozunda benzer etki görülmüş, ancak yan etkiler 0.5 mgr'a oranla fazla bulunmuştur. Fingolimod Sağlık Bakanlığı'ndan ruhsat almıştır ancak şu an için geri ödeme yapılmamaktadır.

MULTİPL SKLEROZ İLE İLGİLİ SIK SORULAN SORULAR

1: MS kalıtsal bir hastalık mıdır?

MS'in kesin kalıtsal bir hastalık olduğunu söylemek mümkün değildir, ancak ailesinde MS'li olanların olmayanlara göre riskinin 10-20 kat arttığını söyleyebiliriz. Aile bireylerinin orijini, MS başlangıç yaşı ve cinsiyet faktörleri bu riskin oranını değiştirir. Evlat edinilen bireylerle yapılan çalışmalarda bu kişilerin normal populasyona göre MS ortaya çıkma oranında bir fark olmadığı gösterilmiştir. Aynı şekilde monozigotik ikizlerde ikizlerin birisinin MS olduğu durumda riskin diğer ikizde artması genetik faktörlerin önemini gösterir.

2: Klinik izole sendrom (KİS) nedir?

Tek bir ak madde lezyonuna bağlı akut veya subakut kliniğin olduğu tabloya klinik izole sendrom denir. Multipl skleroz, birçok hastada optik sinir, beyin sapı veya medulla spinalise ait klinik izole sendromlarla (KİS) başlamaktadır.

Klinik izole sendrom %21 optik nörit, %46 uzun trakt semptomu, %10 beyin sapı sendromu, %23 multifokal bozukluklarla prezente olur. Klinik izole sendrom ve erken dönem multipl sklerozda optik nörit, izole duysal semptom, 5 yıl içinde özürlülük oranının olmaması, normal MRG ve ikinci atak için arada uzun süre olması olumlu prognozu; multifokal KİS, 2-5 yıl içinde sık atak, 5 yıl içinde anlamlı derecede özürlülük olması, MRG'de lezyon yükünün fazla olması ise kötü prognozu gösterir.

Klinik izole sendrom tanısı için mutlaka diğer inflamatuar hastalıklar, infeksiyöz hastalıklar ve yapısal lezyonlar dışlanmalıdır. Optik nörit, beyinsapı sendromları ve myelopati ile uyumlu lezyonların dışında başka hiçbir lezyon yoksa bu hastaların 14 yıl içinde ikinci bir MSS atağı geçirerek Poser kriterlerine göre klinik kesin MS olma olasılığı %20'nin altındadır, ancak MR'da başka lezyonların eşlik etmesi durumunda oran %90'a çıkar.

Klinik izole sendromlu hastaların beyin omurilik sıvılarında %60-70 oranında oligoklonal band pozitifliği saptanır ki bu multipl skleroz gelişimi açısından yüksek riski gösterir.

Tedavide akut dönemde yüksek doz IVMP uygulanır. Uzun dönem tedavi birçok merkezde farklılık gösterse de klinik epizodu hafif ve geriye dönüşümlü olan hastalarda MR bulguları olsa dahi tedavisiz ve belli aralıklarla görüntüleme ile izlem yapılması günümüzde en doğru yol olarak gözükmektedir.

3: Benign MS nedir?

Hastalık başlangıcından 15 yıl sonra tüm nörolojik fonksiyonları korunmuş MS'liler 'Benign MS' veya iyi huylu MS olarak kabul edilebilir. Benign MS prevalansı yapılan çalışmaların ve tanımlama farklılıklarına bağlı olarak %5-64 gibi geniş bir aralık arasında değişir.

4: Asemptomatik MS nedir?

Bazı kişilerde MS'le uyumlu hiçbir klinik özelliğin olmamasına rağmen çekilen kraniyal MR'da MS ile uyumlu görüntüleme özelliklerinin saptanması ya da yaşamları boyunca kayda değer hiçbir nörolojik semptom göstermemiş kişilerin otopsilerinde MS lezyonları ile karşılaşılması 'asemptomatik MS' olarak tanımlanır. 70 hastalık asemptomatik MS'li hasta grubunda yapılan çalışmada %33'ünün ortalama 2.5 yıl sonra bir atak geçirdiği ve klinik izole sendroma dönüştüğü gösterilmiştir.

