

NÖROLOJİ TEMEL KİTABI

BİRİNCİ BASKI

Editör

Prof. Dr. MURAT EMRE

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

NÖROLOJİ
TEMEL KİTABI

BİRİNCİ BASKI

Editör
Prof. Dr. MURAT EMRE

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ÖNSÖZ

İçinde yaşadığımız çağda bilgi miktarı, çeşitliliği ve bilgiye ulaşma yolları büyük bir hızla artıyor. Teknolojideki gelişmelerle bilgiye elektronik ortamda ulaşmak kolaylaştı. Bütün bu gelişmelere rağmen basılı kitapların yerinin değişmediğini, bir anlamda daha da arttığını düşünüyorum. Klinik Nöroloji alanında çok sayıda İngilizce referans kitabı ve tek tek alanlarında yetkin Türkçe kitaplar olmasına karşın nörolojik hastalıkları tüm yönleri ve boyutlarıyla ele alan, tüm alanları içeren geniş kapsamlı bir nöroloji referans kitabının eksikliği özellikle öğrenciler, asistanlar ve genel nörolog olarak çalışan arkadaşlarımız tarafından hissediliyor. Bu kitabın yazılma kararının ana motivasyonu da bu eksiklik oldu.

Bu boyutta bir temel kitabı yazmak için yola çıktığımızda verilecek ilk ve en önemli karar kitabın nasıl kurgulanacağıydı. Bu temel kararı verirken ana yönlendirici şu oldu: bir öğrenci, asistan ya da uzman aradığı bilgiye nasıl ulaşmak ister? Bilgi ihtiyacı genelde nasıl şekillenir, aradığı bilgiye insanlar en kolay nasıl ulaşırlar? Bu ihtiyacın iki şekilde ortaya çıktığını düşündüm: Birincisi klinik günlük rutinde tanı sürecinin temelini oluşturan semiyolojik yaklaşım, yani karşımıza çıkan tek tek semptomların tanımı, özellikleri, hangi durumlarda ortaya çıkabilecekleri. İkincisi ise belirli bir hastalık grubu ya da hastalıktan bahsedildiğinde o hastalıkla ilgili ayrıntılı bilgiye ulaşma ihtiyacı. Kitabın ana kurgusu bu her iki ana ihtiyaca cevap verecek şekilde oluştu. Böylelikle ilk ana-bölümü nörolojinin semiyolojisi oluştururken, ikinci ana bölüm temel nörolojik hastalıkların sistematik bir şekilde gözden geçirilmesi olarak ortaya çıktı. Diğer ek bölümler ise nöroloji referans kitaplarında sık rastlanmayan ancak klinik rutinde eksikliği hissedilen konu ve yaklaşımlardan oluştu: nörolojik tedavi yaklaşımının ana prensipleri nelerdir; sistematik hastalıkların nörolojik yansımaları hangileridir; yaşlılar, çocuklar, gebeler gibi özel gruplarda ortaya çıkan özel hastalıklar, sorunlar nelerdir ve onlara klinik yaklaşım nasıl olmalıdır; nöro-rehabilistasyonun ana kuralları ve yöntemleri nelerdir. Bu şekilde çok boyutlu bir yaklaşım ile oluşan kurgunun farklı durumlarda ortaya çıkan değişik bilgi ihtiyaçlarına cevap verebileceğini düşündüm. Farklı yaklaşım ve sınıflama yöntemlerinin harmanlanmasıyla oluşan bu matriks yapılanmasının gereği olarak kitapta örtüşmeler ve tekrarlar ortaya çıktı. Bunlar öngörülmüş, bilinçli olarak müsaade edilmiş ve amaca yönelik örtüşmeler; sorulan soruya, doğan klinik ihtiyaca ve öğrenilmek istenen bilginin niteliğine göre okuyucuya değişik olanaklar sağlamaları kurgunun bir parçasını oluşturuyor.

Böyle kapsamlı bir kitabı tek başına oluşturmak, birçok yazarın desteğiyle de olsa neredeyse imkansız olurdu. Bu yüzden kitabın yazımını her ana başlık için o konuya hakim bölüm editörleriyle yürütmeyi kararlaştırdım. Böylelikle hem nöroloji ve ilgili alanlarda çalışan tüm arkadaşların katılımıyla gerçek anlamda "bizim" olan bir kitabın ortaya çıkacağını, hem de her konunun eksiksiz ve layıkıyle ele alınabileceğini öngördüm. Bu kararın ne kadar doğru olduğunu yazım esnasında tekrar tekrar fark ettim. Çok sayıda yazar ve bölüm editörü ile beraber çalışmakla ilgili başlangıçtaki tereddütlerim arkadaşlarımın bilgi birikimini, profesyonelliğini ve özverilerini gördükçe ne kadar doğru bir karar verdiğim hissine dönüştü. Ancak tüm çok yazarlı kitaplarda olduğu gibi bu kitapta da, tüm harmonizayon çabalarına karşın, yazım stili, kurgulama, kapsam ve detaylar, kullanılan deyimler, kaynakların sayı ve çeşitlerinin seçiminde bölümler arasında farklılıklar oluştu. Bunun benim ve Bölüm Editörlerinin, kişisel farklıkların ve tercihlerin belli ölçüde yansıtılabilmesine olan saygımızdan kaynaklandığını vurgulamak isterim.

Camiamıza kalıcı bir eser ve büyük katkı sağlayacağını umduğum, hepimiz için büyük özveri anlamına gelen, ancak o oranda da manevi tatmin sağlayan bu kitabın oluşmasında emeği geçen tüm bölüm editörlerine, katkıları olmadan bu kitabın ortaya çıkmasının mümkün olamayacağı tüm yazarlara, dizim, kurgulama ve basım esnasında büyük bir dikkat ve özveriyle çalışan tüm Güneş Tıp Kitabevleri çalışanlarına, İndeks'in hazırlanması ve düzeltmelerin yapılmasında yardımcı olan Dr. Başar Bilgiç'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Prof. Dr. Murat Emre
İstanbul, Mayıs 2012

YAZARLAR

Doç. Dr. Nurten Uzun Adatepe
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nazire Afşar
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Ali Akalın
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. M. Cenk Akbostancı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülden Akdal
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sevinç Aktan
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Berrin Aktekin
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Önder Akyürekli
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Filiz Akyüz
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Recep Alp
Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ebru Altındağ
Florence Nightingale Hastanesi Nöroloji Bölümü

Prof. Dr. Aytekin Altıntaş
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hülya Apaydın
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nilgün Araç
Ege Üniversitesi Tıp Fakütesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Servet Arıoğul
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Ünitesi

Doç. Dr. Ethem Murat Arsava
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Talip Asil
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Dilek Ataklı
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi
Nöroloji Kliniği

Yrd. Doç. Dr. Aslı Kıyat Atamer
İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Teslime Atlı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Resa Aydın
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sara Zarko Bahar
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Bakar
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Barış Baklan
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı,
Epilepsi ve Uyku Bozuklukları Ünitesi

Yrd. Doç. Dr. Hatice Balaban
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sevin Balkan
Memorial Ataşehir Hastanesi Nöroloji Bölümü

Uzm. Dr. Bülent Baran
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Nilüfer Yeşilot Barlas
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nazlı Başak
Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik
Bölümü

Prof. Dr. M. Barış Baslo
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tolunay Baykal
*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Prof. Dr. Betül Baykan
*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı*

Doç. Dr. Nerses Bebek
*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı*

Prof. Dr. Tanju Beğer
*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı*

Yrd. Doç. Dr. Semai Bek
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Şebnem Bıçakcı
*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı*

Uzm. Dr. Başar Bilgiç
*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Haraket
Bozuklukları Birimi*

Uzm. Dr. Ahmet Bilici
*Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Medikal Onkoloji Kliniği*

Prof. Dr. Erhan Bilir
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ayşe Bingöl
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Canan Aykut Bingöl
*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı*

Prof. Dr. Levent Sinan Bir
*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı*

Uzm. Dr. Fatih Selçuk Biricik
*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Medikal Onkoloji Anabilim Dalı*

Prof. Dr. Hayrunnisa Bolay
*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı ve
Gazi Üniversitesi Nöropsikiyatri Merkezi*

Prof. Dr. İbrahim Bora
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hacer Bozdemir
*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı*

Prof. Dr. Nafiz Bozdemir
*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı*

Doç. Dr. Serpil Bulut
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ufuk Can
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Gül Yalçın Çakmaklı
*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı*

Prof. Dr. Raif Çakmur
*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı*

Prof. Dr. Selçuk Candansayar
*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı
ve Gazi Üniversitesi Nöropsikiyatri Merkezi*

Doç. Dr. Eylem Cankurtaran
*Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği*

Prof Dr. Neşe Çelebisoy
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Oğuzhan Çoban
*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı*

Doç. Dr. Özlem Çokar
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Neşe Çolak
*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Doç. Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu
*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı*

Prof. Dr. Zafer Çolakoğlu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Turgay Dalkara
*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı ve
Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü*

Prof. Dr. Gülşen Akman-Demir
*İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı*

Prof. Dr. Meltem Demirkıran
*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı*

Prof. Dr. Mübeccel Demirkol
*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

Prof. Dr. Ayşın Dervent
*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi*

Prof. Dr. Feza Deymeer
*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı*

Yrd. Doç. Dr. Pınar Yalınay Dikmen
Acıbadem Bakırköy Hastanesi Nöroloji Bölümü

Prof. Dr. Fazilet Öner Dinçbaş
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Selçuk Dinçer
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Okan Doğu
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Şaban Doran
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Alper Döventaş
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Taşkın Duman
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. F. Nazlı Durmaz
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tevfik Ecder
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı

Dr. M. Şakir Ekşi
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bülent Elibol
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. İlhan Elmacı
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Murat Emre
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi

Prof. Dr. Mefkûre Eraksoy
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ali Kemal Erdemoğlu
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Serdar Erdine
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı

Dr. Şeyda Erdoğan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gökhan Erkol
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sibel Ertan
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Ertaş
Serbest Hekim

Uzm. Dr. Erhan Ertekin
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Mert Ertunç
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Adil Esen
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Okan Falay
Medica Tıp Merkezi

Yrd. Doç. Dr. Sibel Gazioğlu
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Serdar Geyik
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Figen Gökçay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülbin Gökçay
İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülden Gökçay
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Zeki Gökçil
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayşen Z. Gökyiğit
İstanbul Üniversitesi Epilepsi Uygulama ve Araştırma Merkezi

Prof. Dr. Ahmet Gül
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Gülen Güllü
Hacettepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Çevre Mühendisliği Bölümü

Dr. S. Hümayun Gültekin
Asst. Prof., (Nöropatoloji) Oregon Health and Science Üniversitesi Portland, Oregon, ABD

Prof. Dr. Dilek İnce Günal
Academic Hospital Nöroloji Bölümü

Dr. M. Edip Gürol
Nöroloji ve İnme Servisi, Massachusetts General Hospital Harvard Medical School

Prof. Dr. Candan Gürses
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hakan Gürvit
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Haraket Bozuklukları Birimi

Op. Dr. Mehmet Hacıhanefioğlu
Acıbadem Kozyatağı Hastanesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü

Doç. Dr. Haşmet A. Hanağası
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi

Prof. Dr. Lemi İbrahimoğlu
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Fethi İdiman
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Levent Ertuğrul İnan
Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Birsen İnce
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Pervin İşeri
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Canan Togay Işıkay
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ali Kafadar
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı

Op. Dr. İbrahim Kalelioğlu
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Müfit Kalelioğlu
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Derya Karadeniz
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Akif Karan
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Karataş
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Necdet Karlı
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Behram Kaya
Acıbadem Maslak Hastanesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü

Uzm. Dr. Duygu Kaya
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöropsikiyatri Merkezi

Prof. Dr. Mehmet Kaya
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Emine Zinnur Kılıç
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı

Doç. Dr. Demet Kınay
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi
Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Talat Kırış
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Ferah Kızılay
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Osman Kızılkılıç
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı, Nöroradyoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Güneş Kızıltan
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Meral E. Kızıltan
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Filiz Koç
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Deniz Konya
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Barış Korkmaz
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Pınar Kahraman Koytak
Sağlık Bakanlığı Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Uzm. Dr. Bahar Aksay Koyuncu
İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Yakup Krespi
Florence Nightingale Hastanesi Nöroloji Bölümü

Prof. Dr. Işın Baral Kulaksızoğlu
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı

Doç. Dr. Aslı Kurne
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kürşad Kutluk
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Reyhan Küçükkaya
İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Murat Kürtüncü
Acıbadem Maslak Hastanesi Nöroloji Bölümü

Prof. Dr. Yaşar Kütükçü
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Zeliha Matur
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. İsmet Melek
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Ebru Mıhçı
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. İpek Midi
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bijen Nazlıel
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Münife Neyal
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Piraye Oflazer
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Arzu On
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Aydan Oral
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hakan Oruçkaptan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. A. Emre Öge
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Didem Çolpan Öksüz
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Öget Öktem
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. S. Çağatay Önal
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Dilek Necioğlu Örken
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği

Yrd. Doç. Dr. Oğuzhan Öz
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Demet Özbabalık
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Sevda Erer Özbek
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sevim Erdem Özdamar
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Özcan Özdemir
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Yasemin Gürsoy-Özdemir
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Koray Özduman
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı

Prof. Dr. M. Memet Özek
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji
Anabilim Dalı, Pediatrik Nöroşirürji Bilim Dalı

Prof. Dr. Sibel Özekmekçi
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Feriha Özer
Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği

Yrd. Doç. Dr. Işıl Özer
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Aynur Özge
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Serdar Özgen
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Tunçalp Özgen
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mustafa Özgüroğlu
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Medikal Onkoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Sedef Tavukçu Özkan
Florence Nightingale Hastanesi Nöroloji Bölümü

Prof. Dr. Çiğdem Özkara
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sehür Sibel Özkaynak
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Özmenoğlu
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Halil Öztürk
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Mehmet Akif Öztürk
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Medikal Onkoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Musa Öztürk
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve
Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Şerefnur Öztürk
Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Vesile Öztürk
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ünal Özüm
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ceyhun Özyurt
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. M. Necmettin Pamir
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yeşim Parman
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Işıl Saatci
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sabahattin Saip
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yakup Sarıca
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Feray Karaali-Savrun
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Cemal Saydam
Hacettepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi
Çevre Mühendisliği Bölümü

Doç. Dr. Altay Sencer
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nesrin Seyhan
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı
ve Gazi Üniversitesi Non-İyonizan Radyasyondan
Korunma Merkezi

Dr. Gökalp Silav
Acıbadem Maslak Hastanesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü

Prof. Dr. Aksel Siva
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Serdar Solak
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı, Nöroradyoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Hüseyin A. Şahin
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. İhsan Şengün
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hadiye Şirin
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gül Köknel Talu
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı,
Algoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Oğuz Tanrıdağ
Nöropsikiyatri İstanbul Hastanesi Nöroloji Birimi

Prof. Dr. Tülin Tanrıdağ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Aslı Demirtaş-Tatlıdede
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği

Yrd. Dr. Serap Erdoğan Taycan
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh ve Sinir Hastalıkları Anabilim Dalı ve
Gazi Üniversitesi Nöropsikiyatri Merkezi

Uzm. Dr. Pınar Tektürk
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Aysun K. Tihan
Bolu İzzet Baysal Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi

Prof. Dr. Ayşe Bora Tokçaer
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Reha Tolun
İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı ve İnme Merkezi

Prof. Dr. Suat Topaktaş
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Haluk Topaloğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nöroloji Ünitesi

Doç. Dr. Esen Saka Topçuoğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Rezzan Tuncay
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Neşe Tuncer
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Deniz Tural
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Medikal Onkoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Nilda Turgut
Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Hande Turna
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Medikal Onkoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Raşit Tükel
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Banu Tütüncüler
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Erdem Tüzün
Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim, ABD

Prof. Dr. Şükrü Uğuz
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Psikiyatri Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ümit Hıdır Ulaş
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Kayıhan Uluç
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Derya Uğurlu Uludüz
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Kamran Urgun
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Önder Us
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. M. İmre Usseli
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ufuk Utku
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Uğur Uygunoğlu
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hilmi Uysal
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ömer Uzel
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Kubilay Varlı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sibel K. Velioğlu
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ayşın Destînâ Yalçın
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Cengiz Yalçınkaya
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı ve Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Yalıman
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Doç. Dr. Zuhal Yapıcı
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Jale Salman Yazıcı
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Müge Yemişci
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı ve Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü

Prof. Dr. Görsev Yener
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Beyin Dinamiği Multidisipliner Araştırma Merkezi
İstanbul Kültür Üniversitesi Beyin Dinamiği, Kognisyon ve Kompleks Sistemler Araştırma Merkezi

Op. Dr. Ulaş Yener
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Prof. Dr. S. Naz Yeni
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Özcan Yıldız
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Medikal Onkoloji Anabilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Özlem Kayım Yıldız
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. A. Nur Yüceyar
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Zarifoğlu
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

Giriş xxvii
Dr. Murat Emre

Kısım 1

Nöroloji'de Temel Yaklaşımlar 1
Dr. M. Edip Gürol, Dr. Sara Zarko Bahar

Kısım 2

Nöroloji'de Yardımcı Muayene Yöntemleri 21
Dr. Sara Zarko Bahar

Kognitif İşlevlerin Nöropsikolojik Değerlendirilmesi 21
Dr. Öget Öktem

Eletroensefalografi 23
Dr. Betül Baykan

Elektromiyografi ve Sinir İletim İncelemeleri 29
Dr. A. Emre Öge

Uyandırılmış Potansiyeller 36
Dr. A. Emre Öge

Nörooftalmolojik ve Nörootolojik Değerlendirme 41
Dr. Gülden Akdal

Klinik Nöroloji'de Genetik İncelemeler 45
Dr. Nerses Bebek

Tanı Amaçlı Nöropatolojik İncelemeler 49
Dr. S. Hümayun Gültekin

Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri . . .52
Dr. Gülşen Akman-Demir

Nöroradyoloji 53
Dr. Reha Tolun

Doppler Ultrasonografi 58
Dr. Dilek Necioğlu Örken

Klinik Nöroloji'de Nükleer Tıp Yöntemleri 61
Dr. Okan Falay

Kısım 3

Nörolojik Semptom ve Sendromlar 67

1. Ağrı 67
   Dr. Selçuk Dinçer, Dr. Serdar Erdine
2. Bölgesel Ağrı Sendromları 75
   Dr. Gül Köknel Talu, Dr. Selçuk Dinçer, Dr. Serdar Erdine
3. Diğer Somatik Duysal Bozukluklar 87
   Dr. M. Barış Baslo
4. Özel Duyular 91
   Dr. Hüseyin A. Şahin
5. Görme, Pupilla ve Göz Hareketleri Bozuklukları . .101
   Dr. Neşe Çelebisoy

   Görme Bozuklukları 101
   Dr. Figen Gökçay

   Pupilla Bozuklukları 107
   Dr. Şebnem Bıçakcı

   Supranükleer, İnternükleer, Nükleer ve İnfranükleer Kökenli Göz Hareket Bozuklukları 111
   Dr. Mehmet Karataş

Sinir-Kas Kavşağı, Kas ve Orbita Kökenli Göz Hareket Bozuklukları 121
Dr. Neşe Çelebisoy

Nistagmus ve Benzer Oküler Ossilasyonlar 123
Dr. Levent Sinan Bir

6. Başağrıları ve Diğer Kranyofasyal Ağrılar 131
Dr. Aksel Siva, Dr. Mustafa Ertaş

Başağrısının Genel Özellikleri ve Sınıflaması 131
Dr. Betül Baykan

Başağrısı Mekanizmaları ve Migren Patofizyolojisi 132
Dr. Hayrunnisa Bolay

Başağrısı Hastasına Yaklaşım 137
Dr. Mustafa Ertaş

Başağrısı Tanısında Yardımcı Yöntemler 137
Dr. Hadiye Şirin

Migren Kliniği ve Tedavisi 138
Dr. Sabahattin Saip, Dr. Aksel Siva

Küme Başağrısı ve Diğer Trigeminal Otonomik Başağrıları 149
Dr. Vesile Öztürk

Gerilim Tipi Başağrıları 152
Dr. Necdet Karlı

Diğer Kısa Süreli Başağrıları 154
Dr. Mehmet Zarifoğlu

Nevraljiler 155
Dr. Levent Ertuğrul İnan

Servikojenik Başağrısı 156
Dr. Levent Ertuğrul İnan

Non-Vasküler İntrakraniyal Patolojilere Bağlı Başağrıları 157
Dr. Necdet Karlı

HANDL (Serebrospinal Sıvıda Lenfositozlu Geçici Başağrısı ve Nörolojik Defisitler) Sendromu 158
Dr. Mustafa Ertaş

İnfeksiyonlara Bağlı Başağrıları . . .159
Dr. Hadiye Şirin

Vasküler İntrakraniyal Patolojilere Bağlı Başağrıları 159
Dr. Necdet Karlı

Göz, Burun, Diş, Temporomandibüler Eklem Kökenli Başağrıları 161
Dr. Necdet Karlı

Çocuk Ergen Başağrıları 161
Dr. Aynur Özge

7. Baş Dönmeleri 171
Dr. Gülden Akdal

8. Motor Güçsüzlük ve Felçler . . .179
Dr. Oğuzhan Çoban, Dr. M. Barış Baslo

9 İstemdışı Hareketler ve İstemli Hareketlerin Bozulması 187
Dr. Haşmet A. Hanağası

10. Kaslar ile İlgili Belirti ve Bulgular 191
Dr. A. Nur Yüceyar

11. Yürüme Bozuklukları ve Düşme 199
Dr. Yakup Sarıca

Yürüme Bozuklukları 199
Dr. Yakup Sarıca, Dr. Meral E. Kızıltan, Dr. Meltem Demirkıran, Dr. Neşe Çelebisoy, Dr. Arzu On

Sistemik ve Nörolojik Hastalıklarda Düşme 220
Dr. Şebnem Bıçakcı, Dr. Fethi İdiman, Dr. Arzu On

12. Epilepsinin Tanısı ve Ayırıcı Tanısı 235
Dr. Sibel K. Velioğlu

13. Uyku ve Hastalıkları 241
Dr. Derya Karadeniz, Dr. Barış Baklan

14. Kognitif İşlevlerin Bozuklukları .267
Dr. Hakan Gürvit, Dr. Başar Bilgiç

15. Otonomik Sinir Sistemi 285
Dr. Semai Bek, Dr. Yaşar Kütükçü

16. Üriner Sistem ve Cinsel İşlev Bozuklukları 289
Dr. Yakup Sarıca

İşeme Bozuklukları 289
Dr. Hacer Bozdemir, Dr. Ceyhun Özyurt

Cinsel Sağlık ve Cinsel Sorunlar . . .298
Dr. Yakup Sarıca, Dr. Aytekin Altıntaş, Dr. Adil Esen Dr. Nafiz Bozdemir, Dr. Şaban Doran, Dr. Şükrü Uğuz

17. Yorgunluk, Asteni ve Anerji . . .311
Dr. Mehmet Özmenoğlu, Dr. Sibel Gazioğlu

18. Nörolojik Tablolarda Davranış Bozuklukları 319
Dr. Görsev Yener

19. Stupor, Koma ve Beyin Ölümü 327
Dr. Yakup Krespi, Dr. Ebru Altındağ

Uyanıklık Durumunun Anatomi ve Fizyolojisi 327
Dr. Ebru Altındağ

Komalı Hastanın Muayenesi ve Prognozu 329
Dr. Bahar Aksay Koyuncu

Komanın Nedenleri 333
Dr. Aslı Kıyat Atamer

Komalı Hastada Laboratuvar Değerlendirmeleri . . .335
Dr. Ebru Altındağ, Dr. Bahar Aksay Koyuncu

Komalı Hastaya Klinik Yaklaşım . . .337
Dr. Bahar Aksay Koyuncu, Dr. Yakup Krespi

Komalı Hastada Destek Tedavisi . .341
Dr. Sedef Tavukçu Özkan, Dr. Yakup Krespi

Beyin Ölümü Kavramı, Klinik ve Laboratuvar Tanısı 346
Dr. Ethem Murat Arsava, Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu

Kısım 4

Nörolojik Tedavinin Ana Prensipleri 351
Dr. Turgay Dalkara

Nörofarmakolojinin Temel İlkeleri . .351
Dr. Mert Ertunç, Dr. Müge Yemişci, Dr. Turgay Dalkara

Serebral Bypass Cerrahisi 354
Dr. Hakan Oruçkaptan

Fonksiyonel Nöroşirürji 360
Dr. Hakan Oruçkaptan

Serebrovasküler Hastalıklarda Endovasküler Tedaviler 374
Dr. Serdar Geyik, Dr. Halil Öztürk, Dr. Işıl Saatci

Nörolojik Hastalıklarda Kullanılan Diğer Non-Farmakolojik Tedavi Yöntemleri 385
Dr. Aslı Kurne

Nörolojik Yoğun Bakım 386
Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu, Dr. Ethem Murat Arsava

Kısım 5

Nörolojik Hastalıklar 407

1. Nörolojik Hastalıkların Kökenleri ve Sınıflandırmaları 407
Dr. Murat Emre

2. Nörolojik Hastalıkların Ana Grupları 409

Kas ve Nöromusküler Kavşak Hastalıkları 409
Dr. Piraye Oflazer, Dr. Feza Deymeer

Kas Hastalıkları 409
Dr. Piraye Oflazer

Konjenital Kas Distrofileri 419
Dr. Haluk Topaloğlu

Özgün Distal Miyopatiler 420
Dr. Piraye Oflazer

İskelet Kası İyon Kanallarının Herediter Hastalıkları 423
Dr. Feza Deymeer

Nöromüsküler Kavşak Hastalıkları 426
Dr. Feza Deymeer

Periferik Sinir Sisteminin Hastalıkları 441
Dr. A. Emre Öge

Periferik Sinir Hastalıklarında Tanı Yöntemleri 441
Dr. Kubilay Varlı, Dr. Sevim Erdem Özdamar

Trigeminal Sinir Tutulumları 445
Dr. Meral E. Kızıltan, Dr. Uğur Uygunoğlu

Fasiyal Sinir Tutulumları 451
Dr. Meral E. Kızıltan, Dr. Uğur Uygunoğlu

Glossofaringeal Sinir Tutulumları 459
Dr. Nurten Uzun Adatepe, Dr. Uğur Uygunoğlu

Vagal Sinir Tutulumları 462
Dr. Nurten Uzun Adatepe, Dr. Uğur Uygunoğlu

Aksesuvar Sinir Tutulumları 465
Dr. Feray Karaali-Savrun

Hipoglossal Sinir Tutulumları 467
Dr. Feray Karaali-Savrun

Spinal Sinir Kökü (Radiks) Lezyonları 468
Dr. Pınar Kahraman Koytak, Dr. Tülin Tanrıdağ, Dr. Önder Us

Brakiyal Pleksus ve Hastalıkları . . 476
Dr. Zeliha Matur, Dr. A. Emre Öge

Periferik Sinirlerin Akut Fokal Lezyonları 487
Dr. Pınar Yalınay Dikmen, Dr. A. Emre Öge

Üst Ekstremitenin Tuzak Nöropatileri 493
Dr. Ferah Kızılay, Dr. Hilmi Uysal

Alt Ekstremitenin Tuzak Nöropatileri 502
Dr. Pınar Yalınay Dikmen, Dr. A. Emre Öge

Herediter Nöropatiler 512
Dr. Yeşim Parman

Yaygın Edinsel Nöropatiler 518
Dr. A. Emre Öge

Otonom Sinir Sisteminin Bozuklukları 547
Dr. Uğur Uygunoğlu, Dr. Mehmet Ali Akalın

Motor Nöron Hastalıkları 561
Dr. Filiz Koç

Motor Nöron Hastalıklarının Sınıflaması 561
Dr. İhsan Şengün

MNH'nın Klinik Bulgu ve Belirtileri 568
Dr. Yakup Sarıca, Dr. Filiz Koç

Elektrofizyolojik Bulgular 570
Dr. Kayıhan Uluç

MNH'da Nörogörüntüleme 572
Dr. Osman Kızılkılıç, Dr. Serdar Solak

Motor Nöron Hastalıklarının Genetiği 576
Dr. Nazlı Başak

Üst Motor Nöron Hastalıkları . . . 580
Dr. Mehmet Ali Akalın

Alt Motor Nöron Hastalıkları 586
Dr. Tülin Tanrıdağ

Omurilik Hastalıkları 593
Dr. Suat Topaktaş

Omurilik Anatomisi 593
Dr. Hatice Balaban

Omurilik Hastalıklarının Genel Klinik Özellikleri, Belirti ve Bulguları 597
Dr. Özlem Kayım Yıldız

Omurilik Sendromları 599
Dr. Özlem Kayım Yıldız

Tanıya Genel Yaklaşım 601
Dr. Hatice Balaban

Omurilik Hastalıklarının Sınıflandırılması 601
Dr. Özlem Kayım Yıldız

Omurilik Yaralanmaları 602
Dr. Ünal Özüm

Gelişimsel ve Yapısal Bozukluklar 605
Dr. Ünal Özüm

Omuriliğin Metabolik ve Toksik Hastalıkları 608
Dr. Hatice Balaban

Nutrisyonel Omurilik Hastalıkları 610
Dr. Hatice Balaban

Omuriliğin Dejeneratif ve Heredodejeneratif Hastalıkları . . . 611
Dr. Suat Topaktaş

Omuriliğin İnfeksiyoz Hastalıkları 617
Dr. Özlem Kayım Yıldız

Omuriliğin İnflamatuvar ve Demiyelinizan Hastalıkları 621
Dr. Özlem Kayım Yıldız

Omuriliğin Vasküler Hastalıkları . . 625
Dr. Hatice Balaban

Omurilik Tümörleri 628
Dr. Ünal Özüm

Fiziksel Ajanlara Bağlı Miyelopatiler 630
Dr. Suat Topaktaş

Omuriliğin Paraneoplastik Hastalıkları 631
Dr. Özlem Kayım Yıldız

Disk Fıtıklaşmaları ve Spondiloz . . 632
Dr. Ünal Özüm

Kan-Beyin Bariyeri ve Nörolojik Hastalarda Tutulumu 641
Dr. Mehmet Kaya

Hidrosefali, Beyin Ödemi ve Kafaiçi Basınç Değişiklikleri Sendromları 649
Dr. Talat Kırış

Hidrosefali 649
Dr. Altay Sencer, Dr. Talat Kırış

Beyin Ödemi 655
Dr. Ali Kafadar, Dr. Banu Tütüncüler

Psödotümör Serebri ve Kafaiçi Düşük Basınç Sendromu . .662
Dr. S. Çağatay Önal

Serebrovasküler Hastalıklar 669
Dr. Turgay Dalkara

İnme Epidemiyolojisi 669
Dr. Şerefnur Öztürk

İnme Risk Faktörleri 669
Dr. İpek Midi, Dr. Sevinç Aktan

Serebral Vasküler Anatomi 681
Dr. Sevin Balkan

Klinik Serebrovasküler Fizyoloji . . .685
Dr. Ufuk Can

İnme Patofizyolojisi 687
Dr. Müge Yemişci, Dr. Yasemin Gürsoy-Özdemir, Dr. Turgay Dalkara

İnme Sınıflandırması 692
Dr. Ethem Murat Arsava

Büyük Damarların Hastalıkları . . .695
Dr. Özcan Özdemir

Küçük Damar Hastalığı 701
Dr. Kürşad Kutluk

Nörovasküler Sendromlar 703
Dr. Rezzan Tuncay

Kardiyoembolik İnme 711
Dr. Ufuk Utku, Dr. Talip Asil

Hematolojik ve Nadir İnme Nedenleri 715
Dr. Bijen Nazlıel, Dr. Canan Togay Işıkay

Serebral Venöz Tromboz 723
Dr. Sara Zarko Bahar, Dr. Nilüfer Yeşilot Barlas

İnmede Görüntüleme 725
Dr. Işıl Saatci

Akut İskemik İnme Tedavisi 740
Dr. Ethem Murat Arsava, Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu, Dr. Turgay Dalkara

İskemik İnmede Medikal Proflaksi 747
Dr. Derya Uğurlu Uludüz, Dr. Birsen İnce

İskemik İnmeden Korunmada Cerrahi ve Endovasküler Cerrahi 752
Dr. Oğuzhan Çoban, Dr. Nilüfer Yeşilot Barlas

İntraserebral Kanamalar 756
Dr. Nazire Afşar

Subaraknoid Kanama 762
Dr. Tunçalp Özgen

Arterio Venöz Malformasyonlar . .765
Dr. Tunçalp Özgen

Global Serebral İskemi 766
Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu

Omuriliğin Vasküler Hastalıkları . .772
Dr. Sevin Balkan

Hareket Bozuklukları 797
Dr. Bülent Elibol

Hareket Bozukluklarına Giriş: Semiyoloji ve Tanımlar 797
Dr. Esen Saka Topçuoğlu, Dr. Bülent Elibol

Hareket Bozukluğu Hastalıklarının Sınıflandırılması 800
Dr. Haşmet A. Hanağası, Dr. Murat Emre

Hareket Bozukluklarında Ayırıcı Tanı ve Klinik Yaklaşım . . . 802
Dr. Bülent Elibol

Hareket Bozukluklarının Patofizyolojisi 808
Dr. Ayşe Bora Tokçaer

Hipokinetik Hareket Bozuklukları

Parkinson Hastalığı'nın Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri 814
Dr. Okan Doğu

Parkinson Hastalığı'nın Kliniği . . .817
Dr. Raif Çakmur

Multisistem Atrofi 828
Dr. Sibel Özekmekçi

Progresif Supranükleer Palsi 832
Dr. Dilek İnce Günal

Kortikobazal Dejenerasyon 834
Dr. Sibel Ertan

İlaca ve Toksinlere Bağlı Parkinsonizm 838
Dr. Önder Akyürekli

Vasküler Parkinsonizm 843
Dr. Mehmet Zarifoğlu

Normal Basınçlı Hidrosefali 844
Dr. Mehmet Zarifoğlu

Nadir Görülen Parkinsonizm Nedenleri 845
Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu

Hiperkinetik Hareket Bozuklukları

Tremorlar 850
Dr. Okan Doğu

Primer Distoniler 855
Dr. F. Nazlı Durmaz, Dr. M. Cenk Akbostancı

Sekonder Distoniler 863
Dr. Güneş Kızıltan, Dr. Cengiz Yalçınkaya

Distonilerde Tedavi Yaklaşımları . .870
Dr. Yaşar Kütükçü

Kore ve İlintili Hastalıklar 874
Dr. Hülya Apaydın

Myoklonus 877
Dr. Zafer Çolakoğlu

Tik Bozuklukları ve
Tourette Sendromu 880
Dr. Sevda Erer Özbek

Wilson Hastalığı 883
Dr. Feriha Özer

Tardif Sendromlar 886
Dr. Gül Yalçın Çakmaklı,
Dr. Esen Saka Topçuoğlu, Dr. Bülent Elibol

Edinsel Ataksiler 889
Dr. Şeyda Erdoğan, Dr. M. Cenk Akbostancı

Herediter Serebellar Ataksiler . . .892
Dr. Sehür Sibel Özkaynak, Dr. Bülent Elibol

Psikojen Hareket Bozuklukları . . . 900
Dr. Sibel Ertan, Dr. Sibel Özekmekçi

Paroksismal Diskineziler 905
Dr. Meltem Demirkıran

Periferik Sinir Kökenli
Hareket Bozuklukları 910
Dr. Jale Salman Yazıcı

Stiff Person Sendromu 912
Dr. Ayşe Bora Tokçaer

Demanslar ve Zihinsel İşlevlerin
Diğer Bozuklukları 935
Dr. Murat Emre, Dr. Hakan Gürvit,
Dr. Başar Bilgiç

Giriş ve Tarihçe 935
Dr. Oğuz Tanrıdağ

Demans Kavramı, Gelişimsel ve
Edinsel Zihinsel Bozukluklar 936
Dr. Hakan Gürvit, Dr. Başar Bilgiç

Demansların Genel Epidemiyolojisi,
Risk Faktörleri ve
Genetik Özellikleri 938
Dr. Ebru Mıhçı

Demansların Sınıflaması,
Etyoloji ve Patogenezi 945
Dr. Murat Emre

Demansın Semiyolojisi ve
Genel Klinik Özellikleri 947
Dr. Hakan Gürvit, Dr. Başar Bilgiç

Tanıya Genel Yaklaşım,
Yardımcı Tanı Yöntemleri ve
Biyobelirteçler 951
Dr. Haşmet A. Hanağası, Dr. Başar Bilgiç

Primer Dejeneratif Demanslar

Alzheimer Hastalığı 955
Dr. Murat Emre

Frontotemporal Demanslar 962
Dr. Hakan Gürvit

Diğer Fokal Dejeneratif
Atrofiler 972
Dr. Başar Bilgiç

Lewy Cisimciği ile
İlintili Demanslar 974
Dr. Haşmet A. Hanağası

Diğer Nadir
Dejeneratif Demanslar 982
Dr. Hüseyin A. Şahin

Vasküler Demans 984
Dr. Ayşe Bingöl

Enfeksiyonlara Bağlı Demanslar . .993
Dr. Neşe Tuncer

İmmünolojik Mekanizmalarla
Ortaya Çıkan Demanslar 997
Dr. Hüseyin A. Şahin, Dr. Erdem Tüzün

Bası, Basınç ve Fiziksel
Travmaya Bağlı Demanslar 1001
Dr. Demet Özbabalık

Diğer Sekonder
Demans Nedenleri 1004
Dr. Aynur Özge

Prion Hastalıkları 1006
Dr. Başar Bilgiç, Dr. Haşmet A. Hanağası

Özel Konstellasyonlar 1010
Dr. Başar Bilgiç, Dr. Murat Emre

Demans Dışı Zihinsel Bozukluklar

Akut Konfüzyonel Durum 1013
Dr. Esen Saka Topçuoğlu

Hafif Kognitif Bozukluk 1015
Dr. Mustafa Bakar

Geçici Global Amnezi 1021
Dr. Pervin İşeri

Psikiyatrik Hastalıklarda Bilişsel Bozukluklar 1023
Dr. Raşit Tükel

Epileptik Sendrom ve Hastalıklar 1035
Dr. Betül Baykan, Dr. Ayşen Z. Gökyiğit

Epilepsinin Tarihçesi, Epidemiyolojisi ve Prognozu 1035
Dr. S. Naz Yeni, Dr. İbrahim Bora

Epilepsi Nöbetlerinin Sınıflandırılması ve Semiyolojisi . .1039
Dr. Berrin Aktekin, Dr. Canan Aykut Bingöl

Etyopatojenik, Patofizyolojik ve Genetik Mekanizmalar 1043
Dr. Nerses Bebek, Dr. Mehmet Kaya

Klinik ve Laboratuvar Tanıya Yaklaşım ve Takip İlkeleri 1047
Dr. Zeki Gökçil, Dr. Nilgün Araç

Epilepsi Sendromlarının Sınıflandırılması, Sık Rastlanan Bazı Epilepsi Sendromları ve Refleks Epilepsiler 1052
Dr. Demet Kınay, Dr. Çiğdem Özkara

Status Epileptikus 1068
Dr. Betül Baykan, Dr. Barış Baklan

Epilepsinin Medikal Tedavisi 1073
Dr. Hacer Bozdemir, Dr. Ayşen Z. Gökyiğit

Epilepside Cerrahi Tedavi 1083
Dr. Candan Gürses, Dr. Erhan Bilir

Çocuklarda Epilepsi Tanı ve Tedavisinde Özellikler 1091
Dr. Özlem Çokar, Dr. Ayşın Dervent

Kadında ve Yaşlıda Epilepsiye Yaklaşım 1103
Dr. Dilek Ataklı, Dr. Ayşın Destînâ Yalçın

Multipl Skleroz ve Diğer Miyelin Hastalıkları 1111
Dr. Mefkûre Eraksoy

Multipl Skleroz 1112
Dr. Mefkûre Eraksoy, Dr. Serpil Bulut, Dr. Recep Alp

Diger İnflamatuar Demiyelinizan Hastalıklar 1136
Dr. Mefkûre Eraksoy

Kalıtsal Miyelin Bozuklukları (Dismiyelinizan Hastalıklar/ Lökodistrofiler 1140
Dr. Mefkûre Eraksoy

Merkez Sinir Sisteminin Diğer İnflamatuar, Granülomatöz ve Otoimmun Hastalıkları 1145
Dr. Gülşen Akman-Demir

Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar ve Santral Sinir Sisteminin Antikorla İlişkili Otoimmün Hastalıkları 1145
Dr. Erdem Tüzün

Diğer İnflamatuar, Otoimmun ve Granulamatöz MSS Hastalıkları 1151
Dr. Gülşen Akman-Demir, Dr. Murat Kürtüncü

Sinir Sistemi'nin Edinsel Nutrisyonel Metabolik, Endokrin Hastalıkları 1157
Dr. Münife Neyal

Glukoz-Lipid Metabolizması Bozuklukları

Hipoglisemi ve Hipergliseminin Akut Nörolojik Komplikasyonları 1157
Dr. Ali Kemal Erdemoğlu

Metabolik Sendromun Nörolojik Komplikasyonları 1160
Dr. Münife Neyal

Vitamin Alımı Bozuklukları 1161
Dr. Musa Öztürk

Eser Element Metabolizması Bozuklukları . . .1165
Dr. Nilda Turgut

Gastrointestinal Sistem Bozukluklarına Bağlı Nörolojİk Tutulum 1170
Dr. Münife Neyal

Sıvı Elektrolit İyon Denge Bozukluklarının Komplikasyonları 1171
Dr. Nilda Turgut

Organ Yetmezliklerinin Sinir Sistemine Etkileri 1176
Dr. Münife Neyal

Merkez Sinir Sistemi'nin Edinsel Endokrin Hastalıkları

Hipofiz Bezinin Hastalıkları 1177
Dr. Münife Neyal

Adrenal Bez Hastalıkları 1180
Dr. Münife Neyal

Cinsiyet Hormonları Bozuklukları 1181
Dr. Münife Neyal

Tiroid Hastalıklarının Nörolojik Komplikasyonları 1182
Dr. İsmet Melek, Dr. Taşkın Duman

Paratiroid Hastalıklarının Nörolojik Komplikasyonları 1184
Dr. İsmet Melek, Dr. Taşkın Duman

Doğumsal Metabolizma Hastalıkları 1191
Dr. Mübeccel Demirkol

Doğumsal Metabolizma Hastalıklarının Sınıflaması 1191
Dr. Mübeccel Demirkol

Metabolik Hastaya Yaklaşım . . .1196
Dr. Işıl Özer

Nörometabolik Hastalıklar 1208
Dr. Gülden Gökçay

Metabolik Miyopatiler 1232
Dr. Gülden Gökçay

Metabolik Hastalığa Özgün Laboratuvar Değerlendirmeleri 1242
Dr. Tolunay Baykal

Merkez Sinir Sisteminin İnfeksiyonları 1247
Dr. Gülşen Akman-Demir

Merkez Sinir Sisteminin Neoplastik Hastalıkları 1263
Dr. Gökhan Erkol

Merkez Sinir Sisteminin İntoksikasyonları ve Çevresel Faktörlere Bağlı Hastalıkları 1291
Dr. Hayrunnisa Bolay

Elektromanyetik Kirlilik ve Biyolojik Etkileri 1291
Dr. Nesrin Seyhan

Önemli Çevresel Kirleticiler ve Atmosferik Hava Koşulları 1296
Dr. Cemal Saydam, Dr. Gülen Güllü

Fiziksel Koşulların Sinir Sistemi Üzerine Etkileri 1301
Dr. Serap Erdoğan Taycan, Dr. Hayrunnisa Bolay

Çevresel Toksinler 1307
Dr. M. Barış Baslo

Sinir Sisteminin İyatrojenik, Medikal ve Girişimsel Müdahalelere Bağlı Bozuklukları 1311
Dr. Aynur Özge

Alkol, Diğer Madde İntoksikasyonları ve Bağımlılığı 1315
Dr. Duygu Kaya, Dr. Selçuk Candansayar

Beslenme Şekli ile Nörodejenerasyon İlişkisi 1327
Dr. Görsev Yener

Kraniyoserebral ve Spinal Travmalar 1335
Dr. M. Necmettin Pamir

Kafa Travmaları 1335
Dr. M. Necmettin Pamir

Kafa Travmasının Epidemiyolojisi 1337
Dr. Mehmet Hacıhanefioğlu

Ön Tanı ve Erken Tedavi 1337
Dr. Müfit Kalelioğlu

Tanı Yöntemleri 1339
Dr. M. İmre Usseli

Ağır Kafa Travmasında Genel Tedavi Prensipleri 1342
Dr. Koray Özduman

Künt Kafa Travması 1344
Dr. İlhan Elmacı

Kafatası Kırıkları ve Kafanın Açık Yaralanmaları 1348
Dr. M. İmre Usseli

BOS Fistülleri 1351
Dr. Koray Özduman

Delici Kafa Yaralanmaları 1352
Dr. İlhan Elmacı, Dr. Gökalp Silav

Travmatik Hematomlar 1353
Dr. M. Necmettin Pamir, Dr. Koray Özduman

Kafa Travmasının Geç Komplikasyonları 1354
Dr. M. Necmettin Pamir, Dr. Koray Özduman

Çocukluk Çağı Kafa Travmaları . .1355
Dr. M. Memet Özek, Dr. Kamran Urgun

Spinal Travmalar

Omurilik Travmalarının Patofizyolojisi 1358
Dr. Deniz Konya

Omurilik Travmalarına Genel Yaklaşım ve Tedavi 1359
Dr. Deniz Konya, Dr. M. Şakir Ekşi

Üst Servikal Travmalar 1361
Dr. Serdar Özgen, Dr. Behram Kaya

Alt Servikal Travmalar 1365
Dr. Deniz Konya, Dr. Ulaş Yener

Torakolomber Travmalar 1368
Dr. İlhan Elmacı, Dr. Gökalp Silav

Sakral Kırıklar 1370
Dr. Behram Kaya, Dr. Serdar Özgen

Merkez Sinir Sisteminin Gelişimsel Anomalileri ve Hastalıkları 1375
Dr. Zuhal Yapıcı

Özel Hastalık Grupları 1405
Dr. Piraye Oflazer

Mitokondriyal Solunum Ziniciri Hastalıkları 1405
Dr. Gülden Gökçay

Nörolojik Kanalopatiler 1415
Samer M. Zuberi
Çevirenler: Dr. Pınar Tektürk, Dr. Zuhal Yapıcı

İzole Otonom Sinir Sistemi Hastalıkları 1422
Dr. Ümit Hıdır Ulaş, Dr. Oğuzhan Öz

Kısım 6

Nöroloji Bağlamında Psikiyatrik Hastalıklar 1433
Dr. Işın Baral Kulaksızoğlu

Psikiyatrik Değerlendirme ve Ruhsal Durum Muayenesi 1433
Dr. Aysun K. Tihan, Dr. Işın Baral Kulaksızoğlu

Sık Görülen Psikiyatrik Bozukluklar 1439
Dr. Erhan Ertekin, Dr. Işın Baral Kulaksızoğlu

Nörolojik Hastalıkların Psikiyatrik Yansımaları 1450
Dr. Eylem Cankurtaran, Dr. Işın Baral Kulaksızoğlu

Çocsuk Psikiyatrisi ve Çocuklarda Görülen Nörogelişimsel Bozukluklar

Çocuk Psikiyatrisinde Başlıca Klinik Sendromlar 1461
Dr. Emine Zinnur Kılıç

Çocuklarda Görülen Davranışsal Bozuklukların Nörobiyolojisi 1469
Dr. Barış Korkmaz

Çocuk ve Ergenlerde Görülen Başlıca Organik Mental Bozukluklar 1471
Dr. Barış Korkmaz

Kısım 7

Sistemik Hastalıkların Nörolojik Yansımaları 1475
Dr. Ahmet Gül, Dr. Sara Zarko Bahar

Sistemik İnflamasyon ve Sinir Sistemine Yansımaları 1475
Dr. Ahmet Gül

Sinir Sisteminin Paraneoplastik Sendromları 1477
Dr. S. Hümayun Gültekin

Merkez Sinir Sisteminin Aşılamaya Bağlı Komplikasyonları 1481
Dr. Gülbin Gökçay

Sistemik Metabolik/Endokrin Hastalıkların Sinir Sistemine Yansımaları 1483
Dr. Neşe Çolak

Gastroenterolojik ve Hepatolojik Hastalıkların Sinir Sistemine Yansımaları 1486
Dr. Bülent Baran, Dr. Filiz Akyüz

Böbrek Yetersizliğinin Sinir Sistemine Yansımaları 1488
Dr. Tevfik Ecder

Sistemik İyon Dengesi Bozukluklarının Sinir Sistemine Yansımaları 1492
Dr. Tevfik Ecder

Hematolojik Hastalıkların Nörolojik Yansımaları 1497
Dr. Reyhan Küçükkaya

Kısım 8

Özel Grupların Nörolojisi 1507

1. Çocuk Nörolojisi'nde Temel Yaklaşımlar: Gelişimsel Gecikme ve Gerileme 1507
Dr. Zuhal Yapıcı

2. Yaşlılık Nörolojisi 1517
Dr. Mehmet Akif Karan, Dr. Servet Arıoğul

Yaşlanma ve Yaşlı 1517
Dr. Mehmet Akif Karan

Yaşlılıkta Ortaya Çıkan Fizyolojik Değişiklikler 1526
Dr. Servet Arıoğul

Yaşlılarda Sık Rastlanılan Sorunlar ve Sendromlar 1530
Dr. Tanju Beğer, Dr. Alper Döventaş

Yaşlıda İlaç Metabolizmasında Ortaya Çıkan Değişlikler ve Tedavi Yaklaşımları 1537
Dr. Teslime Atlı

3. Gebelikte Nörolojik Hastalıklar 1547
Dr. Lemi İbrahimoğlu, Dr. İbrahim Kalelioğlu

Kısım 9

Nörolojik Hastalıklarda Rehabilitasyon 1567
Dr. Aydan Oral

Nöral Plastisite ve Rehabilitasyondaki Rolü 1567
Dr. Aslı Demirtaş-Tatlıdede

Rehabilitasyonun Nörolojik Hastalıkların Tedavisindeki Yeri . . .1571
Dr. Aydan Oral

Sık Görülen Bazı Nörolojik Hastalıklarda Rehabilitasyon Yaklaşımlar

İnme Rehabilitasyonu 1574
Dr. Ayşe Yalıman

Serebral Palsi Rehabilitasyonu . . .1578
Dr. Resa Aydın

Parkinson Hastalığında Rehabilitasyon 1583
Dr. Ayşe Yalıman

İndeks 1589

GİRİŞ

Dr. Murat Emre

Bilim bir bütün olarak başlayıp geliştikten sonra giderek bölünmeye, alt-disiplin ve dallara ayrılmaya başlasa da gerek rasyonel düşünce sistematiğinde gerekse de bilimin alt-disiplinlerindeki gelişmeler karşılıklı olarak birbirlerini etkilemeyi sürdürmüşlerdir. Genel olarak tıp ve özel olarak da nörolojik bilimler bu sürecin dışında kalmamıştır. Bilimsel yaklaşım ve yöntemlerde, diğer bilim dallarında ve özellikle teknolojideki gelişmeler klinik nöroloji alanına da bire bir yansımış, bu yansıma klinik nörolojinin algılanış ve uygulama şeklinde değişim ve gelişmelerle sonuçlanmıştır. Bunlar; hastalık kavramı ve sınıflamaları, teşhis ve tedavi süreçleri ve bilimsel araştırma yöntemlerindeki yansımalar olarak özetlenebilir.

Hastalık kavramı ve sınıflamalarındaki değişim, hastalıkların oluş mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla önemli bir devinim geçirmiştir. Semptomatik ve sendromik tanımlamalar günlük pratikte hala geçerliliklerini ve yararlarını korumakla birlikte hastalıkların tanımlaması ve sınıflaması giderek mekanistik, hatta moleküler temellere oturmaktadır. Moleküler biyoloji, hücre biyolojisi ve genetik bilimindeki gelişmeler sonucu hastalıklar artık moleküler mekanizmalarına, mikro-patolojilerine göre sınıflanmaya başlanmıştır. Bu çerçevede, örneğin anormal yapıdaki proteinlerin birikmesiyle karakterize dejeneratif hastalıklar hakim klinik tablo yanında biriken proteinin tipine göre "taupatiler", "sinnükleopatiler"; anormal iyon kanalı işlevleriyle karakterize olanlar "iyon kanalı bozuklukları veya kanalopatiler"; belli tip bir genetik kodlama hatasını içerenler "trinükleotid tekrar hastalıkları" gibi moleküler mekanizmalarla tanımlanmaya başlanmışlardır. Günlük klinik pratikte bu sınıflama ve kavramlar sendromik sınıflamalara göre daha az yararlı olsalar da hem olası ortak tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, hem de etyopatogenezin anlaşılması ve sebebe yönelik mekanistik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından önemlidirler.