5: EDSS (Expanded Disability Status Scale) nedir?

EDSS, genişletilmiş özürlülük durum skalası, multipl skleroz hastalarında en

yaygın kullanılan, multipl sklerozlu kişilerin özürlülük durumlarını derecelendiren bir ölçektir. EDSS puanı 0-10 arası olmak üzere, 0.5 aralıklı, toplam 20 basamaktan oluşur. 0 normal nörolojik muayene, 10 ise ölümü gösterir.

EDSS puanı görsel, piramidal, serebellar, beyin sapı, duysal, barsak-mesane ve mental olmak üzere 7 fonksiyonel sistemdeki nörolojik muayene bulgularına göre hesaplanır. 1.0-4.0 arasındaki puanlama bu fonksiyonel sistemlere dayanırken, 4.0-8.0 arası hastanın ambulasyonunu gösterir. 6.0'dan itibaren hastanın artık desteksiz yürüyemediği, tek destekle yürüdüğü, 6.5 iki desteği, 7.0'den itibaren ise hastanın tekerlekli sandalye gereksiniminin olduğu anlaşılır.

EDSS'nin bazı fonksiyonel kayıpları yeterli derecede gösteremediği durumlarda 1994 yılından itibaren kullanılan, alt-üst ekstremite işlevleri ve bilişsel işlevleri değerlendiren MSFC (Multiple Sclerosis Functionale Composite) muayeneye yardımcı olur. MSFC, 25 adım yürüme testi, 9 delik testi ve PASAT olmak üzere 3 bölümden oluşur. 25 adım yürüme testinde hastanın bu mesafeyi ne kadar sürede gidip geri döndüğü hesaplanır. 9 delik testinde (9- Hole Peg test) hastanın 9 delikli test materyaline bu deliklere uygun çubukları ne kadar sürede yerleştirdiği ölçülür. Üst ekstremite fonksiyonlarını değerlendirmek açısından önemli bir testtir. PASAT'da (Paced Auditory Serial Additional Test) hastadan kulaklıktan duyduğu 3'er saniye aralıklarla tekrarlanan tek sayıları birbiriyle toplaması ve her defasında son duyduğu sayıyı bir önce elde edilen toplam sayıya eklemesi istenir.

6: Multipl Sklerozda kognitif etkilenme olur mu?

Multipl sklerozda kognitif etkilenme %43-70 arasında görülür. Kognitif fonksiyonlardan dikkat, işleyen bellek, yürütücü işlevler, bilgi işlem hızı ve uzun süreli hafıza etkilenebilir. En çok etkilenenler hafıza, görsel öğrenme ve bilgi işlem hızında azalmadır. Demans ise multipl sklerozda çok nadir gözlenen bir bulgudur.

Kognitif fonksiyonların etkilenmesi klinik olarak çok belirgin olmayan hastalarda nörofizyolojik test bataryaları bu konuda tanıya yardımcı olur. Günümüzde kabul edilen kelime akıcılığı, vizyospasyal yeti, verbal hafıza,

vizyospasyal hafıza, işleyen bellek, bilgi işlem hızı ve yürütücü işlev bozukluklarını içeren, 7 testten oluşan bataryadır. Yapılan çalışmalarda hastalık progresyonu ve depresyonun kognitif etkilenmeyi arttırdığı gösterilmiştir. Kognitif rehabilitasyon, hastanın mevcut bilişsel fonksiyonlarının korunmasında en önemli tedavidir. Farmakolojik tedavide donepezil, memantin, amantadin ve ginkgobiloba gibi birçok ilaç araştırılsa da etkinlikleri açısından kesin bir yargıya varılamamıştır.