Teknolojideki baş döndürücü gelişmelerden tanı yöntemleri de nasibini almışlardır. Klinik nörolojinin kurulma aşamasında tanı için iyi bir gözlem, bilgi birikimi temelinde analitik-asosiyatif bir yaklaşım ve refleks çekicinden başka olanakları olmayan nörologlar gelişmiş yapısal ve işlevsel görüntüleme teknikleri, elektrofizyolojik ve monitörizasyon yöntemleri, yüzlerce ayrıntılı biyokimyasal laboratuvar incelemeleri ve genetik analiz tekniklerinin kullanımlarına sunulmasıyla adeta şımartılmışlardır. Bu gelişmelerin getirdiği abartılı iyimserlik ile (ve biraz da naifçe) gelecekte hastalık teşhislerinin fazlaca insan becerisine ihtiyaç duymadan, görüntüleme-laboratuvar yöntemleri ve bilgisayar analizleriyle konulup tedavi algoritmalarının da bu yolla seçileceği dahi öngörülmüştür. Bilgisayarlar ve teknoloji bilgiye ulaşmayı, belirti ve bulgular arasında bir bağlantı kurmayı mekanik bir çerçevede kolaylaştırsalar dahi, 'sense clinique', yani görerek-duyarak-hissederek bulgu ve belirtilerin saptanması, bunların her hekimin kendisine has bilgi birikimi, deneyimi ve klinik yaklaşımı çerçevesinde ele alınması teknolojiyi aşar ve aşacaktır. Bu yüzden de tüm teknolojik gelişmelere karşın iyi bir anamnez, dikkatli bir gözlem, ayrıntılı bir muayene ve bilimsel düşünme sistematiğinin ödünsüz bir şekilde uygulanması nörolojik yaklaşımda halen vazgeçilmezliğini korumaktadır.

Klinik nöroloji pratiği, rasyonel temele oturtulmuş bir ardışık süreçler silsilesine indirgenebilir. Nörolojik muayene ve hasta analizi, Mumenthaler (1983) tarafından özetlendiği gibi, temel olarak 6 tane "**Ne**" ile başlayan soruya cevap bulmaya çalışır: 1) **Ne olmuş**? Bu sorunun cevabı *anamnezle* elde edilir ve nörolojik muayenenin en önemli parçasını oluşturur. Anamnezin nörolojik hastalıklardaki önemini vurgulamak için, biraz da abartılı olarak "kör bir Nöroloğ'un, sağır bir Nörolog'dan daha iyi olduğu" söylenir. Şikayetlerin ne zaman, nasıl, hangi hızla ve hangi belirtilerle başladığı, hangi belirtilerin eklendiği, şikayetlerin seyri ve seyir hızı, özgeçmiş ve soygeçmiş doğru teşhis için en önemli unsurlardır. **2) Ne buluyorum**? Nörolojik muayenede saptanan bulgulardan oluşur. Bulguları edinirken çok detaycı olup göze çarpan tüm özelikleri ve ayrıntıları not etmek, bu bulguları yorumlarken ise daha liberal olup bulgulardan tutarlı bir tablo çıkarmaya çalışmak öğütlenir. Belirti ve bulgular topluluğunun bir klinik sendrom olarak tarif edildiği bu safhaya *Sendromik tanı* safhası da denebilir. **3) Nerede**? Nörolojik düşünce sistematiği ve nörolojik tanının tıbbın diğer branşlarından belki de en çok ayrışma gösterdiği basamağı oluşturur. Bunun sebebi sinir sisteminin belli

bir sistematik ve hiyerarşi içinde çalışması, hastalandığında da bu hiyerarşiye uygun şekilde bozulmasıdır. Lezyon ya da tutulumun lokalizasyonunun yapıldığı bu safha *Topoğrafik Tanı* safhası olarak adlandırılır. **4) Ne sebep olmuş**? Bu safha *Etyolojik tanı* safhasını oluşturur. Bu aşamada sinir sistemini etkileyebilecek tüm olası etyolojiler gözden geçirilir; şikayetlerin başlangıç şekli, hızı, seyri, tutulan bölge dikkate alınarak etyoloji bir ya da birkaç olasılığa indirgenmeye çalışılır. Olası etyolojiler arasında ayırıcı tanıyı yapmak üzere yardımcı muayene yöntemleri bu safhada devreye girerler. **5) Ne olacak?** Hastayı belki de en fazla ilgilendiren bu safha nörolojik tablonun *Prognoz*'unu belirleme safhasıdır. Prognoz belirlenen etyoloji, tutulumun yeri ve ağırlığı, geçmiş deneyimler ve bilgi birikimleri çerçevesinde belirlenir. Prognoz'un hastaya ve yakınlarına uygun ve anlaşılır bir dille anlatılması çok önemlidir; yapılmaması halinde hastanın başka arayışlara girmesi ve tekrarlanan nörolojik konsültasyonlar kaçınılmaz olur. **6) Ne yapacağım?** Tedavinin belirlendiği bu safha altta yatan neden, tutulumun ağırlığı, tedavi hedefleri, eldeki olanaklar ve beklentiler çerçevesinde düzenlenir. Özellikle nörolojik hastalıklarda "iyileştirici" yaklaşımlar yanında "hayat kalitesini arttırıcı" önlemlerin de ihmal edilmemesi, fizik tedavi ve rehabilitasyon, genel ve hastaya özel günlük yaşamla ilgili tedbirlerin aktif olarak düşünülmesi ve önerilmesi gerekir.

Nöroloji'nin 19. yüzyıldan itibaren ayrı bir disiplin olarak yerleşmesi sonrası, sinir sisteminin hiyerarşik organizasyonunun sağladığı, tutulumun lokalizasyonundaki prezisyona karşın, nörolojik hastalıklarda tedavi olanaklarının azlığı kritize (hatta bazen karikatürize!) edilmiş, bu da nörolojinin algılanmasında neredeyse bir "terapötik nihilizm"in doğmasına neden olmuştur. Nörofarmakoloji'nin gelişmesi; özellikle de nörotransmitter ve mono-amin farmakolojisinin, reseptör-iyon kanalları kavramlarının ve işlevlerinin daha iyi anlaşılmasıyla bu durum hızla değişmiş, bir çok nörolojik semptom ve hastalık giderek daha etkin bir şekilde tedavi edilmeye başlanmıştır. Ampirik tedavi yöntemleri yerlerini etkinlikleri bilimsel yöntemlerle kanıtlanmış tedavi yöntemlerine bırakmış, bu da "kanıta dayalı tıp" kavramının doğmasına ve tedavide temel ilke haline gelmesini sağlamıştır. Penisilin'in enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde sağladığı devrim, ilk anti-epileptik tedavi olan difenilhidantoin'in kullanımıyla Nöroloji'de başlamış, ilk rasyonel nörotransmitter yerine-koyma tedavisi olan levodopa'nın, mono-amin geri-alımını ve modulasyonunu değiştiren maddelerin, migren profilaksi ve tedavisinde özgün ilaçların, bağışıklık sistemi modülatörlerinin, Alzheimer hastalığı tedavisinde biyokimyasal kayıplara yönelik mekanistik temeldeki tedavilerin geliştirilmesi ile devam etmiş, bunları giderek daha seçici düzeyde dizayn edilmeye çalışılan diğer tedavi yöntemleri izlemiştir. Epidemiyolojik çalışmaların yöntem, kapsam, analiz ve yorumlamalarındaki gelişmelerle nörolojik koruyucu tedavi de giderek daha yaygın ve güçlü şekilde gündeme gelmeye başlamıştır.

Gerçek anlamda bilimin Galile ile başladığı söylenir. Galile özet olarak "İspat etmek istiyorsan ölç" demiştir. Bu basit kural bilimsel metodolojide gerçek bir dönüşüm sağlamıştır. Ampirik gözlem ve "deneyimsel" tıbba dayalı deskriptif yaklaşımlar hızla yerini ölçmeye, dolayısıyla "deneysel" tıbba dayalı analitik yöntemlere, sebep-sonuç ilişkilerinin tekrarlanan kontrollü deneylerle gösterilerek 'tüme varım' ve 'tümden gelim' kurallarıyla sonuçların çıkarıldığı rasyonel bilimsel yönteme bırakmıştır. 'Kanıta dayalı tıp' kavramı uygulanan tüm teşhis ve tedavi yöntemlerinin geçerlilik, etkinlik ve güvenilirliklerinin şüpheye yer bırakmadan gösterilmiş olmalarını öngörür. Bu öngörünün ana şartı da bilimsel deneysel yöntemin ödünsüz olarak kullanılması, yaratıcılığa gem vurmazken şüphecilikten ve kritik düşünceden vazgeçilmemesidir. Tüm araştırmalar sağlıklı bir merak, iyi bir gözlem ve doğru bir soruyla başlar. Dikkatli, önyargısız, araştırılmakta olan dışındaki tüm değişkenleri minumuma indiren deney düzeneklerinin kurulması, gözlenen sonuçların şansa bağlı olma olasılığının ise tekrarlanan deneylerle dışlanması gerekir. Biyolojik bilimlerde, dolayısıyla insanlarda yapılan deneyler hem dış şartların sürekli değişkenliği, hem de her bireyin reaksiyonunun diğerlerinden farklı olması dolayısıyla 'şans eseri' oluşan etkilere ve böylelikle yalancı pozitif ya da yalancı negatif sonuçların ortaya çıkma olasılığına özellikle açıktır. Değişkenlik ve şansa bağlı etkileri en aza indirgemek için geniş hasta popülasyonlarının incelenmesi ve hastaların kıyaslanan gruplara randomizasyon yöntemiyle rastgele dağıtılması; gözlemciye ait önyargı ve beklentileri en aza indirgemek için de çift-körlü ve plasebo kontrollü çalışmaların kullanılması klinik araştırmalarda standart hale gelmiştir. Bu kural yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde özellikle geçerlidir.

Hekimliğin üç ayrı boyuttan oluştuğu söylenebilir: "bilimsel" boyut, "zanaatsal" boyut ve "sanatsal" boyut. Bilimsel boyut tıbbi bilgilerin dinleyerek, okuyarak, görerek öğrenilmesiyle kazanılır, sürekli olarak gözden geçirilmesi ve güncellenmesi gerekir. "Zanaat" boyutunu tıbbın pratiği oluşturur, prensip olarak usta-çırak ilişkisi ile öğrenilir, edinilen bilgi ve deneyimlerin pratiğe uygulandığı, görece daha mekanik bir boyut olarak düşünülebilir. "Sanat" boyutu ise tıbbı ve hekimliği insanla ilgilenen diğer alanlardan ayıran ana boyuttur. Edinilmesi ve uygulanması en zor olan bu boyut belki bir zorunluluk değildir, ancak bir hekimin diğerlerinden farklılığını ve ayrıcalığını genelde bu boyut kazandırır. Sanat boyutu tıbbi beceriler kadar insana yaklaşım, insan sevgisi, empati, sezi, öngörü, içgüdü gibi özellikleri, kişinin hayat yaklaşımını, kültürünü, tüm yaşam birikimini ve tıbbın felsefesini içerir. Nörolojik hastalıkların sıklıkla kompleks olabilen tanısal süreci, tedavideki "tam iyileşme sağlayan" yöntemlerin kısıtlılığı bu alanı seçen hekimle-

rin her üç boyutu da kazanmasını ve uygulamasını, diğer meslekdaşlarına kıyasla daha da fazla bir gereklilik haline getirir.

İnsan aklının ve teknolojinin öngörülemeyen ve ilerisi için öngörülemeyecek ölçüdeki gelişmeleriyle Klinik Nöroloji kavramsal, tanısal, tedavi ve araştırma boyutlarında kuruluş aşamalarında hayal bile edilemeyecek düzeylere ve güce ulaşmıştır. Ancak "büyük güç büyük sorumluluk gerektirir" derler. Başlangıçta kısıtlı şartlardan dolayı daha geri planda olan bir başka boyut hem klinik pratik uygulamalarda hem de araştırma alanlarının, yöntemlerinin seçilmesi ve planlanmasında artık güçlü şekilde ortaya çıkmaktadır. Bu da hekim ve araştırmacının etik boyutta hem tek tek hastalara hem de topluma karşı olan sorumluluklarıdır. Hekimin aklını egosunun hizmetine sunmak yerine egosunu aklının hizmetine sunmasıyla bu boyutun hakkıyla karşılanabileceğini ve diğer boyutlara entegre edilebileceğini düşünüyorum. Araştırır ve sorgularken Galile'nin 'Gerçekten korkulmaz', uygularken de Hippokrat'ın 'Önce zarar vermemek' prensiplerinin hepimize yol gösterici olmasını diliyorum.

KISIM 1
NÖROLOJİ'DE TEMEL YAKLAŞIMLAR

Dr. M. Edip Gürol, Dr. Sara Zarko Bahar

*"Mastery of the neurologic examination provides a giant step in achieving the clinical competence that fosters the maximum reward for you and the maximum benefit for your patients throughout your career."**

William E. DeMyer; Preface to the fifth edition in the "Technique of the Neurologic Examination"

Yukarıdaki satırlar DeMyer'in beşinci baskısı yapılan nörolojik muayene kitabının önsözünde yer alıyor. Bu konuda yazılmış birçok kitaba bakıldığında yazarların bir yandan hızla gelişen yüksek teknolojinin nörolojik bilimlere olan katkısını ön plana çıkartırken uygulamada; nörolojik değerlendirme, tanı amaçlı incelemeleri planlanma ve gerçekleştirmede her zaman bilgiye dayalı, sistematik ve akılcı bir yaklaşımın önemini vurguladığı görülür. Gerçekten de nörolojik düşünce tarzını kavrayıp, uygulamada tutarlı bir davranış geliştirebilmek sadece bilgiye dayalı,sistematik ve akılcı bir yaklaşımla mümkündür.

Sinir sistemine eski çağlardan başlayarak duyulan ilgi ve merak sistemin anatomi, patoloji ve fizyolojisine ait birçok temel bilginin açığa çıkmasına yardımcı olmuştur. Sinir sisteminin muayene edilerek klinik yönde karar verilmesini öneren ilk kayıtlar İÖ 30.yy da yani günümüzden 5000 yıl öncesine ait olduğu hesaplanan Mısır papirüslerinde yer almaktadır. Oysa klinisyenler günümüzdeki sinir sisteminin muayenesi ile bundan elde edilen bilgilere ancak 1850 ve 1914 yılları arasındaki yapılan çalışmalar sonrasında ulaşabilmiştir.

Nörolojik Düşünme Tarzı

Sinir sistemine ait yakınmaları olan bir hastayı değerlendirmenin en iyi yöntemi hastanın dikkatli bir şekilde dinlemesi ardından sistemli bir nörolojik muayenenin eksiksiz bir şekilde yapılması ve de tüm bilgilerin anlaşılır şekilde kaydedilmesi ile mümkündür.

Sinir sistemi hastalıklarında da diğer tüm hastalıklardaki tıbbi kurallar geçerli olmakla birlikte bu disiplini meslek olarak seçenler nörolojik yaklaşımın birçok yönü ile diğer tıp dallarından ayrıldığını iyi bilirler. Bu durum öyle bir temel fark yaratır ki kendimizi diğer alanlarda çalışan meslekdaşlarımıza bile ifade etmekte zorlanabiliriz. Örneğin yüzeyel duyunun nasıl iletildiğini ve basit anatomik özelliklerini hatırlayamayan bir hekim için perianal bölgede uyuşukluktan yakınan bir hastada niye servikal bölgede bası araştırıldığını kavramak oldukça zor olabilir. Kalp damar veya periferik damar hastalıkları alanında yakın işbirliği yaptığımız tecrübeli meslekdaşlarımız bile beyini besleyen damarlara girişim konusundaki kaygılarımızı basitçe "nörolog kişilik yapısı" olarak yorumlayabilir.Bu durumda yapılması gereken nörolog kişiliğimizle bu yoruma gülüp geçmek olmalıdır.

Hastayı dinlemekten başlayacak olursak nörölojik sorunları olan bir hasta ile konuşmanın tıbbın diğer alanlarından ne kadar farklı ve bilgi verici özellikler taşıdığını görürüz. Baş dönmesi ve dengesizlik yakınmaları olan bir hastayı ele alalım. Hasta konuşmasının da bozulduğunu söylüyorsa yakınmalarının periferik vestibüler sistemden kaynaklanmadığı kolayca anlaşılabilir. Bu hastada dönme ve dengesizlik hissine eşlik eden konuşma bozukluğu bize yakınmanın merkez sinir sisteminden ve başlıca infratentoryel bölgedeki anatomik yapılardan kaynaklandığını düşündürür. Demek ki yakınmanın kendisi bizi erken ve kaba bir anatomik lokalizasyona götürebilir. Hastayı dinledik ve tek şikayetinin bu olduğunu öğrendik.Sıra nörolojik muayeneye geldiğinde konuşması bir sarhoşun konuşmasını andıran hastanın dengesini koruyamayıp ayakta durmakta güçlük çektiğini, yürümek istediğinde ise sağa sola yıkılma eğiliminde olduğunu tesbit ettik. Hastayı dinlerken sinir sisteminde rostrokaudal planda yaptığımız lezyon lokalizasyonunu bu kez biraz daha ayrıntılı olarak aksiyal planda serebellar vermise yerleştirebiliriz. Öykü ve muayene sonunda hastanın belirti ve bulguları iyi lokalize edilebilirse ilk adım doğru atılmış olur. Çünkü hastadan elde edilen bilgi ve de muayene bulguları doğru ise sinir sisteminin

* *Nörolojik muayeneye hakim olmak meslekî yaşamınız boyunca sizin için en büyük ödül, hastalarınıza ise en üst düzeyde yarar sağlamanıza yardımcı olacak klinik beceriye ulaşmadaki dev adımdır.*

hangi bölgesinin araştırılması gerektiği konusunda doğru karar vermiş oluruz. Ardından söz konusu anatomik bölgeyi hangi yöntem ile araştırmalı sorusu ve kaygısı başlar. Seçilecek yöntem en doğru bilgiyi veren ve hastayı sıkıntıya sokmadan gerçekleştirilebilecek bir yöntem olmalıdır. Bu aşamada tekrar öyküden inceleme planlamasına kadar olan tüm basamakları bir kez daha gözden geçirip harekete geçebiliriz. Bu hasta örneğinde tanıya gitmekte yararlandığımız yol belirti ve bulgudan hareketle yaptığımız ***anatomik*** lokalizasyondur. Aynı hastada mevcut bilgilerle bize sinir sistemini etkileyen patolojik sürecin tek başına serebellar sistemi tuttuğu yorumunu da yaparak ilerleyebiliriz. Hastalık bulguları bir ***sendrom*** çerçevesinde ele alınacak olursa araştırmaya aynı bölgeden başlamak bu hasta için yanlış olmayacaktır.Mevcut veriler hastalığın sinir sisteminin hangi bölgesinin etkilediğini büyük oranda ortaya koysa da nasıl bir hastalık ile karşı karşıya olduğumuz konusunda yardımcı olmaz. Bunun için başa dönüp yakınmaların ***ne zaman, nasıl*** başladığı ve hekime başvurana kadar nasıl seyrettiğini öğrenmek gerekir. Bu durumda akut başlangıçlı vasküler olaylar ile subakut veya kronik şekilde ilerleyen patolojik süreçler ayırıcı tanı ve inceleme şemasını belirleyecektir. Bu özelliklerden biri belki de hastalığın etyolojisini doğrudan açıklayan bir ipucu sağlayacaktır. Planlama aşamasında akla gelen tüm ayırıcı tanı karakterlerini her zaman hastanın ***yaşı*** ve ***cinsiyeti*** ile birlikte değerlendirmek gerekir. Hekimin işini bazen de ***aile öyküsü*** kolaylaştırır. Aynı hasta ile devam edilecek olursa ; yakınmalar son birkaç aydır yavaş bir şekilde ilerliyorsa, hasta 6. dekad içinde bir kadın ise ve de öyküsünde meme kanseri varsa bu durumda nadir görülmekle birlikte ayırıcı tanı listesine bir paraneoplastik sendrom olasılığı girecektir. Belirtiler birkaç yıldanberi oldukça yavaş ilerliyorsa, hasta ikinci dekad içinde bir kadınsa ve ailede genç yaşta başlayan benzer yakınmaları olan hastalar varsa bu durumda serebellar sistemi tutan ailevi hastalık ihtimali ön plana çıkmış olur. Örnekleri hasta erkek ve 6.veya 7. dekad içinde ise gibi, buna hastalığın birbirinden farklı başlangıç ve zaman içindeki özelliklerini içeren senaryolar oluşturarak arttırmak böylelikle farklı etyolojik süreçler sonucunda gelişen sinir sistemi hastalıklarına ait birbirinden farklı ayırıcı tanı listeleri ve inceleme şemaları oluşturmak mümkündür.

Basit bilgilerden yola çıkılarak bilgi ve tecrübe ile olgunlaşan bu davranış nörolojik hastaya yaklaşımın esasını oluşturur. Nörolojiye yeni başlayanların enerjilerini herhangi bir hastalığa ait ayrıntılı bilgileri öğrenmeye harcamak yerine önce sık görülen nörolojik sendromların özellik ve ayırıcı tanılarını iyi öğrenip kavramak için çaba göstermeleri gerekir.

Hastaya Genel Yaklaşım

Hasta sabırla dinlenmeli ve anlamaya çalışmalıdır !

Hasta ile ilk karşılaşma çok önemlidir. Hasta genellikle hekimin kendisini dinleyip sorunlarına çare bulup bulamayacağı kaygı ve telaşı içindedir. Birçok kez hastanın kendisi veya durumu daha iyi ve kısa yoldan özetliyebileceğini düşünen yakınları, varsa daha önceki muayeneler ve yorumlara ait bilgileri karmaşık şekilde aktarmaya çalışır. Bu durumda bazen geçerli olan yol hekimin ilk telaş anının yatışmasına imkan verebilecek makul bir süre müdahale etmeden dinlemesidir. Bu arada karışıklık ve aceleye gerek olmadığı konusunda hasta ve yakınlarını ikna edip tercihan ilk olarak hastayı dinleme yoluna gidilmelidir. Hasta sosyo-kültürel bakımdan veya mevcut nörolojik sorunları nedeniyle yakınmalarını aktaramayacak durumda olsa bile bu yaklaşım hastanın genel davranış,konuşma,anlama ve işbirliğine yatkınlığı ile ruh hali konusunda hekime çok bilgi vermiş olur. Bu ön değerlendirme sonrasında hekim öyküyü alırken nasıl bir yol izleyeceğini daha iyi belirleyebilir.

Anamnez

Hekim hastanın yakınmalarını dinlerken kullanılan sözcüklerin semiyolojik karşılıklarının tam olarak ne olabileceğini düşünmek durumundadır.Hasta kolundaki kuvvetsizliği başlangıçta" uyuşma,ağrı,ağırlık " gibi kelimelerle ifade edebilir. Duyusal yakınmaları olan bir hasta ise bu sorununu hekime güç kaybı olduğunu düşündüren sözcüklerle aktarabilir. Baş dönmesinden yakınan bir hasta aslında birçok kez gerçek dönme hissinden çok başındaki ağırlık hissi veya dengesizliği olduğunu söylemeye çalışıyordur. Bu durumda hekim kısa açıklamalar ve örneklerle yakınmanın nörolojik semiyolojik karşılığını olabildiğince netleştirebilmelidir.

Yakınmanın başlangıç şekli ve zamanı iyi değerlendirilmelidir. Hasta ve yakınlarının belirtilerin birdenbire ortaya çıktığı tarzındaki anlatım birçok kez akut başlangıçlı nörölojik kavramlarla (subaraknoid kanama,inme gibi) örtüşmez. Bu anlatım bazen bulguların yakın çevresi tarafından fark edilir duruma geldiği dönemi veya hastanın mevcut sorunu ile bazı işlevleri yerine getiremediği dönemi ifade edebilir. Aslında bazen söylemek istenen tamamen sağlıklı olduğu bilinen kişinin görülür bir neden yokken hasta bir birey haline gelmesidir. Hekim hastalık sürecinin başlangıç zamanını saniyelerden yıllara varan birimlere yerleştirebilecek tarzda aydınlatıcı sorular ve örneklerle orta koyabilmelidir. Tekerlekli iskemlede getirilen hastada geriye giderek hangi işlevleri hangi zaman diliminde kaybettiğini anlamak için "En son ne zaman tek başına ayağa kalkabildi?" veya "Ne zamandır bastonla yürüyemiyor?" gibi sorular sormak gerekebilir. Hastanın birden fazla yakınması varsa "örneğin; yürüme güçlüğü, uyuşma, idrar kaçırma gibi" her birinin ortaya çıkma zamanı benzer sorularla netleştirilmelidir. Hastalık süreci hakkında bilgi veren diğer bir özellik de yakınmaların durağan, artan, azalan veya iyileşme, kötüleşme dönemleri tarzında mı seyrediyor olmasıdır.

Hastanın yakınmasına yol açan belirtilerin iyi anlaşılması ve başlangıç şekli ile seyri tecrübeli bir hekime anatomik lokalizasyon ve hastalığın etyopatogenezi hak-

kında çok bilgi verir. Birçok kez de muayene ve tetkiklerle desteklenebilecek yerinde bir ön tanı yapmasını sağlar. Nörölojik hastalıklarda tanıya bazen sadece öyküden elde edilen bilgilerle ulaşılır. Migren ve epilepsi nöbeti bu bağlamda ilk akla gelen örneklerdir.

Sinir sisteminde aynı yapıları tutan farklı etyopatolojik süreçler hastada birbirine benzer yakınmalara yol açar. Burada ayırıcı tanıya imkan veren *bulguların ortaya çıkma ve seyrine ait özellikleridir*. Örneğin ekstremitelerinde güçsüzlük yakınması ile başvuran bir hasta bu yakınmasının gün içinde değiştiğini ve özellikle yorgunlukla artığını ve günün ilerleyen saatlerinde belirginleştiğini söylüyorsa ayırıcı tanı listesinin başına bir nöromusküler ileti bozukluğuna bağlı gelişen miyastenia gravis gibi bir hastalığı koyup öykü özelliklerini bu yönde derinleştirmek doğru bir yaklaşımdır. Oysa hasta güçsüzlüğün günler içinde yerleştiğini bir süre günlük yaşamını olumsuz etkiledikten haftalar sonra giderek düzelmeye başladığını ifade ediyorsa bu kez hızla bir demiyelinizan hastalık olasılığını düşünmek yerinde olur. Doğal olarak hasta ile ilk karşılaştığımız anda başlayan gözleme bağlı değerlendirme ve hastanın yaşı ile cinsiyetinin bu ön tanıda önemli yer aldığı unutulmamalıdır. Bu iki hasta örneğine geri dönecek olursak bu hastalar genç ve kadın ise aklımızdan geçen ön tanının doğrulanma şansı kuşkusuz yüksek olacaktır. Bu düşünce tarzı multipl skleroz veya miyastenia gravis hastalığının patogenezinde rol oynayan mekanizmalar öğrenilmeden de geliştirilebilir. Hastayı anlayıp doğru yönelebildikten sonra günümüzde hekimler en doğru ve güncel bilgilere ulaşma imkanına sahiptir. Hekim hastası konusunda yanlış bir değerlendirme ile ilerlemeye çalışıyorsa mevcut imkanlar kendisini kolay kolay kurtaramayabilir. Deneyimli hekimin de başına gelebilecek bu tuzaktan uzaklaşmanın doğru yollarından birisi bilgileri ve düşünce tarzını her dönemeçte yeniden gözden geçirmek ve sorgulamaktır.

Nörolojik Muayene

Nörolojik muayene, beynin somatik ve de bilişsel işlevlerini ölçmek, bunlardaki olası bozuklukları ve bu bozuklukların düzeyini saptamak için kullanılır. Genel fiziksel muayene yöntemlerinden (inspeksiyon, palpasyon, perküsyon, oskültasyon) çok farklı bir metodu olmamasına rağmen, gözlemin önemi, bulguların doğru olarak saptanıp bir bütün içine yerleştirilmesi için gereken tecrübe ve bilginin yoğunluğu nedeniyle hekimler arasında uygulanması ve yorumlanması en fazla endişe yaratan muayene tipidir. Klinik muayeneyi zor kılan önemli faktörlerden biri nörolojinin temel tanı yöntemi kabul edilen öykü, muayene, anatomik lokalizasyon, sendromik tanı, etiyolojik tanı şeklindeki klinik metodun genel nöroloji hakkında bilgi sahibi olunmadan uygulanmasının imkansızlığından kaynaklanmaktadır. Bu anlamda potansiyel olarak Parkinsonizm ile başvuran bir hasta ile polinöropati hastasının muayenelerinde odaklanılması gereken noktalar ciddi farklılıklar göstermekte, her durumda kolayca uygulanabilecek 5 dakikalık bir nörolojik muayeneyi ortaya koymayı zorlaştırmaktadır. Nörolojik muayene üzerine yazılmış kitaplarda sayfa sayısını şişiren bir diğer faktör ise sayıları binin üzerinde olan eponimlerle (özel isimler) tanımlanmış nörolojik bulgudur. Bunların içinde taban cildi refleksinden aferent pupilla defektine olmazsa olmaz birçok bulgu bulunmakla birlikte, XIX.-XX. yüzyılın egosentrik nöroloji önderlerinin isimlerini taşıyan çok sayıda (örn. Babinski refleksinin eşdeğerleri) belirti ve bulgu da yeralmakta, bu da neyin daha önemli olduğu konusundaki kafa karışıklığını arttırmaktadır. Okumakta olduğunuz nörolojik muayene bölümü yoğun bir klinik pratiğin içinde olan hekimlerin kolayca okuyup uygulayabilecekleri, muayenenin olmazsa olmazlarını kapsayıp özel uzmanlık alanlarında uygulanan muayeneleri (detaylı bilişsel muayene, nöro-oftalmolojik muayene gibi) ve klinik-anatomik korelasyonları söz konusu bölümlere bırakmak hedeflenerek hazırlanmıştır. Bu bölümün esas hedefi temel nörolojik muayene tekniklerini ve bulgularını tartışmaktır. Lokalizasyon, anatomik ve patolojik tanı gibi konular kitabın ilgili bölümlerinde ele alınacaktır. Öncelikle genel nörolojik muayene, sonra ağır uyanıklık bozukluğu olan hastada muayene ve nihayet beyin ölümü kriterleri gözden geçirilmiştir. Gereksiz bulgu isimlerinden ve kullanılmasında yarar olmayan muayenelerden kaçınmaya çalışılmıştır. Normal bir nörolojik muayenenin kaydı ile ilgili bir şablon bu kısmın sonunda verilmiş olup, standart bir hastada kaydedilmesi gereken testleri hatırlatması amaçlanmıştır.

Nörolojik muayenenin öğrenilmesi ve uygulanmasında önemli bir nokta hekimin muayeneyi sistemli bir şekilde yapması ve de kaydetmesidir. Hastaya göre bazı değişiklikler her zaman yapılsa bile, genel olarak belli bir sırayla muayeneyi yapmak hem hastayı daha iyi anlamak hem de muayenenin önemli bir bileşenini atlamamak için yararlı olur. Bulguların yine düzenli ve eksiksiz şekilde kaydedilmesi büyük önem taşır. Yoğun bir klinik pratikteki hekim hastayı gördüğünde gerekli notları almaz ise, günün sonunda önemli birçok detayı olduğu kadar defisitin sağda mı solda mı olduğu gibi gayet temel bilgileri bile karıştırabilir. Belli bir muayene tarzını yıllar içinde oturtmuş hekimlerin sadece patolojik bulguları kaydetmeleri yeterli olsa da, genel olarak yapılan muayenelerin ve normal veya patolojik olarak elde edilen sonuçların kaydı yararlıdır. İhtiyaç halinde sözkonusu nota bakıldığında ilgili muayenenin yapılmış olduğunu ve sonucunu kolayca bulmak yeterli bir kayıt sisteminin sonucudur. Birçok durumda nörolojik muayenede bulunan patolojilerin ve bu patolojilerin ağırlığının kolayca anlaşılabilecek kelimelerle tasviri, bunların spesifik olmayan tıbbi terimlerle kaydedilmesinden daha yararlıdır. Örnek olarak bilinç durumu iyi olmayan bir hastada "Hasta ısrarlı ağrılı uyaranla gözlerini açabiliyor, muayene yapana bakabiliyor, basit emirlerden 2 parmak gösterme, el sıkmayı yapabilirken dil çıkarma ve defisitsiz tarafta ayağını hareket ettirmeyi yapamıyor" şeklindeki tasvir "has-

tanın bilinç durumu stüpor olarak değerlendirildi, bazı basit emirleri yerine getirebilmekteydi" tarzındaki bir kayıttan çok daha yararlıdır. Nörolojik hastalıklarda progresyon veya düzelmeyi tesbit etmek için bu şekilde boylamsal kayıt tutulması büyük önem taşır.

Nörolojik muayenenin değerlendirilmesi ve saptanan patolojik bulguların sınıflanması konusunda bir başka genel prensip hastanın verdiği en iyi yanıtın kaydedilmesidir. Mini mental durum muayenesi gibi yapılandırılmış, ilk yanıta göre skorlanan muayeneler dışında, hastaya yapmak istediğimiz muayeneleri öğretmek ve de hastanın verdiği en iyi yanıtı kaydetmek genel standardı oluşturur. Benzer bir açıdan, nörolojik muayenenin birçok aşamasında hastanın hekimle işbirliği kurması diğer sistem muayenelerine göre çok daha önemlidir. Yapılması planlanan muayeneleri hastaya yeterli düzeyde anlatmak, hekimin hiçbir şekilde sıkılmaması, hastaya gerekli bilgileri nazik ve sabırlı şekilde iletmesi bulguların doğru şekilde ortaya çıkarılmasını sağlar. Motor ve koordinasyon muayeneleri gibi zahmetli, duyusal muayeneler gibi potansiyel olarak hastanın bireysel alanını ihlal edebilecek bileşenleri olan nörolojik muayenede, gereken bütün alanların detaylı değerlendirilmesi ve aynı zamanda hastanın sosyo-kültürel bütünlüğünün zedelenmemesi hekimlik sanatının bir gereğidir. Hastayla anamnez ve muayene sırasında sağlıklı bir iletişimle sağlanan karşılıklı güven, sonrasında da nörolojik tedavinin birçok zaman zahmetli basamaklarında çok yararlı bir işbirliğine dönüşebilir.

Genel fiziksel muayenenin bazı bölümleri nörolojik hastalıklar için önem taşır. Kan basıncı, nabız hızı ve nabzın düzenliliği nörolojik muayene yapılan her hastada belirlenmeli ve kaydedilmelidir. Benzer şekilde özellikle boyun damarlarının oskültasyonu, kalbin oskültasyonu, bunlarda elde edilen üfürüm ve normal dışı seslerin kaydedilmesi ve de değerlendirilmesi önemlidir. Hastanın klinik yakınmaları ışığında batın muayenesinden, cildin inspeksiyonuna kadar birçok diğer organ sisteminin değerlendirilmesi doğru tanı için şart olabilir. Bunlar ilgili hastalıklar çerçevesinde kitabın ilerleyen bölümlerinde tartışılacaktır. Ense sertliği muayenesi nörolojik muayenenin önemli bir parçası olup, kontrendikasyon olmadığı sürece uygulanmalı, boyun travmasına bağlı servikal patoloji şüphesi varsa bu test yapılmamalıdır. Boynun önce pasif, sonrasında aktif fleksiyona direnci ve bunun ağrıya neden olup olmadığı değerlendirilir. Bu şekilde fleksiyona direnç ve/veya çenenin göğüs ön duvarına değdirilememesi meningeal irritasyona bağlı ense sertliği düşündürür. Boyun bölgesinde anatomik veya mekanik kısıtlılığı olan hastalarda sonuç verici bir değerlendirme mümkün olmayabilir. Boynun dairesel hareketinde ağrı veya kısıtlılık varsa fleksiyondaki direnç veya ağrı mutlaka meningeal irritasyona bağlı olmayabilir.

Başlangıçta da vurgulandığı gibi nörolojik muayenenin en önemli ilk basamağı hastayı iyi dinlemek, daha önce yapılmış değerlendirmeleri gözden geçirmek ve doğru yönlendirilmiş bir anamnezle daha muayeneye başlamadan makul bir ayırıcı tanı listesine ulaşabilmektir. Amerikan Nöroloji Akademi'sinin kurucularından Dr. Adolph Sahs'in "Hastayı görmek için 30 dakikan varsa 29'unu anamneze, birini muayeneye ayır, EEG ve direk grafi gibi tetkiklere hiç zaman harcama" şeklindeki tanısal öğütü aradan geçen 50 yılda tanı metodlarında sağlanan başdöndürücü gelişmelere rağmen önemini devam ettirmektedir. Nöroloji'de en geniş hasta grubunu oluşturan inmenin tanısının halen klinik bir tanı olduğunu, tedavide kullanılan onaylanmış en ileri yöntem intravenöz tromboliz endikasyonunun bilgisayarlı beyin tomografisi dışında tamamen klinik kriterlere göre konduğunu burada hatırlatmakta yarar var. Hatırlanması gereken bir başka konu inme ve merkezi sinir sistemi infeksiyonu gibi çok acil tedavi gerektiren patolojilerin bulunduğu bir uzmanlık alanında bazen fazla detaylı muayene için harcanan zamanın hastaya zarar dahi verebileceğidir. Amacın her zaman için doğru klinik bilgiyi olabilecek en kısa zamanda toplamak ve özellikle acil durumlarda ileri teşhis yöntemlerini planlarken bir yandan tedaviye başlamak olduğu unutulmamalıdır. Bu bağlamda nörolojik muayenenin bütün bileşenlerinin uygulanabileceği bilinci açık kooperasyon düzeyi iyi olan hastada bile muayene sırasında yanıtlanması gereken soru(lar)a odaklanmak büyük önem taşır. Hastayı gördüğünüz andan itibaren muayene başlamış olur. Muayene ofisine gelirken yürüyüşü, mülakat sırasında yüzün simetrisi ve ağız hareketleri motor/koordinasyon işlevleri konusunda; anlama, kendini ifade etme ve kelimeleri doğru artikülasyonu dil işlevleri konusunda; hatırlama-akıcılık genel bilişsel işlevler konusunda çok önemli ipuçları sağlar. İnme, parkinsonizm ve diğer hareket bozuklukları, demanslar, kas hastalıkları ile başvuran hastalarda, iyi bir klinisyen-gözlemci daha hastanın ilk görüldüğü anda neredeyse tanı koydurucu bulguları gözlemleyebilir.

Somatik Nörolojik Muayene

Kranyal Sinirlerin Muayenesi: Oniki çift kafa sinirinin muayenesi somatik nörolojik muayenenin sıklıkla ilk uygulanan çok önemli bir parçasıdır.

I. Kranyal Sinir (Nervus Olfactorius): Koku alma siniri olan N. Olfactorius rutin olarak test edilmez. Muayenesi gerekirse, hastanın burun deliklerini sırasıyla kapatıp açık olana kolayca tanınabilecek çok keskin olmayan bir koku (kahve, nane, limon) koklatmak suretiyle işlevi değerlendirilir.

II. Kranyal Sinir (Nervus Opticus): Optik sinir muayenesinin bileşenleri görme alanı, görme keskinliği ve fundoskopik muayeneden oluşur. Pupillaların ışığa yanıtı aferent tarafı optik sinir, eferent tarafı okülomotor sinir içindeki parasempatik lifler tarafından taşınan bir reflekstir . Muayenesi her iki sinirle ilgili bilgi verir. Işık ile uyarıldığında *musculus sphincter pupillae* kasılarak pupillayı daraltır. Işık refleksi muayenesinde tercihen çok aydınlık olma-

yan bir odada hastanın burun köküne küçük bir ışık kaynağı tutularak nötral pozisyonda pupillaların büyüklüğü gözlenir. Normal şartlarda pupilla çapları birbirine eşittir. Daha sonra bir göze ışık düşürülerek her iki pupillanın konstriksiyonu gözlenir. Bundan sonra ışık gözden uzaklaştırılarak dilate olmalarına izin verilir ve sonrasında diğer göze ışık tutularak yine her iki tarafın konstriksiyonu gözlemlenir. Direkt (ışığın yansıtıldığı gözde alınan yanıt) ve indirekt (diğer gözde alınan yanıt) ışık refleksi olarak kaydedilir. Marcus Gunn belirtisinin varlığını araştırmak için fener hızlıca birkaç kez sol ve sağ göze ara verilmeksizin yansıtılır. Bu sırada normalde pupilla genişliği değişmemelidir. Rölatif afferent pupilla defekti olan hastalarda ışık sağlıklı gözden hasta göze götürüldüğünde pupillaların göreceli olarak genişlediği gözlemlenir.

Görme alanı muayenesi hastanın gözlerinin 4 kadrandaki görme işlevini tek tek değerlendirmek suretiyle gerçekleştirilir. Hastanın bir gözü kapattırılırken muayene eden hekim buna karşılık gelen gözünü kapatır ve ellerini hasta ve kendisine eşit uzaklıkta tutmak ve kendi görme alanını standard olarak kullanmak suretiyle muayeneyi yapar. İki yöntem kullanılabilir, ancak her ikisi için de hekimin parmaklarını dört kadrana bölünmüş görme alanının perifer bölgelerinde tutması ve hastanın bunları görüp görmediğini kaydetmesi gerekir. Bir yöntem hastaya medyal ve temporal bölgelerdeki alt ve üst kadranlarda değişik sayıda parmak gösterip bunların sayısını sormaktır; uyanık, afazisi olmayan ve sayı saymayı bilen hastada uygulanabilen iyi bir muayene yöntemidir. Hastanın kooperasyonu zayıf ve bu şekilde parmak sayısını belirlemekte zorlanıyorsa bu 4 kadranda gözlemcinin parmaklarını değiştirerek oynatması ve hangi taraftaki parmakların oynadığını hastaya sorması ile test edilebilir. Hem parmak saydırma hem de hareket eden eli sormak aynı zamanda bilişsel muayeneler altında tartışılan görsel söndürmenin saptanması için de kullanılır. Kooperasyon kurmayan fakat gözlerini açabilen hastada her bir görme kadranına hekimin elini hızlı şekilde yaklaştırması, normalde refleks olarak göz kırpmaya yol açmalıdır. Hemianopsi veya kuadrantanopsisi olan hastada her iki gözün ilgili bölgelerinden uygulanan tehdit göz kırpmaya yol açmaz. Kuadrantanopsi her iki gözün nazal veya temporal görme alanının üst veya alt yarısını görememe olarak tanımlanır (örneğin sol üst kuadrantanopsi). Her iki gözün sol veya sağ görme yarısını tamamen kaybetmesi homonim hemianopsi olarak adlandırılır, görme alanının bir tarafının geçici veya kalıcı şekilde bozulmasına yol açar (örneğin sağ homonim hemianopsi).

Görme keskinliği ideal olarak standart görme keskinliği kartları kullanılarak bunların üzerindeki harf/rakamların hastaya sol ve sağ göz tek başına açıkken en küçük yazılı sıradan başlatılmak suretiyle okutturulmasıyla sağlanır. Söz konusu standart kartların üzerinde gözden ne kadar uzaklıkta tutulması gerektiği ve doğru okunabilen sıraya göre o göz için görme keskinliği bir oran olarak bulunur. Görme keskinliği hasta kullanıyorsa gözlük veya lenslerini takarken yapılmalıdır. Eğer muayene kartları mevcut değilse kabaca hastaya nasıl gördüğü sorularak ve de ciddi görme kusuru olan hastada tek göz açık şekilde parmak saydırarak fikir sahibi olunabilir. Fundoskopik muayene oftalmoskop ile yapılır. Amaç papilla ve damarların invaziv olmayan bir yolla değerlendirilmesidir. Özellikle bakılması gerekenler papilla ödemi ya da atrofisi, santral retinal arterin pulsasyonu (varlığı beyiniçi basıncın yükselmediğini gösterir), retinal arterlerin görünümü (hipertansiyon ve ateroskleroz değerlendirilmesi için), retinal kanama ve değişikliklerdir.

III. Kranyal Sinir (Nervus Oculomotorius); IV. Kranyal sinir (Nervus Trochlearis); VI. Kranyal sinir (Nervus Abducens): Oküler motor sinirlerin görevleri göz kürelerinin her yöne hareketini sağlamak, üst göz kapağını kaldırmak ve pupillayı daraltmaktır. Muayenenin amacı göz hareketlerini, göz kapağını ve pupillayı incelemek ve eğer varsa nistagmusu değerlendirmekten ibarettir. Bu sinirlerden herhangi biri(leri)'nin bozukluğu durumunda hasta tipik olarak çift görmeden yakınır. Öncelikle nötral durumda göz kürelerinin pozisyonu gözlemlenir. Sonrasında hastadan hekimin parmağını gözleriyle takip etmesi istenerek göz kürelerinin yukarı, aşağı, sağ ve sol yöne hareketleri dikkatlice izlenir ve patolojik bulgu varsa kaydedilir. Komalı veya kooperasyon yetisi ciddi düzeyde bozuk hastada başın sağa-sola ve yukarı-aşağı çevrilmesi ile göz kürelerinin beklenen ters yönde hareketinin olup olmadığı kaydedilir . Bu manevraya okülosefalik manevra, refleks göz hareketlerine ise okülosefalik refleks adı verilir. Boyun zedelenmesi şüphesi olan bir hastada okülosefalik manevranın kesinlikle yapılmaması gerekir. N. Oculomotorius paralizisinde hasta yukarı ve aşağı bakamaz. Bu en iyi şekilde göz temporal tarafa (dışa) bakarken tesbit edilir, içe bakış bozulur. Yine üçüncü sinir patolojisinde pitoz ve midriyazis de görülebilir. Dış rektus kası veya onu uyaran VI. sinir paralizisinde göz küresi dışa doğru hareket edemez. İzole defisiti diğerlerine göre nadir olan dördüncü sinir felcinde hastalar göz küresi adduksiyonda iken örneğin merdiven inerken aşağıya baktığında çift görmeden yakınırlar. Nervus oculomotorius, musculus levator palpebrae superioris'i uyararak göz kapağını kaldırır. Felcinde ptoz görülür. Bunun dışında tarsal kas da göz kapağını kaldıran ve sempatik sinirler tarafından inerve edilen bir kastır, sempatik liflerin patolojisinde de hafif bir ptoz görülür. Ancak bu durumda hasta gözkapağını istemli olarak kaldırabilir. Okulomotor sinir felcine bağlı ptoz durumunda gözkapağı kaldırılınca pupillanın geniş olduğu (midriyazis); gözün yukarı, aşağı ve içe hareketlerinin bozulduğu görülür. Sempatik felçte ise pupilla daralmıştır (miyozis), enoftalmi vardır, göz küresi hareketleri ise normaldir.

Pupillanın ışıkta ve yakına bakarken daralmasını, buna karşılık karanlıkta ve uzağa bakarken genişlemesini otonom sinir sistemi sağlar. Üçüncü kranyal sinir felcinde pupilla midriyatiktir, ışığa cevap vermez. Pupillayı genişleten m. dilator pupillae sempatik sinirler tarafından

inerve edilir. Felcinde pupilla miyotiktir. Yarı-ptoz, enoftalmi, aynı taraf yüz yarısında terleme azlığının da eşlik ettiği tablo Horner Sendromu olarak adlandırılır. Pupillanın mesafeye cevabı hasta yakına ve ardından da uzağa baktırılarak bakılır. Bu sırada gözbebeğinin ilkin daraldığı, sonra da genişlediği görülür.

Ekstraoküler hareketleri sağlayan sinirlerin muayenesinde önemli bir bileşen nistagmusun aranması, varsa özelliklerinin saptanması ve kaydedilmesidir. Nistagmus göz kürelerinin sıklıkla bir yöne bakarken ortaya çıkan istemsiz hareketidir. Özellikle vertigo/başdönmesi yakınmaları olan hastada patolojinin merkezi veya periferik bir nedene bağlı olduğunun anlaşılmasında önemlidir. Değişik beyin sapı lezyonlarında da görülebilir ve önemli lokalizan değeri olabilir. Nistagmusta göz kürelerinin gidip-gelme hareketi başlıca iki tiptedir. 1- Pandüler nistagmus : Burada gidip-gelme hareketinin genişliği birbirine eşittir. Göz bir sarkaç gibi hızla iki yana gidip-gelir. 2- Sıçrayıcı nistagmus (jerky nystagmus): Buna fazik nistagmus da denir. Burada gidip-gelme hareketinin iki komponenti vardır: a) Gözleri bir yana doğru çeken yavaş faz. b) Bu hareketin ters yönüne doğru kesikli hareketlerden oluşan hızlı faz. Sıçrayıcı nistagmusa çok daha sık rastlanır. Gerçekte asıl nistagmus yavaş faz hareketidir. Hızlı faz beyin sapının göz kürelerini düzeltme reaksiyonudur. Muhtemelen hızlı fazın klinik gözlemcilere daha çarpıcı gelmesi nedeniyle nistagmusları hızlı faza göre adlandırmak adet olmuştur. Göz hareketlerinin muayenesi sırasında hem nötral pozisyonda, hem yatay hem de dikey göz hareketleri test edilirken nistagmus varlığı gözlenmeli, varsa yönü (nötral, yatay, dikey), tipi (sıçrayıcı, pandüler), amplitüdü (kaba, ince), sebatlılığı (3-4 atımda kayboluyor veya "yorulmuyor"), hızlı fazın "vuruş" yönü, ve nihayet bakış yönüne göre hızlı fazın yön değiştirip değiştirmediği kaydedilir. Bu özelliklere göre nistagmus çeşitleri ve bunların anatomo-patolojik korelasyonları ilgili bölümlerde açıklanacaktır.

V. Kranyal Sinir (Nervus Trigeminus): Yüz duyusu alın, yanaklar ve çenenin sağ ve sol yarılarına uygulanan yumuşak dokunuş (pamuk ile) ve ağrı hissinin (iğne) karşılaştırılması, bir tarafta azalma veya normal dışı hissediş (iğnelenme, küntlük, vs) olup olmadığının kaydedilmesi ile muayene edilir. Kornea refleksinin rutinde muayenesi gerekmez ancak kooperasyon düzeyi yeterli olmayan hastalarda bakılması bilgi verir. Kornea refleksinin getirici yolu trigeminal sinir, götürücü yolu ise fasyal sinirdir. Hasta ters tarafa baktırılırken, temporal bölgeden hastanın görme alanının mümkün olduğu kadar dışından korneaya hafif sertleştirilmiş pamuk ile dokunulur, normal yanıt refleks olarak gözlerin kırpılmasıdır. Özellikle şuuru kapalı hastalarda doktor tarafından gözkapağının açılması ve steril salin damlatılmasıyla da test edilebilir. Çiğneme kasları trigeminal sinirin mandibüler kısmı (V3) tarafından innerve edilir. Çiğneme kasları hekim aksi yönde direnç uygularken hastadan ağzını açması, kapatması ve çenesini sağa sola oynatması istenerek test edilir.

VII. Kranyal Sinir (Nervus Facialis): Yüz ifadesi kaslarının kuvvetinin yüzün hem üst hem de alt yarısında test edilmesi nörolojik muayenenin çok basit ancak önemli bir kısmını oluşturur. Yüzün alt yarısının muayenesinde öncelikle nötral pozisyonda nazolabyal sulkuslarda bir asimetri (bir tarafta kıvrımda silinme) olup olmadığı kaydedilir. Hastanın konuşması ve spontan gülümsemesi esnasında ağzın ve yüzün alt kısmının simetrik hareket edip etmediğine dikkat edilir. Nihayet hastanın gülümsemesi veya dişlerini göstermesi istenerek bu şekilde istemli harekette bir asimetri olup olmadığı not edilir. Yüzün üst yarısının kuvveti hastadan gözlerini çok sıkı kapatması istenerek, bu durumda göz kapaklarının inspeksiyonu ve aktif direncin palpasyonla tesbitine dayanır. Hastanın kaşlarını çatmasını istemek ve alın kıvrımlarında asimetri olup olmadığını gözlemlemek de bir başka yöntemdir. Fasyal motor yolların üst motor nöron tipi patolojilerinde sadece karşı taraf alt yüz yarısında kuvvet kaybı görülürken, periferik fasyal sinir patolojilerinde ilgili tarafta hem üst hem alt yüz yarılarında zaaf ortaya çıkar.