7: Multipl Skleroz ve Sigara

Sigaranın multipl skleroz oluşma riskini arttırdığına yönelik birçok retrospektif ve prospektif çalışma yapılmıştır. Sigara ve multipl skleroz ilişkisine yönelik ilk çalışma 1965 yılında yapılmış, 241 MS hastası 964 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve MS hastalarında hastalık öncesinde sigara içme oranının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Sonraki birçok çalışmada da bu çalışmaya benzer bulgular elde edilmiştir.

Pasif içiciler ile yapılan başka bir çalışmada da aynı şekilde MS riskinin arttığı gösterilmiştir. Sigara içen RRMS'li grubun içmeyen gruba göre sekonder progresyona dönüşüm süresinin daha kısa olduğu ise birçok çalışmada gösterilmiştir. Sigaranın içerdiği nitrik oksit başta olmak üzere toksik maddeler ile akson ve demiyelinizasyona yol açarak MS riskini ve progresyonu hızlandırdığı öngörülmektedir.

8: Multipl Skleroz ve Gebelik

1950 ve 1960'lı yıllarda vaka sunumları ve küçük serili araştırmalar sonucunda gebelik süresince hastalığın progresif ilerlediği gösterilmiş, hatta bir dönem MS'li kadınların gebe kalmaması önerilmiştir. Ancak özellikle 1998 yılında yapılan, ilk geniş prospektif çalışma olan PRIMS (PRegnancy In Multiple Sclerosis) sonrası, özellikle 3.trimesterde atak sıklığının %70 oranında azaldığı, gebelik ve doğumun orta ve uzun dönemde MS üzerine olumsuz etki etmediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada postpartum 1. trimesterde atakların arttığı, ancak gebelik ve postpartum ilk 3 ayı da içeren 1 yıllık dönemin, hastanın diğer

yaşam dönemleriyle karşılaştırıldığında atak sıklığında herhangi bir anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir.

Gebelik süresince atak sıklığının azalması gebeliğin immunsupresif etkisine bağlanabilir. Östrojenin Th-2 tipi immun yanıtla ilişkili olduğu ve mikroglial aktivite üzerinde downregulasyon etkisinin olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda MS'li hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda östrojenin ekstrinsik alerjik ensefalomiyelit (EAE)'i suprese edici özelliği gösterilmiştir. Fetoplasental bölgede üretilen ve sadece gebelik süresince bulunan östriolun de, immunsupresif etkisiyle 3. trimesterdeki atak sıklığındaki belirgin azalmayı sağladığı gösterilmiştir. Hatta gebelik harici dönemlerde MS hastalarında östriol içeren preperatların kullanımına yönelik çalışmalar yapılmış, fakat kesin bir sonuç alınamamıştır.

Gebelik sonrası yapılan çalışmalarda gebelik süresince artmış östrojen aktivitesine bağlı immunsupresif etkinin sadece o dönemde etkili olduğu, gebelik sonrasında koruyucu bir etkisinin kalmadığı kanıtlanmıştır.

Gebeliğin MS üzerinde olumlu etkisinde östrojen dışında gebeliğin ilk trimesterinde artış gösteren ve gebelik sonrası hızla düşen vitamin D'nin hormonal formu kalsitriolün de rol oynadığı düşünülmektedir.

Kontrasepsiyon: Östrojen içeren kombine kontraseptiflerin MS üzerinde herhangi bir yan etki oluşturduğuna dair veri yoktur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da yapılan bir çalışmada östrojen içeren kontraseptif kullanımının MS sıklığının azalttığı gösterilmiştir.

Konsepsiyon: MS'in hem kadın (%40) hem erkekte (%65) seksüel disfonksiyona yol açtığı ve aslında bunun da fertilite üzerinde etkili olduğu bilinse de MS hastalarında fertilite de belirgin bir etkilenme kaydedilmemiştir.

Gebelik sonrası dönem: MS hastalarında doğum sancısı ve sezeryan sıklığının normal populasyona göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. MS'li

hastaların çocuklarında ise Apgar skoru, doğum malformasyonları ve perinatal mortalite açısından bir farklılık gözlenmese de düşük ağırlıklı doğum sıklığının arttığı kaydedilmiştir.