VIII. Kranyal Sinir (Nervus Stato-Acusticus): Kısa işitme muayenesi hastanın iki kulağına yakın bir seviyede hekimin parmaklarını birbirine sürterek hastaya eşit duyup duymadığının sorulması ile sağlanabilir. Kulaklara tek tek alçak sesle 1-2 kelime fısıldayıp hastadan tekrar etmesini istemek başka bir basit yöntemdir. Eğer bir kulakta daha önceden sebebi araştırılmamış işitme kaybı bulunursa klasik kitaplarda Rinné ve Weber testlerinin yapılması ve işitme kaybının orta kulak tipinde mi yoksa sinirsel tutuluma mı bağlı olduğu yönünde kanıtlar aranması önerilir. İşitme kaybı olan hastaların bir KBB hekimi tarafından odyogramla beraber değerlendirilmesi günümüzde gerekli olup, Rinné ve Weber testleri bu anlamda yetersiz olmakla birlikte uyuglanışları kısaca şöyledir: *Rinné testi* için titreşim halindeki tercihen 512 Hz'lik bir diyapazon hastanın mastoid kemiği üzerine konur. Hasta vibrasyonu algılayamadığını bildirdiğinde diyapazon dış kulak yolu önüne getirilir, hastaya duyup duymadığı sorulur. Normalde hava yolundan işitme süresi kemik yoluna göre daha uzun olduğu için hastanın dış kulak yolu önüne getirilen diyapozonu duyması gerekir. Testin normal olması "Rinné testi pozitif" diye ifade edilir. Sinirsel sağırlıkta Rinné pozitiftir. Hem kemik, hem de hava yoluyla işitmenin süresi kısaltılmıştır. Orta kulak tipi sağırlıkta bu durum tersine döner. Buna "Rinné testi negatif" denir. Ancak "pozitif" veya "negatif" yerine "Rinné testi normal" ya da "anormal" demek daha doğrudur *Weber testi*'nde diapazon alnın ortasına konur. Hastaya, titreşimi, hangi kulakta duyduğu sorulur. İşitme siniri iki yanlı sağlamsa hasta titreşimi ortada algılar. Sinirsel tipte sağırlıkta vibrasyon sağlam tarafta, orta kulak tipi sağırlıkta hasta tarafta duyulur.

VIII.'i sinirin vestibüler kısmının işlevleri vertigo varlığının saptanması, nistagmus muayeneleri ve denge muayeneleri ile değerlendirilir. Periferik tipte bir vertigodan şüphelenilen bir hastada tipik vertigo-nistagmus

bulguları nötral durumda kolayca saptanamıyorsa, *Nylén-Barany (Dix-Hallpike)* testi ile bunlar aranır. Oturan bir hastada baş sağa veya sola çevrilirken hasta, sırtı yatağa deyip başı yatak düzeyinden 30° kadar sarkacak şekilde hızla yatırılır. Bu pozisyonda, yatırılışını izleyen 1-10 saniyelik kısa bir latent periyoddan sonra şiddetli bir vertigo başlıyor ve/veya altta kalan kulağa doğru vuran horizontal ve rotatuar bir nistagmus ortaya çıkıyorsa *Nylén-Barany (Dix-Hallpike)* testi pozitif denir. Cevap alınmadıysa aynı manevra baş karşı yöne çevrilerek tekrarlanır. Vertigo ve nistagmus ortaya çıkarsa genelde 15-30 saniye kadar sürer, bunların varlığı periferik patoloji (sıklıkla iç kulak) düşündürür. Bu testin negatif oluşu lokalizasyon açısından bilgi verici değildir.

IX. Kranyal Sinir (Nervus Glossopharyngeus); X. Kranyal sinir (Nervus Vagus): Bu iki kranyal sinirin işlevleri birlikte değerlendirilir. Uyanık hastada mülakat sırasında hastanın sesine ve konuşmasına dikkat edilerek disfoni, nazone konuşma (burundan, hım hım konuşma), yutma güçlüğü olup olmadığı sorulur. Sonrasında ağzını tam açıp "Aaa…" demesi istenir ve yumuşak damağın simetrik bir şekilde yükselip yükselmediği kontrol edilir. Uvulanın normalde orta hatta kalması beklenirken bazı hastalarda bazal kısmında bir tarafa sarktığı görülebilir. Bu anlamda uvula deviyasyonundan ziyade bunun iki yanındaki yumuşak damağın simetrik ve kuvvetli yükselip yükselmediği kaydedilir. Bir tarafta zaaf varsa bu tarafta yumuşak damak ve farinks harekette aşikar şekilde geri kalır. Yumuşak damak ve farinkse ucu yumuşak bir çubuk dokundurmak suretiyle öğürme refleksinin uyanık hastada değerlendirilmesi çok özel durumlar dışında önerilmez. Uyanık hasta için rahatsız edici bir muayenedir.

XI. Kranyal Sinir (Nervus Accessorius): Aksesuar sinirin en pratik muayenesi sternokleidomastoid kaslarının muayenesi ile sağlanır. Hastanın bir çenesine hekim elini koyarak başını bu yöne, dirence karşı çevirmesini ister. Bu işlem sırasında belirginleşen karşı tarafın sternokleidomastoid kası palpe edilerek hem kuvvet hem de kasılmadaki sertliği ölçülmüş olur. Sonrasında baş diğer tarafa çevriltilerek aynı muayene karşı sternokleidomastoid kas için tekrarlanır.

XII. Kranyal Sinir (Nervus Hypoglossus): Hastanın ağzını açması istenir ve bu durumda iken dilin pozisyonu, atrofi ve fasikülasyon bulunup bulunmadığı kaydedilir. Bir tarafta felç varsa dil ağzın içindeyken sağlam tarafa doğru kayar. Sonra hastadan dilini çıkarması istenir. Tek taraflı XII. kranyal sinir felcinde dil felçli tarafa doğru sapma gösterir. Dilin aynı yarısında atrofi, motor nöron hastalığında fasikülasyonlar görülebilir. İki taraflı N. Hypoglossus lezyonlarında dilin dışarı çıkarılmadığı, hatta ağız tabanında hiç hareket etmediği dikkati çeker. Patolojinin ciddiyetine göre konuşma sırasında artikülasyon zorlukları da gözlenebilir.

Motor Sistem Muayenesi: Motor muayene nörolojik muayenenin en önemli bölümünü oluşturur. Hasta yeterli eforu sağlamıyorsa elbette motor testleri değerlendirmenin de zorlukları olabilir, ancak genel anlamda somatik muayenenin en güvenilir kısmıdır. Genel olarak motor testler üç başlık altında değerlendirilebilir: Parezi testleri, tarayıcı muayenede büyük kas gruplarının test edilmesi ve nihayet kasların tek tek değerlendirilmesi.

Nörolojik muayene bölümünün başında bahsettiğimiz muayeneden ne beklediğimizi bilmek, buna göre önceliklerimizi planlamak yeterli ve etkin bir motor muayene için çok önemlidir. Kooperasyonu yeterli olan bir hastada kuvvetsizlik şikayeti ve nöropati, myopati, pleksopati veya spinal kord tutulumu şüphesi yoksa, temel parezi testleri ve büyük kas gruplarının muayenesi 1-2 dakika içinde yapılabilir. Anılan durumlar ayırıcı tanıda ise detaylı kas gücü muayenesi oldukça zaman alıcı olmasına rağmen doğru teşhisi koydurabilecek kadar da önemlidir. Motor muayeneye başlarken hastanın ekstremitelerinde nötral pozisyonda göze çarpan bir asimetri olup olmadığı (spastik veya distonik postür) hastanın muayene odasına gelirken yürüyüşü, mülakat sırasında el ve kollarını hareket ettirişini gözlemlemek çok yararlı ipuçları verir. Muayenenin ilk basamağında hastanın ekstremitelerini gevşek bırakması istenerek hekimin kol ve bacaklardaki kas direncini test etmesi kas tonusunun durumunu ortaya koyar. Kas tonusu normal, artmış veya azalmış olabilir, bunun kaydı motor muayenenin önemli bir parçasıdır. Benzer şekilde sustalı çakının açılması veya kurşun borunun bükülmesi gibi ekstremite direncinin pasif hareket süresince artıp azalması tesbit edildiyse bunun da kaydı önemlidir, bunlar sırasıyla spastiste ve rijidite varlığına işaret eder. Başparmaklar ile işaret parmağının her iki elde birbirine hızlı şekilde değdirip açılmasının istenmesi hem çok hafif bir distal parezi sekelini ortaya koyabilir, hem de uygun klinik tablo içinde bradikinezinin tanınmasına yol açabilir. İstirahatte veya hareket halinde gözlenebilecek distoni, koreoatetoz gibi istemsiz hareketler Hareket Bozuklukları bölümünde ele alınacaktır.

Parezi testleri özellikle proksimal kas gruplarındaki hafif zaafı ortaya koymakta çok yararlıdırlar. Bu test üst ekstremitede hastanın kollarını gergin ve avuçlar yukarı bakacak şekilde 10 saniye süreyle gözleri kapalı havada tutması istenerek yapılır. Önkolda pronasyon görülmesi, ilgili kol aşağı düşmese bile hafif proksimal zaafın hassas bir göstergesidir. Varsa hem pronasyonun hem de düşmenin düzeyleri, 10 saniye kolun havada tutulup tutulamadığı kaydedilmelidir. Bazı hastalarda hiç pronasyon olmadan kolun aşağı yukarı sallanması görülebilir ve bu serebellar tutuluma bağlı instabiliteden kaynaklanabilir. Alt ekstremite parezi testlerinde ilk tanımlayan Avrupalı hekimlerin adıyla anılan Grasset-Gaussel ve Mingazzini testleri yer alır. Grasset-Gaussel testi için hastaya her iki bacağını dizden kırmadan ("sopa gibi") havaya kaldırması ve indirdikten sonra bir kez tekrarlaması istenir. Parezi varsa ilgili bacak geri kalır ve bu durum kaydedilir. Mingazzini testinde kalça ve diz eklemlerinin 90 derece (dik açı) yapacak şekilde fleksiyona getirildikten sonra hastanın bunları 5-10 saniye süreyle havada tutması iste-

nir. Bir bacak önce düşüyorsa bu kaydedilir. Parezi testleri özellikle akut inme gibi çok süratli muayene gerektiren durumlarda da çok hafif proksimal defisitlerin bile güvenli şekilde saptanmasına imkan verir.

Büyük kas gruplarının muayenesi özellikle kortikospinal yol lezyonlarında görülen hemiparezilerde ve ekstremitelerin daha çok proksimal kas gruplarını tutan primer kas hastalıklarında yeterli olabilir. Boyun fleksiyonu ve ekstansiyonu; omuz abduksiyon ve adduksiyonu; önkol, bilek ve parmakların fleksiyon ve ekstansiyonu, hasta söz konusu kas gruplarıyla ilgili eklem hareketini yaparken hekimin bu harekete karşı koymasıyla test edilir. Benzer şekilde alt ekstremitelerde kalça, diz ve ayakların fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri test edilir. Hasta parmak ucu ve tabanın arka kısmı üstünde rahatça yürüyebiliyorsa alt ekstremitelerde distal zaaf olmadığı söylenebilir

Tek tek kas muayenesi belli bir bölgede kas zaafı bulunuyorsa, veya periferik sinir, kas, pleksus, spinal kord düzeyinde patolojiden şüpheleniliyorsa mutlaka yapılmalı ve bireysel kasların kuvvetleri 0-5 arasında uluslararası konvansiyona göre kaydedilmelidir. Buna göre hekim kasın gücünü kendisinin aynı kasını kullanarak yenemiyorsa normal kas gücü (5) olarak değerlendirilir. Kas normal hareketini tamamlıyor ve test edildiğinde bir miktar direniyor ancak yenilebiliyorsa 4 olarak sınıflanır. Kas normal hareketini ancak yer çekimine karşı tamamlayabiliyor ama hekime direnemiyorsa 3, ancak yer çekimini ortadan kaldıran bir pozisyonda (örneğin yatak üzerinde) hareket edebiliyorsa 2 olarak değerlendirilir. Eklem hareketine yol açmayan kasılma 1, hiç kasılmanın da olmadığı tam felç durumu ise 0 olarak kaydedilir. Üst ekstremitelerde en sık test edilen kaslar deltoid, biseps, triseps, bilek ekstensorları, parmak fleksor ve ekstansorları, başparmak abduksiyonu ve interosseuslardır. Alt ekstremitelerde ise iliopsoas, gluteus maksimus, kuadriseps femoris, hamstring grubu, ayak fleksör ve ekstansörleri muayene edilir.

Duyu Sisteminin Muayenesi: Değişik duyu modalitelerinin muayeneleri yüz, kollar, bacaklar ve vücudun test edilen bölgelerine bilateral olarak aşağıda belirtilen uyaranların verilmesi ve hastadan bunların eşit olup olmadığının sorularak faklılık varsa bu farklılığın derecesinin de saptanması ile yapılır. Temel olarak yüzeyel duyu (ağrı, ısı), derin duyu (vibrasyon, eklem pozisyon hissi) ve kortikal duyu (stereognozi, grafestezi) muayeneleri uygulanır. Hastanın tanımlamasına bağlı olduğu için sübjektif muayenelerdir. Tarayıcı tipte nörolojik muayenede yüz, kol ve bacaklarda birkaç bölgeye değişik modaliteleri temsil eden uyaranların tatbiki yeterli de olsa, nöropati, pleksopati ve spinal kord gibi seviye veren bir lokalizasyonda patolojiden şüphelenildiği durumlarda her iki tarafta tüm dermatomların test edilmesi çok önemlidir. Dermatomların düzeylerinin tanınması için yaygın olarak bulunan küçük dermatom kartlarından taşınması ve gereğinde defisit gösteren düzeylerin böylece tanımlanması yararlı olur.

Ağrı hissi, muayene edilecek alanlara iğne ile hafif dokunuşun normal ve eşit şekilde hissedildiğinin hasta tarafından bildirilmesine dayanır. Isı duyusu da benzer şekilde farklı sıcaklıkta cisimlerin el ve ayaklara dokundurularak hastanın bunların ısısını kalitatif olarak tanımlaması ile sağlanır. Vibrasyon hissi titreşir durumdaki diapazonun titreşiminin el ve ayaklarda hissedilmesi sorgulanarak test edilir. Normal şekilde titreştirilmiş 128Hz'lik bir diapazonun 20 saniye süresince ekstremitelerin distal bölgelerinde hissedilebileceği söylense de hekimin kullandığı eldeki hissi temel alması yararlı olabilir. Eklem pozisyon hissi muayenesinde öncelikle hastaya muayene tanımlanır. Gözleri kapalı halde el ve ayak parmaklarından bir tanesinin aşağı veya yukarı oynatıldığında bunu bildirmesi istenir. Daha sonra her bir ekstremitede en az bir parmakta parmak eklemlerine küçükten başlayarak açı verildiğinde hastanın bunları doğru tanımlayıp tanımlamadığı kaydedilir. Özellikle vibrasyon ve pozisyon hissinde distalde azalma bulunuyorsa hemen bir proksimalindeki eklem düzeyinde bu muayeneleri tekrarlayıp azalmanın hangi düzeye kadar olduğunu kaydetmek yararlı olur. Duyusal yakınması olmayan ve yakınmaları genel olarak bir polinöropati veya spinal kord tutulumu düşündürmeyen hastada bu dört modalite tipik olarak el ve ayaklarda bilateral uygulanıp tamamı eşit şekilde hissediliyorsa duyu muayenesinin normal olduğu söylenebilir. Patoloji varsa daha detaylı muayene yapılmalı ve bulgular etraflı şekilde tanımlanmalıdır. Bu tanımlamada duyusal bozukluğun hangi modalitelerde (ısı, ağrı, vibrasyon, pozisyon) ve ne şiddette (%50, %75 azalma) olduğu, dağılım çeşidine göre ya düzeyi ("vibrasyon duyusu dizlere kadar azalmıştı") veya spesifik sinir tutulumu ("sağ medyan sinir dağılımında tüm duyusal modaliteler azalmıştı") bildirilmelidir. Primer duyusal ve temel kognitif işlevleri normal olan hastada kortikal integratif işlevlerin muayenesi için stereognozi ve grafestezi testleri uygulanır. Astereognozi varlığını araştırmak için hastanın gözleri kapalıyken eline yerleştirilen madeni para, anahtar, iğne gibi cisimleri tanıması istenir. Grafestezi muayenesinde yine gözleri kapalı hastanın avucuna künt bir cisimle yazılan harf ve rakamların tanınması istenir. Kortikal duyu bozuklukları sıklıkla paryetal lob problemlerine bağlı ortaya çıkar.

Refleksler: Özellikle periferik sinir sistemi bozukluklarının lokalizasyon ve ayırıcı tanısında, ve de amiyotrofik lateral skleroz veya Miller-Fisher sendromu gibi bazı özel patolojik durumların teşhisinde yararlı olmakla birlikte beyin ve spinal kord görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi sayesinde refleks muayeneleri eski önemlerini yitirmişlerdir. Diğer birçok nörolojik muayenede olduğu gibi ne beklediğimizi bilerek yapıldığında yararlı olurlar. Ancak, örnek olarak şuur durumu bozuk bir hastada gerekli muayenelerle durum tesbitini yapmadan sırf kooperasyon gerektirmiyor diye hastanın kol ve bacaklarına refleks çekici ile vurmaya başlamak ne hasta bakımına ne de nöroloğun imajına olumlu katkı yapar.

KISIM 2
NÖROLOJİ'DE YARDIMCI MUAYENE YÖNTEMLERİ

Dr. Sara Zarko Bahar

KOGNİTİF İŞLEVLERİN NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Öget Öktem

Hastanın Nöropsikoloji Laboratuarında bilişsel (kognitif) işlevleri açısından değerlendirilmesi, nörolojide yardımcı muayene yöntemlerinden biridir. Bu incelemeye "Nöropsikoljik Değerlendirme" (NP), bu amaçla kullanılan testlere de "Nöropsikoljik Testler" denir. Bilişsel işlevlerimiz, belli nöral şebekeler aracılığıyla gerçekleşir; bu nöral şebekeler de anatomik olarak belli beyin yapılarının ve bunlar arasındaki ileti yollarının faaliyetine dayanır. Bilişsel işlevlerimizi değerlendirmek üzere geliştirilmiş olan nöropsikolojik testler bu değerlendirmeyi yaparken, beynin bu yapılarının da muayenesini gerçekleştirmiş olurlar. Bazı durumlarda, beyindeki patolojinin henüz nörolojik muayene ile yakalanamamasına, beyin görüntülemelerine de yansımamasına karşılık, nöropsikolojik değerlendirme bozulmayı yakalayabilen tek yöntem olarak karşımıza çıkabilir. Örneğin Alzheimer hastalığının çok erken evrelerinde klasik görüntüleme yöntemleri normalken uygun testlerle bellek işlevlerinde bozulma gösterilebilir.

Nöropsikolojik Değerlendirmenin Amaçları ve Endikasyonları

Ayırıcı Tanı Aracı Olarak NP İnceleme: Nöropsikolojik muayene, bozulan ve korunan zihinsel işlevlerin ortaya koyduğu "kognitif profil" ile tanıya gitmede yardımcı olur. Bazı psikiyatrik durumlarda hastalığın saf psikiyatrik mi olduğu, organik nörolojik bir tutulum bulunup bulunmadığını ayırt etmede de nöropsikolojik değerlendirme yararlıdır. Ayrıca kognitif tutulumla giden nörolojik hastalıkların ayırıc tanısında da NP inceleme önemli rol oynar. Örneğin Nöroloji kliniğine unutkanlık yakınması ile başvuran ve demans tanısı alan bir hastada bunun hangi tip demans olduğu nöropsikolojik değerlendirme ile ayırt edilebilir. Hastada limbik tipte, yani kayıt yapamama şeklinde bir bellek bozukluğu Alzheimer hastalığını, hasta kayıt yapabiliyor, ama dikkat işlevlerindeki bir bozulma nedeniyle kaydettiği şeyi geri getirip hatırlayamıyorsa Alzheimer dışı bir demansı düşündürür.

Hastalığın İzlenmesinde NP İnceleme: Ayırıcı tanının yapılması ve tedavinin plânlanmasında olduğu kadar, hastalığın gidişinin ve tedavinin etkinliğinin izlenmesinde de nöropsikolojik muayene değerli bir yöntemdir. Belli aralarla tekrarlanan nöropsikolojik değerlendirme hem tedavinin etkililiğini görmeyi ve gerekliyse değişiklik yapmayı olanaklı kılar, hem de hastalığın düzelmekte mi ilerlemekte mi olduğunu görmemizi sağlar, ilerliyorsa bu gidişin hızı hakkında fikir verir.

Rehabilitasyonun Plânlanmasında NP: Günümüzde kognitif rehabilitasyon giderek önem kazanmaktadır. Afazilerde dil işlevlerinde rehabilitisyon çoktan beri bilinen bir yaklaşım iken, diğer bilişsel kayıplarda da rehabilitasyon gitgide önem verilen bir çalışma alanı olarak belirmektedir. Bir çok hastalık ve olay, ardında zedelenmiş mental işlevler bırakarak geçer: örneğin kurşun yaralanmaları, kafa travmaları, damarsal olaylar, tümör rezeksiyonları, ansefalitler, vb. Hasta iyileştikten sonra geride bellek, dikkat, yönetici işlevler, mekân ihmali, görsel-uzamsal işlevler, soyutta düşünme (ve tabii dil) gibi bir çok bilişsel işlev alanında defisitler kalabilir. Uygun bir rehabilitasyonla hastanın bu bozulmuş işlevlerinde iyileşmeler sağlanabilir. Bozulan bilişsel işlevin rehabilitasyonunun plânlanması, her bir hasta için ayrı ayrı yapılması gereken bir düzenlemedir; bunun için hastanın sadece bozulan işlevinin değil, bütün mental işlevlerinin muayene edilmesi, hastanın kuvvetli ve zayıf yönlerinin belirlenmesi, rehabilitasyonun o hasta için nasıl yapılacağının plânlanması gerekir. Bunun amaçla en geçerli yöntem, nöropsikolojik değerlendirmedir.

Nöropsikolojik Değerlendirmede ve Bu Değerlendirmenin Yorumlanmasında Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Bir nöropsikolojik değerlendirmeye başlamadan önce hastanın konfüzyonda olmadığından, uyanık ve dikkatini

toparlayabilir durumda olduğundan emin olmalıdır. Eğer hasta hafif düzeyde bile konfüze ise, bütün testlerde, dolayısıyla bütün bilişsel işlevlerde bozulmuş gibi görünecek, bu da hastayı yanlış değerlendirmemize yol açacaktır. Aslında korunmuş olan bilişsel alanlarını değerlendiren testlerde de, hasta dikkat bozukluğuna sekonder olarak kötü performans gösterecektir. Bu nedenle teste başlamadan önce hastanın işbirliği yapabilecek asgari bir dikkat düzeyine sahip olduğundan emin olunmalıdır.

Hastanın Dil işlevlerinde "anlama"yı içeren bir bozulma varsa, hasta test yönergelerini tam olarak anlamayacağı için benzer bir durumla karşılaşabiliriz; hasta hemen bütün testlerden kötü puanlar alarak sanki bütün bilişsel alanlarında bozulmalar varmış gibi görünebilir. Bu nedenle, nöropsikolojik değerlendirmeye başlarken, hastanın söylenileni anlamada bir sorunu olmadığından da emin olunmalıdır.

Bir başka kişinin yaptığı testlerin puanlarına bakarak bunları yorumlamanın, hastayı değerlendirmenin çok yanıltıcı olabileceğini de vurgulamak gerekir. Hastayı değerlendirmek, test sonuçlarını yorumlamak için, testleri cevaplandırmakta olan hastayı bizzat gözlememiz, testlerle nasıl, hangi yolları kullanarak başa çıkmaya çalıştığını dikkatle izlemiş olmamız gerekir. Çünkü bilişsel işlevlerimiz beyinde ayrı ayrı, bağımsız birimler şeklinde örgütlenmiş değillerdir. Bilişsel işlevlerimiz bölünmez bütünler olmadıkları gibi, yani parçalı bir şekilde tutulmaları mümkün olabildiği gibi, birbirini etkileyen örüntüler oluştururlar; bu nedenle belli bir işlevdeki bozulma, bir çok farklı beyin mekanizmasının herhangi birindeki tutulumdan dolayı ortaya çıkabilir. Birinciye, yani parçalı tutulmaya örnek olarak, Agrafisiz Aleksi verilebilir. Bu durumda kişi gördüğü yazıyı okuyamamasına karşılık, görme dışında gelen bir yolla, örneğin o kelimeyi oluşturan harfler kendisine tek tek sayıldığında, kulaktan duyup bu harfleri birleştirerek kelimeyi okuyabilir. İkinciye, yani bir bilişsel işlevde görünürdeki bozulmanın başka zihinsel işlevlerdeki bir tutuluma sekonder olarak ortaya çıkabileceğine örnek olarak da, bir aritmetik testinden aynı düşük puanı almış iki hasta düşünelim: bunlardan biri aritmetik becerisi bozulduğu, yani akalkülisi olduğu için bu puanı almışken, ikinci hasta aritmetik becerisi korunduğu halde, konsantrasyon ve dikkati sürdürme becerileri bozulmuş olduğu ve birkaç basamaklı bir işlemi aklında tutamadığı için düşük puan almış olabilir. Birinci hastanın arka beyin bölgelerinde, parietal'de bir lezyonu varken, ikincide lezyon önde, prefrontal bölgelerdedir. Yani aynı düşük puanı alan iki hastayı testle başa çıkmaya çalışırken bizzat gözlemememişsek, bu hastaların test sonuçlarını yorumlarken yanılabiliriz.

Aynı şekilde, belli bir sistemdeki bozulma da,birbirinden bağımsızmış gibi görünen bir çok işlevin (birincideki bozulmaya sekonder olarak) bozulmasına yol açabilir. Yukarda sözünü ettiğimiz, dikkati çok bozuk olan, ya da dil işlevinde anlama'sı bozulmuş olan hastaların, bu bozulmaya sekonder olarak, bütün diğer işlev alanlarını değerlendiren testlerde de (bu alanlardaki bozulmaya sekonder) bozukluk göstereceği örneğinde olduğu gibi.