Gebelikte MS tedavisi: Prednizolon ve metilprednizolonun gebelikteki riskiyle ilgili bilgiler sınırlıdır. FDA bu ilaçları C kategorisinde değerlendirmektedir. Teorik olarak bilinen steroidin bu formunun büyük çoğunluğunun plasenta tarafından metabolize edildiği ve dolayısıyla fetusa çok az oranda geçtiğidir.

İmmunmodulatuar tedavilerin gebelikten 3 ay önce bırakılması önerilir. Eğer gebelik tedavi kullanırken olursa ilaç hemen kesilmelidir. Gebelikte interferon kullanımına ilişkin bildirilen 2 literatür vardır. Birincisinde gebe olduğunu bilmeden interferon kullanan 8 kişide spontan abortus ve fetusta herhangi bir etki gözlenmezken, ikinci literatürde gebelik sırasında interferon kullanan 23 hastada abortus ve fetusta intrauterin gelişim geriliği riskinin arttığı gösterilmiştir.

Gebelikte Azathioprinin diğer tedavilere oranla daha güvenli olduğu gösterilmiştir.

Postpartum dönem:

Interferon ve glatiramer asetatın emzirme üzerine etkisi tam olarak bilinmese de bu dönemde kullanılmaması önerilir. Kısa süreli metilprednizolon uygulamaları postpartum dönemde kontrendike değildir.

9: Multipl Skleroz ve D vitamini

D vitamininin kalsiyum dengesi ve kemik mineralizasyonunun haricinde immun fonksiyonu modüle edici, hücre proliferasyonu, diferansiasyonunu sağlayan, apoptoza yol açan bir etkisi vardır. Yapılan invitro çalışmalar ve hayvan modellerinde D vitamini eksikliğinin proinflamatuar etkisi olduğu gösterilmiştir. İlk defa MS tanısı alan hastalarda vitamin D düzeyinin kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu ve D vitamini düşüklüğünün atak sayısında

artışa yol açtığı gözlenmiştir.

10: Multipl Skleroz ve alternatif tedaviler

Alternatif tedavilerin MS üzerinde etkisi olup olmadığı tartışmalıdır. Akapunkturun, yoganın, görselleştirme ve gevşeme tekniklerinin veya katkılı gıdaların MS üzerinde kanıtlanmış bir etkisi henüz gösterilmemiştir, ancak MS'li kişi tedavinin yararlarını ve maliyetini göz önünde bulundurarak kendine yardımcı olan her tekniği seçebilir.

11: Multipl Sklerozda anestezi ve cerrahi tedavi

Anestezi ve cerrahi tedavinin multipl sklerozda atak sıklığı üzerine etki etmediği birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak postoperatif dönemde oluşabilecek infeksiyon ve ateş gibi komplikasyonların MS semptomlarını arttıracağı unutulmamalıdır. Vücut ısısındaki artış demiyelinize sinirlerde kondüksiyon bloğuna yol açarak semptomları kötüleştirebilir.

MS'li hastalarda genel anestezi, lokal anesteziye göre daha çok tercih edilen yöntemdir. Genel anestezide kullanılan ilaçların MS için kullanılan ilaçlarla bir etkileşimi yoktur. Belirgin nörolojik defisiti olan ve özellikle kas atrofisi oluşmuş MS'li hasta gruplarında ise süksinilkolin kullanımına bağlı oluşabilecek hiperkalemiye dikkat edilmelidir. Lokal anestetik ile yapılan 98 hastanın olduğu çalışmada sadece 4 hastada MS semptomlarında artış gözlenmiştir.

NMSS (The National Multiple Sclerosis)'in yaptığı araştırma sonucunda epidural veya genel anestezi ile doğum yapan kadınların arasında atak sıklığı karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır. Spinal anestezi ile yapılan işlemler sonrasında ise hastalarda atak sıklığının arttığı gösterilmiştir, bu nedenle MS'li hastalarda spinal anestezi tercih edilmemelidir.

Hastalar pre ve postoperatif dönemde MS ile ilgili ilaçlarını kullanmaya devam etmelidir.

12: Multipl Skleroz ve aşılar

Aşılama, infeksiyonlar ve MS arasındaki ilişki halen tartışmalı bir konudur. MS semptomlarını agreve ettiği bilinen infeksiyonları engellemeye yönelik kullanılan aşıların infeksiyon riskini azaltarak MS'li hastalarda alevlenmeleri azaltacağı düşünülür. Günümüzde en sık kullanılan aşı influenza aşısıdır. Influenza aşısı ve MS arasındaki ilişki birçok çalışmada incelenmiş, aşı uygulanan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde kötüleşme saptanmamıştır. MS ve aşılama ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve şu sonuçlar elde edilmiştir.

1: Influenza Level A, varisella ve tetanoz Level C, diğer aşılar Level U olarak sınıflandırılır

2: Aşı atak sırasında uygulanmamalı, ataktan en az 4-6 hafta sonra uygulanmalıdır (Level U). Tetanoz şüphesi olan hastalarda ise atak dahi olsa aşı hemen uygulanmalıdır (Level U).

3: Tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlı solunum problemi olan hastalarda pnömokok aşısı uygulanabilir (Level U).

Sonuçta özetlersek, multipl skleroz genç erişkinlerde görülen, genellikle alevlenme ve düzelmelerle seyreden, santral sinir sistemi beyaz cevherini etkileyen, genetik ve çevresel etkenlerle tetiklenen, otoimmun, demiyelinizasyonun yanında akson kaybının da görüldüğü kronik bir hastalıktır. Tanıda anamnez, nörolojik muayene, MRG, beyin omurilik sıvısı, uyandırılmış potansiyeller yol göstericidir. MS, relapsing remitting, primer progresif, sekonder progresif ve progresif relapsing olmak üzere 4 ana forma ayrılır. Bu formlardan sadece %10'luk bölümde gözlenen primer progresif form hastalığın başlangıcından itibaren ilerleyici ve tedaviye yanıtsızdır. %85 oranında görülen relapsing remitting multipl skleroz da ise başta immunomodulatuvar tedaviler (IMT) olmak üzere çeşitli tedavi seçenekleri vardır. IMT'ler hastadaki atakların sayısı ve şiddetini azaltır, sekonder progresif forma dönüşümü geciktirir. MS'de koruyucu tedavi kadar semptomatik tedaviler de önemlidir. Spastisite, sfinkter disfonksiyonu, cinsel problemler, yorgunluk, tremor ve depresyon gibi ortaya

çıkabilecek sorunların mutlaka tedavi edilmelidir. uygun tedavi yaklaşımlarıyla özellikle hastanın yaşam kalitesini bozan etkenler büyük oranda kontrol altına alınabilir.

Kaynaklar

Siva A. Merkezi Sinir Sisteminin Demiyelinizan Hastalıkları. İçinde: Apaydın H.(Eds) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Nöroloji Ders Kitabı. 2009;747-767.

Hanwell HE, Banwell B. Assessment of evidence for a protective role of vitamin D in multiple sclerosis. Biochim Biophys Acta. 2011;1812(2):202-12.

Jafari N, Hintzen RQ. The association between cigarette smoking and multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2011 Oct 3. [Epub ahead of print]

Lee M, O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:1308-1311.

Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis.Lancet Neurol. 2005 May;4(5):281-8.

Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. Lancet Neurol. 2005 Jun;4(6):341-8.

Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. Neurology. 2002;59(12):1837-43.

Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, Pittas F, Tremlett H, Dwyer T, Gies P, van der Mei I. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2010 Aug;68(2):193-203.

Thrower BW. Relapse management in multiple sclerosis. Neurologist. 2009;15(1):1-5.

Uludüz D, Saip S, Siva A. Multipl sklerozda uzun süreli koruyucu tedaviler. Nöropsikiyatri Arşivi 2008; 45: 26-36.