Bir testle başa çıkmanın da birden çok yolu olabilir ve beyindeki lezyon bu yollardan bazılarını etkileyip bazılarını salim bırakmış olabilir. Örneğin, görsel belleğinde bozulma olan bir hastaya görsel bellek testi verirken, hasta gördüğü şeyi söze dökerek ("bir zarfa benziyor" diyerek), yani salim kalan sözel belleğiyle bunu kodlayarak aklında tutabilir. Yarım saat sonra geciktirilmiş hatırlamasına bakıldığında hasta "zarfa benziyor demiştim" deyip şekli doğru çizdiğinde görsel bellekten tam puan alabilir, bu şekilde hastanın görsel belleği yanıltıcı şekilde değerlendirilmiş olur.

Bütün bu nedenlerden dolayı, hastanın nöropsikolojik değerlendirmesini deneyimli bir nöropsikoloğun yapması gerekir. Hastanın hangi bilişsel işlevi değerlendiren hangi testten hangi puanı aldığından çok daha önemlisi, hastanın o testte çözüme hangi yolları ve yaklaşımları kullanarak gittiğini görmektir. Eğer bu gözden kaçırılırsa, hastanın yalnızca testten aldığı puan, hasta hakkında kısıtlı bilgi verir.

Bir başka önemli nokta, hastanın verilen testi yaparken "yapması mümkün olan en iyi performansı" ortaya koymasını sağlamaktır. Zira hastanın neyi yapabildiğini görmemiz gerekir. Bu nedenle de, bu hasta "neyi yapabilir" ile "şu anda ne yapıyor" arasındaki fark minimuma indirgenmelidir. Hastayı sindirmek, yapabileceği kadarını yapamaz hale getirmek çok kolaydır: soğuk, uzak, resmî bir tavır takınmak, sorularını duymazdan gelmek, hastayı hemen ürkütür, sindirir ve yapabileceği kadarını yapamamasına neden olur. Buna karşılık, güler yüzlü ve yakın davranmak, testleri gündelik bir konuşma havası içinde vermek, başarı gösterdiği en ufak noktada onaylayıcı, teşvik edici tavır göstermek hastayı rahatlatır ve yapabileceği maksimum kapasiteyi göstermesini sağlar.

Bir diğer önemli nokta da, karşımızdaki bireyin, eski premorbid düzeyini, her türlü olanağı kullanarak (aileden bilgi almak, yetiştiği yeri, gittiği okulları, yaptığı işleri değerlendirmek, vb) saptamaya çalışmaktır. Testlerin Türkiye standardizasyonunun yapılmış, yaş ve eğitim gruplarına göre normlarının toplanmış olması, karşımızdaki bireyi değerlendirmede yetersiz kalabilir. Bu çalışmalar bize "ortalama normal"in ne olduğunu gösterir, ama "kişisel normal"in de varlığını gözden kaçırmamak gerekir. Geçmişte çok parlak olan bir birey, o an kendisine verilen testte hâlâ Türkiye ortalamalarına göre "normal" bir puan alıyor olabilir, ama eski parlak (kendisi için normal olan) performansına göre o an aldığı puan bir düşüşü sergiliyor olabilir. Bunu gözden kaçırmak, o kişide başlamış bir dejeneratif süreci gözden kaçırmak anlamı-

na gelebilir. Tersine, örneğin en basit zaman oryantasyonu sorularını cevaplayamayan bir hastanın yakınları "Eskiden de ne yılı, ne ayı, ne de günü bilmezdi" diyorlarsa, o zaman hastayı "zaman oryantasyonu kaybolmuş" diye tanımlamak da çok yanıltıcı olur.

Son olarak bir noktanın daha vurgulanması gerekir. Hasta, herhangi bir bilişsel alanda, elimizdeki en basit testi bile yapamıyorsa, bu bilişsel alanda bugünkü seviyesini belirlemek için kendisine o anda verilebilecek çok basit bir test uygulamaktan kaçınmamalıdır. Zira bu sayede, daha ilerde kendisi yeniden değerlendirildiğinde, aynı düzeyde mi kaldığını yoksa kötüye mi gittiğini ayırt etmek mümkün olabilir.

Bilişsel İşlevler ve Bunları Değerlendiren Nöropsikolojik Testler

Kognitif ya da bilişsel işlevler şöyle sıralanabilir:

- Uyanıklık ve Basit Dikkat
- Yürütücü (Executive) İşlevler
  - Motivasyon
  - Karmaşık Dikkat Grubu
    Perseverans (Sebatlılık)
    Çeldiricilere Direnç
    Dürtü Kontrolü
    Aynı Anda İki Şeye Birden Dikkat Edebilme
    Kategori Değiştirebilme
  - Planlama,Organizasyon
  - Soyutlama, Akıl Yürütme
- Bellek (Sözel ve Görsel)
  Kayıt ve Geri Getirme
- Dil İşlevleri (Sözel ve Yazılı)
- Aritmetik
- Dikkatin Mekâna Yöneltilmesi
- Karmaşık Görsel Algı (Çeşitli alt başlıklardan oluşur)
- Yapılandırma
- Praksi

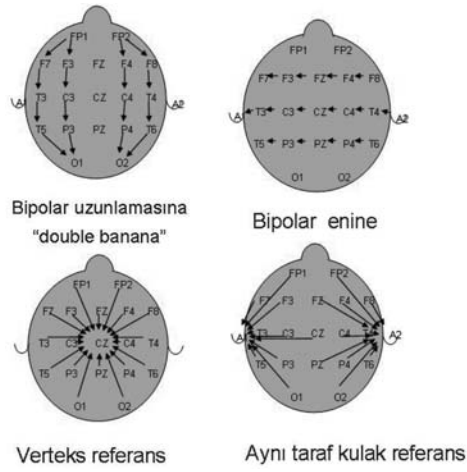
Bu bilişsel işlevlerin her birini değerlendirmede kullanılan pek çok test vardır. Bazı testler bir batarya şeklindedir; bütün zihinsel alanları değerlendiren alt testlerden oluşurlar. Bunların en iyi bilinenleri Mini Mental Durum Skalası, Montreal Koginitif Değerlendirme Skalası, Addenbrooke's Kognitif Değerledirme Skalası, Blessed Kısa değerledirme Ölçeği gibi kısa tarama bataryaları, ya da Mattis Demans Değerlendirme Skalası, Wecshler Erişkin Zeka Ölçeği gibi daha kapsamlı bataryalardır. Bunun yanında her bir bilişsel alan için geliştirilmiş ayrı ayrı testler vardır. Bazı uzmanlar yapılandırılmış bataryaları kullanmayı seçer, bazıları ise her bir bilişsel alanı değerlendiren ayrı ayrı testlerden kendi bataryasını oluşturmayı tercih ederler. Burada bu testlerin detaylarına girilmeyecektir.

ELETROENSEFALOGRAFİ

Dr. Betül Baykan

Elektroensefalografi (EEG) kafatası üzerinden voltaj alanlarının dağılımı ve zaman içinde dalgalanmalarını ölçerek kaydeden, pratiğe girdiği günden beri nörologlar için vazgeçilmez olmuş nörofizyolojik bir laboratuar yöntemidir. EEG her yaş grubunda kullanılabilir, epilepsi tanısında ve epileptik hastaların takibinde en önemli inceleme yöntemidir. Ayrıca, ensefalopati ve ensefalitler gibi birçok beyin hastalığı için çok önemli bir ek araştırma yöntemi özelliğini taşır. Özel tablolarda (örneğin bazı yavaş virüs hastalıkları ve hepatik ensefalopati gibi) klinik tanı için oldukça kesin ipuçları verebilir. Özellikle MR, BT gibi yapısal inceleme yöntemlerine yansıyan bir patolojik bulgunun olmadığı durumlarda fonksiyonel durumu gösteren EEG'nin önemi daha da artar.

EEG aktivitesi; eksitatör ve inhibitör postsinaptik potansiyellerin değişken toplamlarından oluşur, ana kaynağı korteksin dış tabakasındaki piramidal hücrelerin vertikal oryante olan apikal dendritleridir ve subkortikal yapıların modifiye edici etkisi altındadır. Nöronal dipoller beyin elektriksel akımının kaynağıdır ancak yüzeyden kayıtlanabilmeleri için geniş bir nöron grubunun senkron aktivasyonu gerekir. EEG kayıt aletlerinin en önemli parçası bu düşük amplitüdlü potansiyellerin güçlendirilmesini sağlar. Elektrodların yerleştirileceği noktalar uluslararası 10–20 sistemine göre belirlenir. Bu noktaların tümünden alınan kayıtlar montaj adı verilen bağlantılarla değerlendirilir (Şekil 1). Her kanalda iki elektrod arasındaki elektriksel fark kaydedilir, dalga amplitüdleri ve yönleri bu farka bağlıdır. Giriş bir, giriş ikiye göre negatifse geleneksel olarak yukarı defleksiyon, ter-



Şekil 1 — Sık kullanılan EEG montajları.

sine eğer pozitifse aşağı defleksiyon, eğer eşitlerse düz çizgi olur. Bu ilkeye göre EEG kaydının tümü zaman içinde şekillenir. Günümüzde kullanılan dijital EEG cihazlarının en önemli avantajı kayıt yapılan montajdan sonra diğer montajlara geçilebilmesi, amplitüd ve diğer parametrelerin her olgu için ve her bulgu için yeniden ayarlanarak en sağlıklı bilginin sağlanmasıdır.

EEG çekimi en az 30 dakika sürmelidir, öncesinde elektrodlar uygun maddelerle yapıştırılarak ya da şapka şeklinde kauçuk bantlarla sıkıştırılarak yerleştirilir ve bazı özel pastalar ya da tuzlu su ile iletkenlikleri sağlanır. Hastanın saçlarının temiz olması ve tok olması önem taşır. EEG çekimlerinde aktivasyon amacı ile hastaya hiperventilasyon (HV) yaptırılır. Yakın zamanda geçirilmiş serebrovasküler hastalık, ciddi kardiyopulmoner hastalık, orak hücreli anemi gibi durumlar dışında minimum 3 dakika ve tercihen 5 dakika HV mutlaka yaptırılmalıdır. 16 yaş altında görülen ve jeneralize yavaşlama ile karakterize olan HV reaksiyonu iyi bilinmesi gereken bir fizyolojik normal durumdur. Diğer yandan HV sırasında absans nöbetlerinin aktive olması çok tipiktir (Şekil 2). Her rutin EEG'de mutlaka uygulanması gereken diğer önemli bir aktivasyon yöntemi de aralıklı ışık uyarımı (intermittent photic stimulation) dur. Bazı olgularda tüm EEG normalken yalnızca IFS'da epileptik aktivite görülebilir. Nasion noktasının fotik stimülatöre uzaklığı 30 cm olacak ve tam ortaya gelecek şekilde hastaya pozisyon verilmelidir. Ortamın aydınlanması ne çok parlak ne de hastayı göremeyecek kadar karanlık olmalıdır yani loş denebilecek bir aydınlanma gerekir. Kullanılacak IFS frekansları için önerilen Avrupa standartları şu şekildedir: 1,2,4,6,8,10,12,14,16,18,20,→60,50,40,30,25. Her uyarı 10 saniye boyunca uygulanmalı ve en az 7 saniye ara verildikten sonra tekrarlanmalıdır. On saniye sürenin ilk 5 saniyesinde gözler açık stimülasyon yapılmalı, izleyerek hastanın gözleri kapattırılmalı ve 5 saniye boyunca göz kapalı şekilde ışık uyarımı devam etmelidir.

EEG değerlendirilmesi için normalin ve çok sayıda farklı durumlara ilişkin normal varyantların iyi tanınması yanısıra artefaktların ayırdedilmesi çok önemlidir. EEG ritimlerinin yaşla ve uykuda değişkenliği iyi bilinmesi gereken diğer noktalardır. Bir aylık bir bebek için normal sayılan aktivite bir yaşında bir çocuk için patolojiktir. Benzer şekilde uykudaki bir erişkinin EEG aktivitesi aynı kişi uyanıkken görüldüğünde bir patolojik bulgu anlamına gelir. Bütün bu bulguların ayrıntılı tanımlanması bu bölümün kapsamı dışındadır. EEG bulgularının yanlış yorumlanmasının sıklığı pratikte ne yazık ki dikkat çekicidir ve bu nedenle EEG'nin klinik nörofizyoloji yan dalı altında özel şekilde eğitimi hedeflenmektedir. Rapor yazabilecek düzeye gelmek için temel EEG bilgilerini edinmenin yanısıra yüzlerce EEG'nin gözlem altında bilinçli şekilde raporunun yazılması şarttır. Normal EEG'de görülen bazı temel ritimler ve frekansları Şekil 4'de görülmektedir.

Her EEG analizinde mutlaka saptanması ve raporda tarif edilmesi gereken noktalar şunlardır:

- Hakim ritimler ve frekansları
- Yerleşimleri (jeneralize veya fokal gibi)
- Amplitüdleri
- Hemisferler arası simetri
- Morfoloji (yavaş dalga, epileptiform anomali gibi)
- Polarite



Şekil 2 — Hiperventilasyon yaparken olguda gelişen absans nöbetine eşlik eden tipik 3 Hz frekansında jeneralize diken-dalga aktivitesi



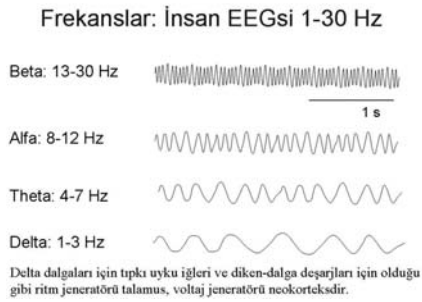
Şekil 3 — Aralıklı ışık uyarımında gözler kapatıldığında beliren ve uyarım sonlandırıldığı halde devam eden düzensiz jeneralize diken-dalga paroksizmleri.

- Uyanıklık durumu
- Reaktivite (özellikle göz açmaya yanıt)
- Aktivasyonlara yanıtlar (patolojik, fizyolojik)
- Olası artefaktlar (göz küresi, göz kırpma, hareket, elektrod kayması, terleme, EKG vb).

EEG çekimi sırasında hastanın kullandığı ilaçlar ve varsa metabolik problemleri mutlaka kaydedilmelidir. Çünkü bazı ilaçların ve metabolik durumların EEG üzerinde etkileri belirgindir. Ayrıca epileptik hastanın nöbeti ile EEG çekimi arasındaki süre önem taşır.

Temel aktivite yaşa göre değişmekle birlikte normal bir erişkinde uyanık ve gözler kapalıyken parieto-oksipital bölgelerde 8-12 Hz frekansında bir aktivite görülür, bu aktivite alfa aktivitesi olarak isimlendirilir. Alfa aktivitesi gözler açılınca kaybolur ya da baskılanır. Beta aktivitesi 13-25 Hz frekansında frontal ve santral bölgelerde belirgin olan bir ritimdir. Yüksek amplitüdlü beta aktivitesi genellikle sedatif-hipnotik bir ilacın kullanıldığını düşündürür.

Uyku da EEG'de bir aktivasyon yöntemi olarak büyük önem taşır. Birinci dönem uyku-uyanıklık arası geçiş dönemidir, alfa ritmi kaybolurken yerini düşük voltajlı yavaş aktivitelere bırakır ardından verteks bölgesinde yüksek amplitüdlü keskin dalgalar belirir. Deneyimsiz bir göz uyanıklık sırasında oluştuğunu sanarak bu dönemi patolojik olarak yorumlayabilir. İkinci dönemin işareti frontosantral yerleşimli 12–14 Hz sinüzoidal yapıdaki uyku iğleridir. Üçüncü ve dördüncü dönemler yavaş dalgalı uyku olarak anılır, yüksek amplitüdlü, yaygın ve düzensiz yavaş dalgalardan oluşur. REM (rapid eye movement) dönemi ise düşük voltajlı, değişken frekanslı bir aktivitedir ve rüyaların görüldüğü ve hızlı göz hareketlerinin ve kaslarda atoninin kaydedildiği dönemdir. REM uyku başlangıcından sonra yaklaşık 90 dakika sonra belirdiği için gündüz yapılan kısa süreli uyku incelemelerinde genellikle görülmez. Uyku hastalıklarının ayırıcı tanısında polisomnografi en değerli yöntemdir. Burada hastanın EEG dışında solunumu, göz ve ekstremite hareketleri de kaydedilir. Hasta açısından ciddi bir tehlike oluşturan

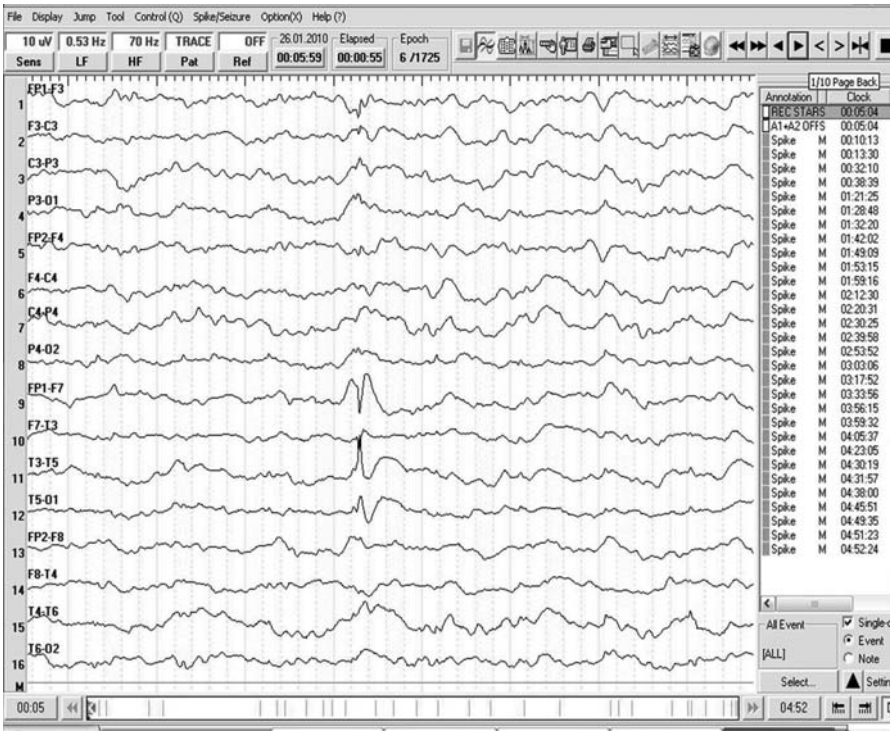


Şekil 4 — İnsan EEGsinde temel frekanslar.

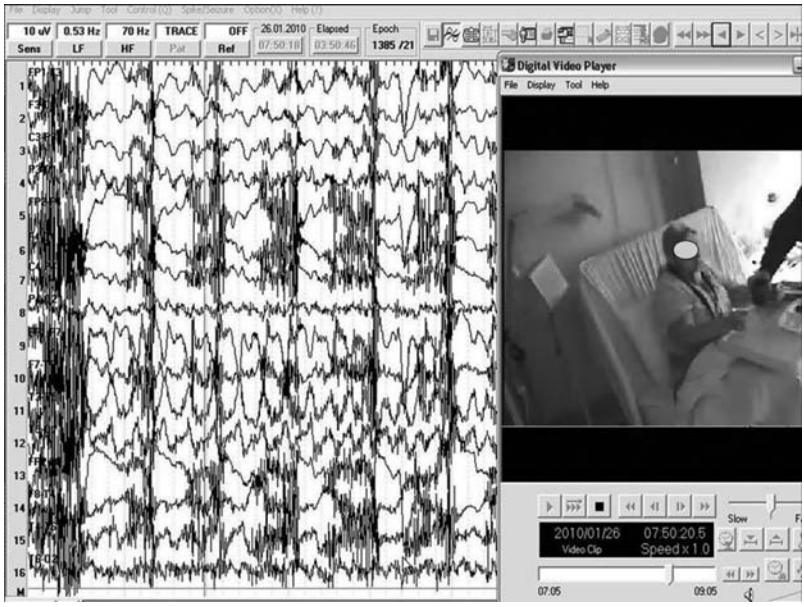
uyku apnesi için bu inceleme vazgeçilmez bir tanı aracı konumundadır.

EEG de rastlanabilecek başlıca patolojik bulgular nonspesifik yavaş dalgalar ve epileptiform aktivite olarak iki ana gruba ayrılır. Yavaş dalga aktivitesi teta (4-7Hz) ve delta (1-3Hz) olarak gruplanır. Görülen yavaş dalganın lokalizasyonu önemlidir. Sıklığı, amplitüdü, varsa ilişkili olduğu diğer faktörler kaydedilir. Epileptiform anomaliler, diken (70 msn altı tabanı olan) ve keskin (70-200 msn tabanlı) dalgalardır ve bu dalga formlarının altında yatan fizyolojik olay paroksizmal depolarizasyon kaymasıdır. Jeneralize epileptiform anomalilerin örnekleri Şekil 2 ve 3'de görülebilir, EEG de fokal bir odak ise Şekil 5'de gösterilmiştir. Yavaş dalga ve epileptiform anomali birlikte de bulunabilir. Ancak tipik epileptiform EEG anomalilerinin normal kişilerde de (normal çocuklarda %1.5-5 oranında) görülebildiği bilinmektedir. Tam tersine, epileptik bir hastanın EEG incelemesinde sadece yavaş dalgalar görülebilir, hatta inceleme tamamen normal olabilir. Bu açıdan EEG değerlendiren hekim, klinisyeni bir tanıya yönlendirmekten kaçınmalıdır.

EEG "mapping" denen yöntem EEG dalgalarının frekanslarının haritalanması ilkesine dayanır ve görsel analize üstünlüğü olmadığı gösterildiğinden bilimsel olarak yararlı bir yöntem olmadığı bilinmelidir. Son yıllarda giderek daha sık kullanılan video-EEG monitorizasyon olarak isimlendirilen yöntemde hastanın görüntüsü ve EEG eş zamanlı olarak kaydedilmekte ve bulgular çok daha detaylı bir şekilde karşılaştırmalı olarak incelebilmektedir (Şekil 6). Bu yöntem başlıca epilepsiyi taklit eden durumlardan ayırmak, nöbet tipini belirlemek ve nöbete eşlik eden semiyolojik özellikleri gözlemlemek için kullanılır. En önemli ve sık kullanım nedenlerinden biri, ilaç tedavisine dirençli olgularda nöbet kaydı yapılarak sorumlu epileptojenik odağın belirlenmesi ve epilepsi cerrahisine hazırlıktır. Video-EEG monitorizasyon bu anlamda epilepsi cerrahisinin olmazsa olmazıdır. Video-EEG'nin yorumlanması ciddi bir iktal EEG ve klinik nöbet semiyolojisi bilgisi gerektirir, bu nedenle epilepsi merkezlerinde yapılmalıdır. Video- EEG'nin klinik pratikte çok yarar sağladığı bir konu da psikojen non-epileptik nöbetlerin ya da diğer adıyla psödo-nöbetlerin tanınmasıdır. Psödo-nöbetli bir hastanın boş yere yanlış bir tanıyla gereksiz anti-epileptik ilaç almasının önüne geçilmiş ve gereken doğru tedavinin planlanmasına olanak sağlanmış olur. Tam tersine psödonöbet sanılan bir tablonun aslında gerçekte epilepsi nöbeti olduğu görü-



Şekil 5 — Fokal epilepsisi olan olguda sol ön temporal bölgede faz karşılaşması gösteren keskin dalga dikkati çekmektedir.



Şekil 6 — Video-EEG monitorizasyonu yapılan bir hastanın görüntüsü.

lebilir. Bu durum özellikle frontal lob kökenli nöbetlerde söz konusudur.

Non-invazif, yani yüzeyel video-EEG ile odak gösterilemediğinde ayrıntılı klinik ve görüntüleme analizlerinin de yardımıyla, o hasta için bir yaklaşım belirlenip invazif EEG de yapılabilmektedir. İnvazif video-EEG'de hastadaki epilepsi odağının durumuna ve yerleşimine göre beyin parenkimine stereotaktik derin elektrodların veya subdural "grid" ve "strip" denen elektrodların yerleştirilmesi söz konusudur. Bu teknikler, infeksiyon ve



Şekil 7 — Açıklanamayan uyku eğilimi, kooperasyon kısıtlılığı ve gözlerde nistagmoid hareketleri olan hastada yapılan EEG incelemesi nonkonvülzif status epileptikus ön tanısını kanıtlayan devamlı jeneralize 3.5 Hz diken/keskin dalga varlığını göstermektedir.

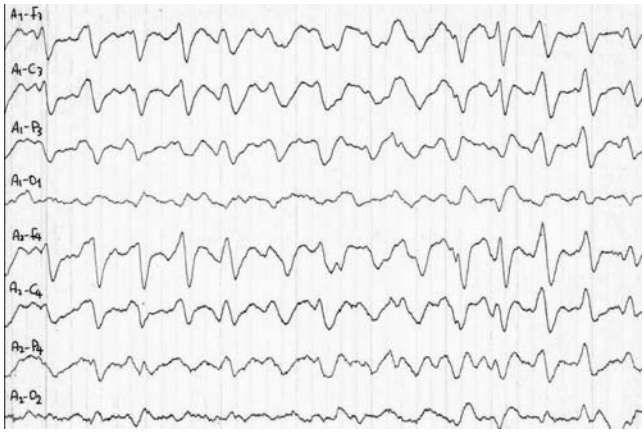
kanama başta olmak üzere riskler taşımaları açısından non-invazif EEG'den farklılık gösterirler. Semi-invazif deyimi ise foramen ovale düzeyinde yerleştirilen elektrodları içerir. Çok ağrılı olması ve fazla bir üstünlüğü olmaması nedeniyle seyrek olarak uygulanır.

EEG'nin klinik olarak önem taşıdığı durumlar ve indikasyonları ilgili hastalıkların laboratuvar incelemeleri bölümlerinde aktarılmıştır. Epileptik hastalarda karakteristik epileptiform EEG bulguları ile klinik tanı doğrulanabilir. Status epileptikusta ve yoğun bakım hastalarında EEG takibi büyük önem taşır. Nonkonvülzif status epileptikus tanısı için ise EEG vazgeçilmez ve kesin tanı koyduran yöntemdir (Şekil 7).

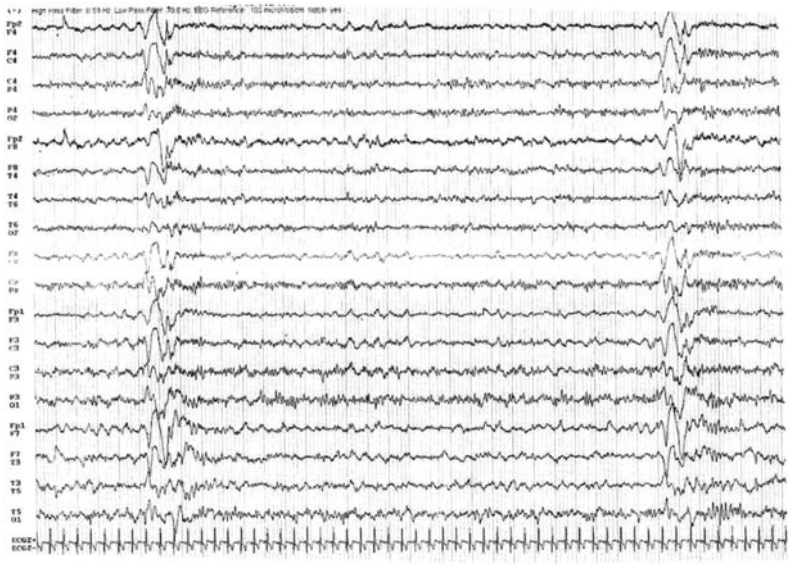
EEG'nin inceleme olarak çok önem taşıdığı diğer durumlar acil poliklinikte ensefalit veya ensefalopati olasılığı, intoksikasyonlar ve metabolik olaylar olarak özetlenebilir. Önemli ve tanı koydurucu bazı EEG bulguları şu başlıklar altında toplanabilir:



Şekil 8 — İnme sonrası nöbet geçiren olguda sol temporoparietal bölgede periodik tekrarlayan geniş tabanlı keskin dalga özelliğindeki lateralize epileptiform deşarjlar (PLED) ve izlenmektedir.



Şekil 9 — Hepatik ensefalopati tablosundaki olguda hemisfer ön yarılarında trifazik dalgalar (hörgüçlü delta dalgası görünümüne dikkat ediniz).



Şekil 10 — SSPE olgusunda tipik periodik paroksizmler görülmektedir.

Periodik Lateralize Epileptiform Deşarjlar (PLED): genellikle akut ve haraplayıcı bir beyin lezyonunu yansıtır ve nöbetlerle önemli oranda ilişkilidir (Şekil 8).

Trifazik Dalgalar: karaciğer ensefalopatisinde büyük ölçüde anlamlıdır, bazen diğer toksik-metabolik ensefalopatilere de eşlik edebilmektedir. (Şekil 9)

Fokal yavaş dalga bulgusu %70 olasılıkla kaydedildiği bölgede yapısal bir beyin lezyonunun varlığını düşündürür.

Jeneralize 1 Hz Periyodik Keskin Dalga Paroksizmleri: Jacob-Creutzfeldt hastalığında bu tipik EEG bulgusu varsa tanı açısından patognomoniktir

Periodik Paroksizmler: Subakut sklerozan panensefalit'te (SSPE) yavaş dalgalar ve eklenen keskin elemanlardan oluşan jeneralize deşarjın periyodik aralarla çekim süresince tekrarlamasıdır (Şekil 10).

ELEKTROMİYOGRAFİ VE SİNİR İLETİM İNCELEMELERİ

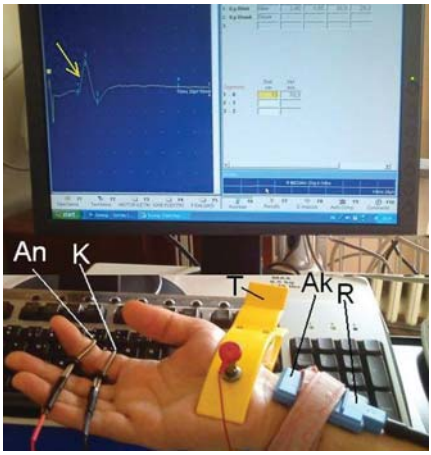
Dr. A. Emre Öge

Elektromiyografi ve sinir iletim incelemeleri periferik sinirleri, kasları ve nöromüsküler kavşağı tutan hastalıkları belirlemede ve bu hastalıkların ayırıcı tanısında en çok kullanılan araştırma yöntemleridir. Daha nadir olarak merkez sinir sistemini etkileyen hastalıklar hakkında doğrudan olmayan bilgiler edinilmesine de yardımcı olurlar. Bu incelemeler günümüzde yaygın olarak bulunan ve elektronik teknolojisindeki gelişmeler sayesinde hem kaliteli elektrofizyolojik kayıtlar sağlayan hem de fiyatları oldukça ucuz olan cihazlarla yapılır.

Sinir İletim İncelemeleri

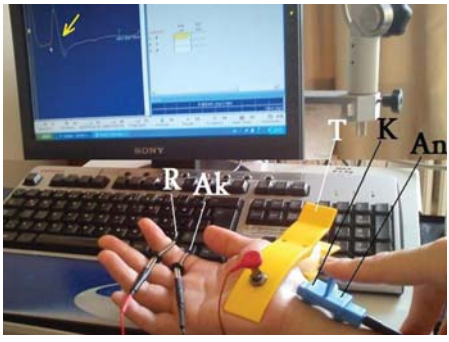
Kısa süreli (birkaç yüz µs) kare dalga şeklindeki elektriksel uyaranlarla periferik sinirler kolayca uyarılır. Sinir iletim incelemelerinde genellikle üzerinde çalışılan sinirin tüm liflerini eksite edecek şiddetteki uyarımlar, deri üzerine yerleştirilen bir yüzeyel elektrod çifti aracılığıyla uygulanır. Bu amaçla, kaydedilen yanıtın daha fazla büyüyemediği düzeye kadar uyarım şiddeti (ve gerekiyorsa süresi) arttırılır ve bu düzeyin biraz daha üzerinde uyarımlar verilerek kayıtlamalar yapılır (supramaksimal uyarım).

Duyusal iletim incelemelerinde elektriksel uyarımla sinir lifleri üzerinde ortaya çıkıp yayılan aksiyon potansiyelleri, genellikle sinirin geçtiği bölgede deri üzerine yerleştirilen aktif ve referans kayıt elektrodları ile kaydedilir. Uyarımla ortaya çıkan aksiyon potansiyeli sinir üzerinde her iki yönde yayılır ve kayıt elektrodları üzerine yerleşitirildikleri sinir üzerinde kendilerine yaklaşan, altlarından geçen ve uzaklaşan aksiyon potansiyelini bir yakın alan potansiyeli olarak kaydederler (Duyusal aksiyon potansiyeli=DAP). Eğer kayıt elektrodları uyarım

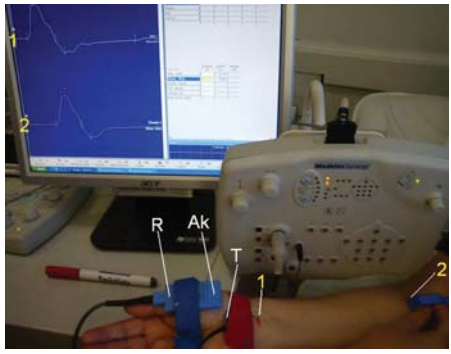


Şekil 11 — Median sinirin ikinci parmak uyarımı ile kaydedilen ortodromik duyusal iletimi. K: Uyarıcı halka elektrod çiftinin katodu, An: Uyarıcı anodu, T: Toprak elektrod, Ak: Bir plastik bar üzerine yerleştirilmiş kayıt elektrodları çiftinin Aktifi, R: referans. Sarı ok kaydedilen duyusal aksiyon potansiyelini gösteriyor.

elektrodlarına göre daha proksimale yerleştirilirse, yani duyusal sinir üzerinde fizyolojik iletimin olduğu yöne doğru seyahat eden aksiyon potansiyelleri kaydedilirse ortodromik sinir iletimi (Şekil 11), elektrodlar bunun tersi şekilde yerleştirilir ve sinirdeki fizyolojik iletimin aksi yönünde ilerleyen aksiyon potansiyelleri kaydedilirse antidromik iletim (Şekil 12) söz konusu olur. Bazen ulnar ve median sinir gibi hem duyusal hem motor lifleri taşıyan sinirler bir yerinden uyarılıp başka bir yerinden sinir aksiyon potansiyeli kaydedilebilir (karışık=mikst sinir iletimi).



Şekil 12 — Median sinir antidromik duyusal iletimi. K. Uyarıcı katodu, An: Uyarıcı anodu, T: Toprak elektrod, Ak: Bir plastik bar üzerine yerleştirilmiş kayıt elektrodları çiftinin Aktifi, R: referans. Sarı ok kaydedilen duyusal aksiyon potansiyelini gösteriyor.



Şekil 13 — Median sinir motor iletim incelemesi. T: Toprak elektrod, Ak: Bir plastik bar üzerine yerleştirilmiş kayıt elektrodları çiftinin Aktifi, R: referans. 1: Sinir bilek düzeyinden supramaksimal şiddette uyarılarak BKAP kaydedilmiş (Ekranda üstteki trase) ve uyarım yeri işaretlenmiş. 2: Şimdi sinir antekübital fossadan uyarılarak BKAP kaydediliyor (alttaki trase).

Motor iletim incelemelerinde kayıt elektrodları uyarılan sinirin innerve ettiği bir kasın üzerine, aktif kasın karnına, referans da tendonu üzerine de gelecek şekilde yerleştirilir. Kas üzerinden kaydedilen yanıt supramaksimal uyarımla eksite edilen kas liflerinin tümünün bileşik aktivitesini yansıttığından bileşik (=compound) kas aksiyon potansiyeli (BKAP) olarak isimlendirilir (Şekil 13).

Bir iletim incelemesinde elektromiyografi cihazı uyarımı verirken kayıt trasesinin süpürmesini de başlatır. Böylece ekran üzerinde kaydedilen DAP veya BKAP'ın başlangıç noktasının (genellikle temel çizgiden ayrıldığı nokta) uyarım anına göre zamansal gecikmesi (latans=latency) ve büyüklüğü (temel çizgi ile negatif tepe noktası veya negatif-pozitif tepeler arası amplitüd, mV veya µV cinsinden; temel çizgiden ayrılan negatif tepenin ya da tüm eğrinin alanı, cinsinden) ölçülür. Eğer sinir birden çok noktada uyarılırsa (bu genellikle motor iletim incelemelerinde yapılır) iki nokta arasındaki uzaklık, bu noktalardan uyarımla elde edilen yanıtların latanslarının farkına bölünerek o sinirin iletim hızı hesaplanır (m/s cinsinden). Rutin sinir iletim incelemelerinde değerlendirilen bu parametrelerin tümü kalın miyelinli sinir liflerinin fonksiyonlarını yansıtır, bu nedenle sadece ince ve miyelinsiz sinir liflerini etkileyen daha nadir patolojik süreçleri göstermekte duyarsız kalırlar.

Sinir iletim incelemeleri genel olarak iki cins patolojik süreci yansıtabilirler. Eğer söz konusu süreç incelenen sinirde aksonal hasar yaratmışsa, yani sinir fonksiyon gören aksonlarını bir oranda kaybetmişse, kaydedilen DAP ve BKAP'ların büyüklüğü azalacak, buna karşılık iletim hızları azalmayacak ya da kalın çaplı miyelinli liflerin kaybına bağlı olarak hafif derecede yavaşlayacaktır.

KISIM 3
NÖROLOJİK SEMPTOM VE SENDROMLAR

BÖLÜM 1
AĞRI

Dr. Selçuk Dinçer, Dr. Serdar Erdine

Ağrı, insanlık tarihi boyunca varolmuş ve vücudun zararlı uyarılara karşı alarm sistemi olarak görevini yerine getirmiştir. Ancak, zararlı uyarandan bağımsız olarak süresi uzadığında kendisi zararlı bir uyaran halini alarak insanoğlunun en amansız düşmanı olmuştur. Tarihsel süreç içerisinde tanımı, algılanması, tedavisi çeşitlilikler gösteren ağrının nörofizyolojisi ve patofizyolojik mekanizmaları konusunda bilgilerimiz giderek artmış ve zaman insanlık lehine gelişmeler göstermiştir.

İ.Ö.16. yüzyıla ait eski Mısır'dan günümüze ulaşabilen belgelerde ağrının insan bedenine giren kötü tanrılar veya ruhlar tarafından oluşturulduğu inancının hakim olduğu görülmektedir. Sinir sisteminin etkinliği henüz bilinmediğinden travmaya bağlı ortaya çıkan ağrıların kalple ilgili olduğuna inanılıyordu (Todd 1985). Hintlilerin hayvansal ve bitkisel kaynaklardan elde ederek kullandıkları analjeziklerin tarihi İ.Ö.4000 yıllarına dayanmaktadır.

Çinlilerin felsefesine göre doğanın temel güçlerinden pozitif olanları temsil eden "Yang" ile negatif olanları temsil eden "Yin"' arasında ortaya çıkan dengesizlikler ağrı gibi patolojik durumları veya hastalıkları ortaya çıkarmaktadır. Ağrı konusundaki ilk teorilerin ortaya çıkmaya başladığı dönem eski Yunan uygarlığı dönemidir (Rey 1993). İlk Ağrı teorisi, Atomcu felsefenin kurucularından olan Democritos (İ.Ö. 460-371) tarafından tanımlanmıştır. Democritos ağrının, vücuttaki keskin partiküllerin normal durumdaki pariküllere çarparak meydana getirdiği bir rahatsızlık olduğunu düşünmüştür. Bilimsel temelleri olan ilk teori 1965 yılında İngiliz fizyolog Patrick Wall ve Kanadalı fizyolog Ronald Melzack tarafından öne sürülen "Kapı kontrol teorisi"'dir. Kapı kontrol teorisi, ağrı konusunda milad sayılmaktadır ve bu dönemden sonra ağrının ortaya çıkışı ve iletimi konuları daha anlaşılır bir hal almış, ağrı ile olan savaşta büyük ilerlemeler kaydedilmiştir.

Ağrının Tanımı

Ağrının en kabul görmüş tanımı 1979 yılında, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) Taksonomi komitesi tarafından yapılmıştır. IASP'ye göre ağrı, "vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan, var olan veya olası bir doku hasarına eşlik eden, insanın geçmişteki deneyimleri ile de ilgili, sensoryal ve emosyonel, hoş olmayan bir duyudur (Lindblom 1979). Ağrının insan üzerindeki etkilerine dikkat çeken tanımlamayı Dr. Albert Schweitzer yapmıştır. 1952'de Nobel barış ödülü almış olan Dr. Schweitzer ağrıyı, "insanlık için zalim bir hükümdar hatta ölümden daha korkunçtur" diye tanımlamaktadır. Ağrının subjektif özelliğine vurgu yapan en ünlü deyiş ise ağrı tedavi hemşireliğinin gelişmesinde öncülük yapmış olan hemşire Margo McCaffery'e aittir. Ünlü deyişinde McCaffery "ağrı, hasta ne diyorsa o'dur" tanımlamasını yapmıştır.

Ağrı her zaman subjektiftir. Kişiden kişiye ağrı tanımı ve şiddeti farklılıklar gösterebilir. Bu sebeple kişinin geçmişte yaşadığı deneyimlerle ilişkili olduğu söylenebilir. Ağrının değerlendirmesi yapılırken, ağrının fiziksel ve fiziksel olmayan bileşenlerinin olduğu unutulmamalıdır. Birçok hasta doku harabiyeti veya patofizyolojik değişiklikler olmadan da ağrı duyabilir. Bu duyuyu doku harabiyeti ile ortaya çıkan duyudan ayırt etmek mümkün değildir. Ağrının patofizyolojik mekanizmalarının tanınması ve uygun tedavinin düzenlenmesi için öncelikle nörofizyolojik mekanizmaların anlaşılması gerekmektedir (Bonica 1990, Merskey 2008).

Ağrının Sınıflaması

Ağrı, zamana bağlı olarak akut ve kronik olarak sınıflandırılır. Ağrı sınıflaması, özellikle de kronik ağrının sınıflaması, ağrının subjektif karakteri nedeniyle oldukça zor-

dur. Zamana bağlı ağrı sınıflamasından başka, nörofizyolojik mekanizmalara, etiyolojik nedenlere ve rejyonal dağılıma göre ağrı sınıflaması yapılmaktadır.

Zamana Bağlı Ağrı Sınıflaması: ***Akut ve kronik ağrı*** olarak ikiye ayrılır. ***Akut ağrı*** ani olarak başlayan, neden olan lezyon ile ağrı arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkisi bulunan, nedenin iyileşme sürecinde giderek kaybolan, nosiseptif nitelikte ağrılardır. Biyolojik açıdan ağrı bir doku hasarının, hastalığın belirtisidir ve uyarıcısıdır. Akut ağrı ile beraber taşikardi, terleme, solukluk gibi otonomik bulgular bulunur. Akut ağrının algılanmasında sosyal, kültürel ve kişisel unsurlar önemlidir, algılanması anksiyete ile artar. İkincil kazanımlar genellikle rol oynamaz. Post-operatif ağrı, tanı amaçlı girişimlerin ağrısı, diş ağrısı akut ağrı örnekleridir.

Kronik ağrı bir doku hasarında iyileşmeyi takiben veya akut bir hastalığın normal seyrinin ötesinde bir aydan uzun süren ağrılar olarak tanımlanmıştır. Bir çok araştırmacı kronik ağrıda zaman parametresinin belirgin bir kurala bağlı olmaksızın kullanıldığına inanır. Süre, kronik ağrının ayırıcı unsuru değildir. Kronik ağrı tanısında temel ölçüt, herhangi bir nosiseptif bileşen değil, davranışsal-bilişsel görünümdür. Kronik ağrılı hastada akut ağrıda gözlendiği kadar belirgin otonomik yanıtlar yoktur. Sempatik tonus artışı, nöroendokrin fonksiyonlarda artış belirgin olabilir. Kronik ağrıda kişisel ve çevresel unsurların rolü vardır. Depresyon yaygındır, ikincil kazanımlar ve hastalık rolü gibi davranış bozuklukları vardır (Derasari 2000).

Nörofizyolojik Mekanizmalara Göre Ağrı Sınıflaması: ***Nosiseptif ve nöropatik*** (non-nosiseptif) olarak ayrılır. ***Nosiseptif ağrı***, somatik ve viseral ağrı olarak ayrılır. Bu ağrılar klinik görünümleri kadar mekanizmaları açısından da farklı özelliklere sahiptirler. Somatik ağrı sensoryal liflerle iletilir, ani başlar ve tanısı kolay konur. Sinir köklerinin yayılım yerinde ya da periferik sinirler boyunca hissedilir. Viseral ağrı otonomik (sempatik) liflerle taşınabilir. Yavaş başlar, sızlayıcıdır, yaygın olup iyi lokalize edilemez. Kramp tarzında, olaydan çok uzak spinal segmentlerde de hissedilebilir. Değişik viseral organların ağrı paternleri birbirine benzer ve somatik ağrıyı taklit eder. Her organa uyan deri bölgelerinde hiperestezi ortaya çıkar. Derin dokulardan kaynaklanan ağrı deridekinden farklıdır ve bir travma ya da hastalığa bağlıdır. Somatik ağrılar kas-iskelet kökenlidir. Eklem ya da adeleler A delta ve C lifleri tarafından uyarılır. Eklem enflamasyonunda da mekanik etki ile A delta ve C lifleri uyarılırlar. İskemik kas kontraksiyonlarından miyelinsiz primer afferentler sorumludurlar.

Viseral ağrıda oluşan yansıma ağrısının oluşumunu açıklamak amacıyla çeşitli ağrı teorileri ortaya atılmıştır. Fakat hiçbiri tam olarak viseral ağrı mekanizmasını tam açıklamamaktadır. Birçok iç organ dokunma, ısı gibi uyaranlara hassas değildir. Viseral ağrının boş organların aşırı gerilmesi ve düz kas kontraksiyonu; solid organlarda kapsül gerilmesi; viseral kaslarda anoksi; aljezik maddelerin birikimi; mide-özofagus mukoza inflmasyonu gibi kimyasal etkilerle oluştuğu düşünülmektedir. Viseral organlar ya organ duvarındaki primer somatik sinirlerden ya da otonom sinir sisteminden inerve olurlar. Yüzeyel ağrılar genellikle keskindir. Derin dokulardan gelen ağrılar ister somatik, ister viseral olsun daha künt ve sızlama şeklinde ortaya çıkabilir. Değişik viseral organların ağrı paternleri somatik bölgelerden gelen ağrıyı taklit eder. Kişi ağrısını nosiseptif somatik nöronları ile viseral afferentlerin konverjansı nedeniyle belirli cilt bölgelerinde hissedilebilir. Bu bölge akut olarak ağrılı ya da ağrısız uyarana duyarlı hale gelebilir. Bu olay arka boynuz nöronlarında aktivite artışına bağlı olabilir ve hiperestezi adını alır. Herhangi bir organda ortaya çıkan ağrının geniş bir dermatomal alanda hissedilebileceği unutulmamalıdır. Bu da viseral ağrının tanısını güçleştirmektedir. Genel olarak viseral ağrıya sebep olan uyaranların, somatik ağrıya sebep olanlardan farklı olduğu düşünülmektedir. Viseral afferentler spinal kord arka kökünde somatik nosiseptif afferentler gibi birleşirler ve spinotalamik traktustan üst merkezlere iletilirler. Viseral afferentler pekçok segmentin arka boynuzunda birleştikleri için müphem, zor lokalize edilen bir ağrı ortaya çıkar. Efferent somatik motor aktivitede refleks artış, iskelet kaslarında spazma yol açar. Böylece örneğin, abdominal kaslarda kasılma ve sertlik oluşur. Bu aktivite enflamasyona uğramış parietal peritonu uyarabilir.

Nöropatik Ağrı: Nosiseptif ağrıdan sorumlu olan nosiseptörler sinir dokusu hariç tüm organ ve dokularda gösterilmiştir. Nöropatik ağrı ile nosiseptif ağrı arasındaki temel farklılık sürekli bir nosiseptif akımın olmayışıdır. Wall, periferik nöropatik ağrı için olası dört mekanizmayı tanımlamıştır: a) kapı kontrol mekanizmasında fonksiyon bozukluğu oluşabilir, b) sinir mekanik olarak hassaslaşabilir ve ektopik uyarı odağı olabilir, c) kalın ve ince lifler arasında geçiş "cross-talk" oluşabilir ve d) santral fonksiyonlarda hasar gelişebilir.

Nöropatik ağrıda tanımlanmış bir periferik veya santral sinir hasarı bulunabilir. Ancak birçok nöropatik ağrılı hasta, uyarımdan bağımsız, persistan ya da paroksismal ağrıdan yakınır. Bu ağrı yanıcı ya da keskin olabilir, sempatik sinir sitemi aktivitesi ile birlikte bulunabilir. Persistan yanıcı ağrı, ağrı ileten C liflerinin spontan aktivitesini ve ağrı iletiminde önemli bir kavşak olan dorsal boynuz nöronlarının duyarlılığını akla getirir. Normalde zararsız, mekanik ve termal uyarımları ileten geniş miyelinli A lifleri ise uyarımdan bağımsız parestezi ve santral duyarlılığı takiben dizesteziden sorumlu tutulur. Stimulus kaynaklı ağrı, periferik sinir yaralanması ve hasarının ortak unsurudur. İki anahtar özelliği vardır; hiperaljezi ve allodini. ***Hiperaljezi,*** eşiğin üstünde bir ağrılı uyarana orantısız olarak artmış ağrı yanıtıdır. Nosiseptör uyarımının

BÖLÜM 2
BÖLGESEL AĞRI SENDROMLARI

Dr. Gül Köknel Talu, Dr. Selçuk Dinçer, Dr. Serdar Erdine

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (IASP)'ne göre ağrının tanımı; var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşa gitmeyen duysal ve emosyonel deneyimdir. Bu tanıma göre ağrı, bir duyum ve hoşa gitmeyen yapıda olduğundan her zaman özneldir. Bu nedenle ağrıyı değerlendirirken hem fiziksel hem de fiziksel olmayan bileşenlerine dikkat etmek gerekmektedir. Klinik olarak ağrının değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Bunlardan en önemlisi hastada mevcut olan ağrının kabul görmüş bir sınıflama sistematiği içinde yerinin belirlenmesidir. Geçmişten günümüze kadar ağrının sınıflamasında birçok parametre değerlendirilerek ağrının doğru sınıflaması yapılmaya çalışılmıştır. Ağrıyı tek boyutlu olarak değerlendiren sınıflamalarda, ağrının süresi, etiyolojisi, nörofizyolojik mekanizmaları ve ağrının ortaya çıktığı vücut bölümleri dikkate alınmıştır. Ancak ilk kez IASP'nin taksonomi alt komitesi kronik ağrılı gövde bölümlerini, etkilenen sistemleri, ağrının özelliklerini ve tipini, süresini, şiddetini ve etiyolojisini de içeren bir multiaksiyal sistem oluşturmuştur.

Multiaksiyel ağrı sınıflamasında ağrı beş eksende değerlendirilir. Bu eksenlerden, 1. eksen, ağrının yer aldığı vücut bölgesini; 2. eksen, ağrının etkilediği sistemleri; 3. eksen, ağrının geçici özellikleri ve oluşum sürecini; 4. eksen, ağrının süresi ve şiddetini ve 5. eksen, ağrının etiyolojisini oluşturmaktadır. Ağrının sınıflamasında gelinen bu noktada da eksiklikler olduğu görülmüştür. Temel itiraz noktalarından birisi, IASP sisteminin sıradan bir hekim tarafından kullanımının zor olması, uzmanlık gerektirmesidir. Ağrının sınıflaması konusunda ağrının tüm özelliklerini barındıran evrensel bir sistem geliştirilememiştir. Tüm eksikliklerine rağmen, bölgesel ağrı sınıflaması klinisyenlerce en çok tercih edilen ağrı sınıflaması olarak görülmektedir (Bonica 1990, Boyd 1989).

Boyun ve Kol Ağrıları

Servikal spondiloz ve servikal diskopati güncel dünyamızın hastalığı halini almıştır. Servikal spondiloz gelişiminde doğal yaşlanma, kemik ve eklemlerdeki fiziksel ve kimyasal değişiklikler, su ve elastikiyet kaybı rol oynamaktadır. Vertebralar arası yastık görevi gören diskler zaman içinde sertleşir ve hırpalanmaya müsait hale gelir ya da bu yastıkçıklar normal yerlerinden çıkıp çevre dokulara, spinal sinir köklerine, ya da omuriliğe baskı yapabilirler. Aynı zamanda yaşlanma, duruş bozuklukları ve travma gibi nedenlerden dolayı omurgayı oluşturan kemiklerin sıklıkla kenarları sertleşir, kemikleşir, kemik çıkıntıları oluşur. Bu çıkıntılara osteofit denir. Bu çıkıntılar da spinal sinirlerin çıkış bölgelerini daraltıp, sinirleri baskı altına alabilir (Romanoff ve ark. 2003). Osteofitlerin oluşması sadece yaşa bağlı değişiklikler ile olmaz. Günlük yaşamdaki çeşitli olaylar bu değişikliklerin hızlı gelişmesine, semptomatik hale gelmesine yol açar. Whiplash hasarı (kamçı hasarı) trafik kazalarında çok sık görülür. Kamçı hasarında hiperekstansiyon ve/veya hiperfleksiyon hasarı ortaya çıkmaktadır (Barnsley ve ark. 1994, Malanga ve Peter 2005). Baş-boyun sahip olduğu normal hareket yelpazesinin ötesinde ileri ve/veya geri hareket eder. Bu hareket doğal değildir ve çok kuvvetlidir. Bu nedenle boyun bölgesindeki kaslar ve ligamanlar hasar görür. Kaslar ve ligamanlar bu hasara karşı gerilme, sertleşme, kaslarda güçsüzlük şeklinde yanıt verir. Yaş, dejeneratif yapı bozuklukları, osteoartrit, spinal stenoz ya da dejeneratif disk hastalıkları, omurgayı olumsuz etkilemektedir. Osteroartrit çok yaygın olarak görülen, görülme sıklığı yaşla birlikte artan kıkırdak dokunun yapı bozukluğudur. Osteoartrit varlığında daha önce sözü edilen osteofitlerin oluşumu olasılığı artar. Bu osteofitler de sinir köklerini sıkıştırabilir. Spinal stenoz omurgayı oluşturan yapıların, yani sinir köklerinin çıktığı foramenlerin, omuriliğin, vücuda dağılan sinirlerin baskı altında kalmasına yol açar. Boyun bölgesindeki daralmalar boyun ağrısına, omuz ağrısına, kol-el ağrısına yol açar. Bu ağrılara sinirlerin ve kasların yetersiz çalışması, uyuşukluk, kas güçsüzlüğü belirli evrelerde eşlik ederler (Romanoff ve ark. 2003). Miyofasyal ağrılar baş-boyun ağrılarının en yaygın nedenlerinden birisi olup bu bölgelerde bulunan adale yapılarından kaynaklanan patolojilerdir. Özellikle boyun ve omuzda bulunan adalelerde (semisplenius kapitis, trapez, romboid, sternokleidomastoid, pektoral adeleler, deltoid) oluşan miyofasyal ağrı sendromlarında servikal bölgeye yayılan ağrılı yakınmalar oluşur.

Boyun Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi

Boyun ağrısı farklı yaş gruplarında, farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Boyundaki bir problem baş, omuz, kol, eller ve sırtta hissedilebileceği gibi, vücudun farklı bazı bölgelerindeki problemler ya da tüm vücudu ilgilendiren sistemik hastalıklar boyunda ağrı olarak duyulabilir. Bu nedenle uzun süren, baş ağrısı, omuz-kol ağrısı, sıcaklık hissi, bulantı, görmeyle ilgili bulgular, kulak çınlaması, göğüs ağrısı, uyuşukluk, karıncalanma, kas güçsüzlüğü ve sıkıntı hissinin eşlik ettiği boyun ağrılarında zaman kaybetmeden tanı koymak ve tedaviye başlamak gereklidir (Boden ve ark. 1990). Hekim, boyun ağrısı ile karşısına gelen hastada ağrının özelliklerini, ne zaman başladığını, şiddetini, yerini, nereye yayıldığını, hangi aktivitelerden sonra başladığını, hangi aktiviteler ile arttığını, hangi aktiviteler ile azaldığını, vücudunda başka yerlerin ağrıyıp ağrımadığını, daha önce boyun ağrısı nedeni ile tedavi edilip edilmediğini, hastanın genel hastalıklarını, kullandığı ilaçları sorgulamalıdır. Aynı şekilde hastanın kaslarının, eklemlerinin, motor gücünün muayene edilmesi, duruşun, eklemlerin hareket kabiliyetinin fizik muayene ve ileri tetkik yöntemleri ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Masum kas kasılmaları genellikle birkaç gün ile bir iki hafta içinde kendiliğinden geçer. Ligamanları ilgilendiren sorunlar daha uzun sürelidir, bu tip boyun ağrıları genelde birkaç ay içinde geçerler. Diskleri ilgilendiren disk dejenerasyonu, herniasyon gibi problemler ise genelde 3-6 aydan önce gerilemezler. Tabi ki altta yatan problemin boyutu, uygulanan tedavi, iyileşme sürecini direkt etkileyecektir. Altı aydan uzun süren, kronikleşen boyun ağrıları dejeneratif bozukluklara işaret eder. Bu bozukluklar diski, kemik yapıyı, ligamanları ya da mekanik instabiliteyi ilgilendirirler.

Aktivite ile artan ağrı ya da ağrının birkaç saatlik aktivite ile çoğalması, pozisyon değiştirmek, dinlenmek ile azalması mekanik kaynaklı boyun ağrılarını düşündürür. Ağrının gün içinde artması, dinlenme ile geçmemesi, azalmaması, gece çoğalması sistemik, metabolik, tümöral ya da psikososyal nedenleri akla getirmelidir. Bu nedenle ağrı ile birlikte ortaya çıkan ateş, kilo kaybı gibi bulgular önem taşır (Boden ve ark. 1990).

Ağrının yeri, yayıldığı noktalar muayenede önemlidir. Ağrı bir noktada olabileceği gibi boynun, omuzun, başın, kolların çeşitli bölümlerine yayılabilir. Lokalize boyun ağrıları, yani boynun belirli bölgesinde bulunan ağrılar, kas ve ligamanların tutlmasını gösterir. Faset eklemler veya diskopatilerden kaynaklanan ağrılar daha çok yayılım gösteren ağrılardır. Kollara yayılan ağrılar ise sıklıkla sıkışmış sinir köklerinden kaynaklanır. Kimi zaman altta kemik, ligamanlar, sinirlere ait problem olmadan kasların çeşitli stres faktörlerine bağlı olarak bir ya da birkaç grupta kasılması benzer lokalize/yayılan ağrılar ortaya çıkarabilir. Üst servikal sinirlerin hasarı, baskı altında kalması baş-boyun bileşkesinde (C1-C2) ağrı ve uyuşukluğa yol açabilir. Kimi zaman ağrı boyunun üst bölgesine (C3) ve trapez kasları bölgesine (C4) yayılır. C5 sinirinin baskı altında kalması omuzlarda, üst kolun dış kısmında, kimi zaman ön kolda ağrıya yol açar. C6 sinirinin basısı, ön kol-başparmak bazen işaret parmağında bulgulara yol açar. C7 sinirinin basısı kolun arkasında, işaret ve orta parmaklarda bulgulara yol açar. C8 sinirinin basısı ise kolun iç yüzü, önkol unlar bölge, 4 ve 5 parmaklarda bulgulara yol açacaktır. Ayrıca alt servikal bölgede sinirlerden, disklerden, ligaman ve eklemlerden kaynaklanan ağrılar kendilerini omuzlar arasında, halk arasında kulunç olarak bilinen bölgelerde belli eder. Yukarıda sözü edilen bölgelerdeki bulgular sadece boyun kaynaklı olmayabilir. Bu nedenle benzer bulgular veren hastalıklar ile ayırıcı tanılarının yapılması gerekmektedir. Torasik outlet sendromu ve ulnar sinir nöropatisi kola, önkola, 4 ve 5 parmağa yayılan, C8 sinir kökü tutulumunu andıran bulgular verebilir. Karpal tünel sendromu, başparmak ve ilk iki parmakta ortaya çıkan kimi zaman kollara hatta omuza kadar yayılabilen, C6-C7 sinir kökü tutulumlarını taklit eden ağrı ve parestezi yapar.

Ağrının ve eşlik eden şikayetlerin yeri, dağılımı kadar diğer özellikleri de kaynağı hakkında önemli bilgiler verir. Kas, ligaman ve diskopatiden kaynaklanan ağrılar erken dönemde ani ve keskin niteliktedir. Zaman içinde künt ağrı, sızlama şeklini alır. Kemik ve eklemlerden kaynaklanan ağrılar ise daha derinde hissedilen, sinsi bir ağrıdır. Sinir köklerinin mekanik nedenlerden ya da başka nedenlerden ileri derecede hasar görmesi ile ilgili köke uyan bölgede elektrik çarpması, uyuşma, gıdıklanma, karıncalanma, yanma, batma şeklinde ağrı ortaya çıkabilir. Aynı bölgelerde olabilecek zonklama şeklindeki ağrılar damar yapılardan kaynaklanabilir. Ağrının belirli koşullarda artması veya azalması hem kaynağı açısından hem de düzenlenecek tedavi açısından önemli olabilmektedir. Başı öne eğme, arkaya atma, omuzlara eğme ya da çevirme hareketlerinin biri ya da birden fazlasını yapma sırasında ortaya çıkan ağrı tutulmuş olan kası tanımlayabilir, hangi diskin tutulmuş olduğunu, hangi seviyedeki kemik yapının dejenere olduğunu gösterebilir. Boyunu arkaya atma sırasında ortaya çıkan ağrı sıklıkla arka elemanlardan kaynaklanır. Eğer ağrı yukarıda söz edilen hareketler ile artıyor ve kollardan herhangi birine yayılıyorsa sinir kökü tutulumu var demektir. Tabi ki hastanın yaşı, meşgul olduğu iş de tanıya ulaşmakta yönlendirici olmaktadır. Örneğin 45-50 yaşında ağır spor yapan bir kişide bu bulgular ile foraminal stenoz düşünülürken, daha genç bir kişide disk problemleri akla gelmelidir. Şikayetlerin servikal traksiyon ile geçmesi akla yine diskle ilgili problemleri, ya da disk aralığının daraldığını getirmelidir. Ağrının geceleri artması, bu artmaya dizestezinin eşlik etmesi, daha çok karpal tünel sendromu, torasik outlet sendromu, ya da diğer tuzak nöropatilerini akla getirmelidir (Boden ve ark. 1990).

BÖLÜM 3
DİĞER SOMATİK DUYSAL BOZUKLUKLAR

Dr. M. Barış Baslo

Duyu sistemlerinin işlevi; merkezi sinir sistemini dış dünya, iç ortam ve bedenin mekan içindeki konumu hakkında bilgi sahibi yapmaktır. Sinir sisteminde bu bilgi, **aksiyon potansiyeli** kimliğinde taşınır. Aksiyon potansiyelini tetikleten, duyu sistemleri için özelleşmiş alıcılara (reseptör) uygulanan spesifik uyaranlardır. Bu uyaranlar arasında farklı fiziksel enerji formları (ısı, ışık, mekanik, vb.) bulunur. Çevreden merkeze bilgi iletimini sağlayan aksiyon potansiyeli, **"afferent impuls"** olarak da adlandırılmaktadır. Afferent impuls, taşınan bilgi ve özelleşmiş uyaranın tipine göre, somatik veya viseral sisteme ait olabilir. **Viseral afferent sistem**; seröz ve müköz membranlardan, düz kaslardan kaynaklanan ve çoğunlukla bilince yansımayan genel duyular ile tad ve koku gibi özelleşmiş duyuları kapsar. **Somatik afferent sistem** ise; cilt, çizgili kas – tendon, eklemlerden kaynaklanan genel duyular ile görme, işitme ve denge gibi özelleşmiş duyuları içerir (Gardner ve ark. 2000). Bu bölümde genel somatik afferent sisteme ait semiyolojik özellikler ele alınacaktır.

Genel somatik afferent sistem, ayırt ettirci nitelikteki kaliteli duysal bilgiyi doğrudan merkezi sinir sistemine taşıyıp, hızla beyin kabuğuna ileten lemniskal yolaklardan oluşur. Bu sistem içinde iki yolak dikkati çeker: arka kordon sistemi (grasil ve küneat fasiküller) ile spinotalamik traktüs. **Arka kordon sistemi** yüzeyel dokunma ve bilince yansıyan derin duyu bilgilerinin işlenip taşındığı bölümdür. **Spinotalamik traktüs** ise yüzeyel dokunma ile birlikte ağrı, sıcak – soğuk duyularını iletmektedir. Her iki sistemde de afferent impuls, kontralateral talamus üzerinden paryetal lobun postsentral girusunda bulunan primer somatosensoryel kortekse erişir, başka bir deyişle bilinç düzeyine çıkar ve kişi, yüzeyel dokunma, derin duyu (pasif hareket ve pozisyon ile vibrasyon), ağrı ve sıcaklık hakkında bilgi sahibi olur. Somatik afferent sistem lezyonlarında hasta bu sayede duysal şikayetlerini dile getirebilir; hekim de belirtiler ile muayene bulgularını değerlendirerek, olası lezyon lokalizasyonu hakkında yorum yapar. Bilinci açık ve iletişim kurabilen hastalarda oldukça bilgi verici olan bu değerlendirme, uyanıklık kusuru olan veya iş birliği gösteremeyen hastalarda – ne yazık ki – önemini kaybeder.

Genel somatik afferent sisteme dair işleyiş kusurlarının yol açtığı semiyolojik özellikler iki grupta ele alınabilir: bunlardan birisi işlev kaybına bağlıdır (negatif belirti ve bulgular), diğeri ise sistemin farklı ya da aşırı çalışması sonucu ortaya çıkmaktadır (pozitif belirti ve bulgular). İşlev kaybı sonucu duyu azalır veya hiç hissedilmez olur. Yüzeyel dokunmanın azalması **hipoestezi**, kaybı **anestezi**; ağrı duyusunun azalması **hipoaljezi**, kaybı ise **analjezi** olarak adlandırılır. Derin duyunun azalması veya kaybı sonucu da hasta eklemlerinin pozisyonunu, bunlara yaptırılan pasif hareketleri hissetmez; vibrasyonu algılama süresi kısalarak sıfırlanır. Derin duyu kaybı hastanın duruş ve yürüyüşünü de etkileyerek özel bir tip ataksi ile kendisini ortaya koyar (arka kordon tipi ataksi ve Romberg işareti). Somatik afferent sistemin aşırı veya farklı çalıştığı durumda ise kişi herhangi bir uyaran olmadığı halde karıncalanma, iğnelenme, yanma gibi çeşitli duyumsamalar yaşayabilir (**parestezi**), yüzeyel dokunmayı farklı bir şiddet ve kalitede algılayabilir (**dizestezi** ve **hiperestezi**), hatta ağrısız olan bir uyaran ağrılıymış gibi hissedilebilir (**allodini**). Somatik afferent sistem bozukluklarına klinik yaklaşım; yukarıda belirtilen negatif ve pozitif belirtilerin, beden ve uzuvlardaki dağılım paterninin tespiti ile hangi duysal modaliteleri kapsadığının araştırılmasından ibarettir. Klinik muayenede saptanan eşlikçi bulgular (zaaf, tendon reflekslerinin durumu, patolojik refleks varlığı, vb.) lezyon lokalizasyonuna ayrıca yardımcı olmaktadır (Mumenthaler, 1992).

Periferik sinir lezyonunda belirti ve bulgular tüm duysal modileteleri etkilemiştir ve o sinirin innervasyon sahasına sınırlıdır. "*Periferik sinir travmaları"* ve *"tuzak nöropatileri"* bunun için iyi örneklerdir. Farklı birkaç periferik sinirin asimetrik olarak etkilendiği *"mononöropati multipleks"* sendromunda da klinik muayene oldukça bilgi vericidir. Örneğin; sağda medyan ve ulnar, solda radyal ve peroneal sinir sahasında duysal belirti ve bulguların tespiti hekime mononöropati multipleks sendromunu çağrıştırır. Zaaf dağılımı da periferik sinir seçmekte ve ön tanıyı desteklemektedir. Çok sayıda periferik sinirin simetrik olarak tutulduğu, alt ekstremitelerde ve uçlarda baskın belirti ve bulguların tespit edildiği sendrom ise *"polinöropati"* olarak adlandırılır. Polinöropati, en çok tok-

sik – metabolik süreçlerin seyrinde karşımıza çıkmaktadır. **Aksonal dejenerasyon** ile seyreden bu durum, duysal liflerin motor liflerden daha belirgin etkilendiği; ekstremite distalinde duysal belirti ve bulguların daha ağır olduğu bir dağılım gösterir (*eldiven – çorap tarzında duyu kusuru*). Ancak, **demiyelinizan** tipte olan polinöropati sendromlarında ise belirti ve bulguları şekillendiren, kalın çaplı ve miyelinli sinir liflerinin işlev kusurudur. Bu durumda refleks kaybı, derin duyu bozukluğu ve motor kusur ön plandadır. Sadece ince çaplı ve miyelinsiz sinir liflerinin tutulduğu **ince lif nöropatileri** ise gayet ağrılı, parestezi ve distestezili süreçler olup, motor zaaf olmaması, derin duyu ve tendon reflekslerinin korunmuş olması ile diğer polinöropatilerden ayrılmaktadır. Bu hastalarda otonom sinir sistemine ait işlev kusurları da saptanabilir. Özetle, polinöropati sendromuna yaklaşımda etkilenen sinirlerin sayı ve simetrisi kadar, tutulan duysal modaliteler de ayırıcı tanı için hekime bilgi vericidir.

Pleksus lezyonlarının duysal belirti ve bulgularını lezyona uğramış pleksus segmenti şekillendirir. Brakiyal pleksus üst trunkusundan kaynaklanan duysal liflerin hasarı kendisini ön kol laterali ve ilk 2 parmakta duyu kusuru ile gösterirken; alt trunkus lezyonları ön kol ve elin medyali ile serçe parkmakta duysal kayıp ile hekime gelecektir. Zaaf dağılımının tipik özellikleri duysal bulguları destekleyici niteliktedir.

Radiks lezyonlarında *dermatomal dağılımda duyu kusuru* saptanır. Sadece bir arka kök gangliyonunun duysal bilgisini taşıdığı cilt sahası **dermatom** olarak adlandırılmıştır. Örneğin el baş parmağı C6, orta parmak C7, serçe parmak C8, ayak baş parmağı ve ayak sırtı L5, ayak tabanı ve küçük parmak tarafı ise S1 dermatomlarıdır. Söz konusu dermatomun duysal bilgisi bazen tek, bazen de birden fazla sayıda periferik sinir tarafından taşınır. El başparmağının duyusunu radyal ve medyan sinirler C6 köküne, serçe parmağın duyusunu ulnar sinir C8 köküne, orta parmak duyusunu ise medyan sinir C7 köküne taşımaktadır. Duyu kusurunun dermatomal yayılımı kadar bu segmentten işleyen tendon refleksinin azalmış olması, eşlik etmesi olası motor zaafın da aynı sinir kökünden innerve olan kasları (**miyotom**) ilgilendirmesi tanıya yardımcıdır. Servikal veya lumbosakral *disk herniyasyonları* en sık radikülopati nedenleridir. Birden fazla sayıda radiksin etkilendiği akut / subakut seyirli süreçler arasında ise; sinir köklerinin infeksiyöz (bruselloz, tüberküloz, sifiliz, vb.), inflamatuar (akut ve kronik demiyelinizan poliradikülonöropatiler) ve malign (meningeal karsinomatöz, lösemi ve lenfomaların meningeal tutulumu) infiltrasyonları bulunur. Lumbosakral kökler, omurilikten ayrıldıktan sonra omurga kanalını uygun intervertebral foramenlerden terk edene dek **kauda ekina lifleri** olarak seyrederler. Bu bölgenin yer kaplayıcı ya da infiltratif lezyonları, tipik radiküler bulguların yanı sıra perianal duyu kusuru ve sfinkter işlevlerinde bozulmaya yol açmaktadır.

Medulla spinalis lezyonlarında; lezyonun yerleştiği hizada *segmenter*, lezyonun altında ise daha tipik olan *seviye veren duyu kusuru* saptanır. Seviye veren duyu kusuru, lezyon altında duysal modalitelerin kaybı şeklindedir. Omuriliği iki yanlı ve önden arkaya tutan tam lezyonlar, yüzeyel ve derin duyu modalitelerin hepsini etkiler. Tek yanlı omurilik lezyonlarında ise lezyon tarafının altında derin duyu, karşı tarafta ise yüzeyel dokunma – ağrı – ısı duyularında kayıp saptanır (**Brown-Sequard sendromu**). Lezyonun yerleştiği segmentlerde ise, bu segmentten omuriliğe kavuşan tüm duysal modaliteler etkilenir. **Sirengomiyeli** gibi omuriliği merkezinden tutan lezyonlarda *dissosiyatif duyu kusuru* saptanır. Duysal modalitelerden bir kısmının etkilenip geri kalanın kurtulduğu bu klinik tabloda, yüzeyel dokunma ve derin duyu salim iken, ağrı ve ısı duyuları bozulmuştur. Tipik örnek; parmakları arasında yanan sigara tutan hastanın, sağlam olan derin ve yüzeyel duyuları ile bu sigaranın varlığından haberdar olması fakat; ateşin giderek parmaklarına yaklaşması sonucu artan sıcaklığı hissetmeyerek elini yakması, yine de bunun acısını fark etmemesidir. Başka bir örnek, **omurilik iskemisi** ile oluşan klinik sendromdur. Anterior spinal arter alanında iskemi sonucu omurilik 2/3 ön bölümünün infarktüse uğraması spinotalamik traktüsleri etkileyerek yüzeyel dokunma, ağrı ve ısı duyularını bozacak; ancak, arka kordon iletimi salim kaldığından derin duyu korunacaktır. Aksine, **omuriliğin subakut kombine dejenerasyonu** durumunda ise arka kordan sisteminin dejenerasyonuna bağlı olarak derin duyu modalitesinde kayıp izlenir. Diğer duyu modalitelerinin korunduğu bu hastalık, B12 vitamin eksikliğinde karşımıza çıkar.

Beyin sapı lezyonlarında duysal belirti ve bulgular, lezyon lokalizasyonunun belirleyeceği şekilde *dissosiyatif* özellik gösterebilir; dağılımı da kimi kez, kranyal alan tarafı ile beden/uzuv tarafı farklı olacak şekildedir (*çapraz duyu kusuru*). Örneğin **Wallenberg sendromu**nda; lateral medulla oblangata yerleşimli infarktüs, aynı taraf yüz (trigeminal desendan traktüs – nükleus kompleksi etkilendiği için) ve karşı taraf beden yarısında (karşı taraftan çaprazlaşıp gelen spinotalamik traktüs etkilendiği için) yüzeyel duyu kusuruna yol açar. Keza üst yüz yarısındaki duyu kusuru, bu bölge beyin sapının en kaudalinde temsil edildiğinden dolayı daha belirgindir. Ayrıca üst yüz yarısındaki duyu kusuru, ağrı ve ısı duyu modalitelerini içermektedir. Bunun nedeni, bulbusta etkilenen trigeminal desendan traktüs ve nükleus kompleksinin ağrı ve ısı duyularını taşıyor olmasıdır. **Talamus** düzeyindeki lezyonlarda ise, kontralateral yüz ve beden yarısında hem negatif, hem de pozitif belirti ve bulgular ortaya çıkar. Bazı hastalarda duysal modalitelerin tümü lezyonun karşı tarafında kaybolmuştur, fakat hasta bu dağılımda ciddi paresetezi ve ağrı (talamik ağrı) hisseder. Vazomotor bozukluklar ile istemsiz hareketlerin de eşlik edebildiği bu sendrom, **Dejerine-Roussy sendromu** (Biller ve ark. 2008) olarak bilinir.

BÖLÜM 4
ÖZEL DUYULAR

Dr. Hüseyin A. Şahin

Koku Duyusu

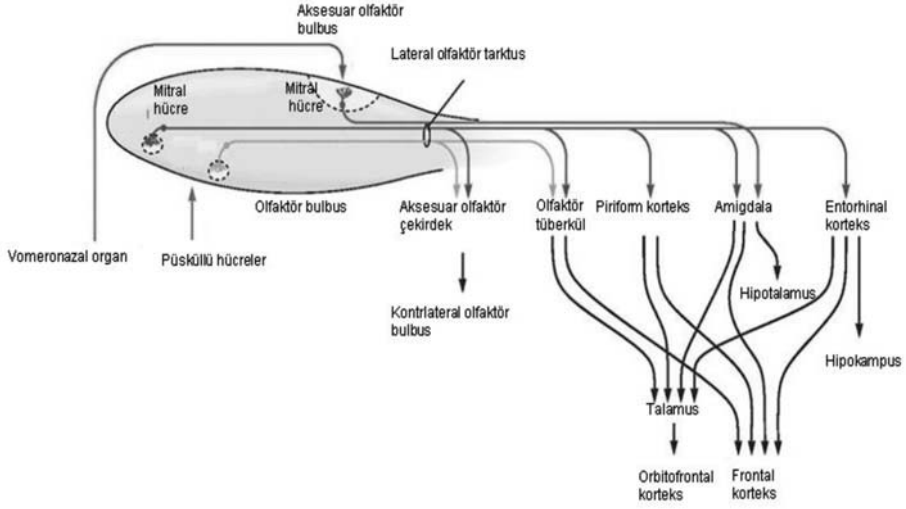
Koku duyusu olfaktör sinir tarafından iletilir. Koku algısının ortaya çıkışını başlatan süreç, burun deliklerinden giren havanın olfaktör epitele çarpması ile başlar. Olfaktör epitel, her iki burun boşluğunun üst-arka ve yan bölümünde yerleşmiş 3-5 cm^2'lik bir alan olup üç tip hücre içerir; reseptör hücreler, destek hücreleri ve bazal hücreler. Reseptör hücreler, bipolar bir sinir olan olfaktör sinirin myelinsiz, kısa periferik uzantılarıdır. Bu uzantıların her birinin uç kısımlarında hareketsiz tüycükler (silyalar) yer alır. Koku molekülleri ile etkileşime giren silyalar, olfaktör epiteli örten mukus içine gömülü durumdadır. Olfaktör nöronun silyaları kokuların saptanabilmesi için özelleşmişlerdir; bir kokunun oluşturduğu duysal sinyalleri kuvvetlendirir ve nöronda ortaya çıkacak aksiyon potansiyelini düzenlerler. Sinirin myelinsiz, uzun santral uzantıları bir araya gelerek olfaktör siniri oluşturur ve etmoid kemiğin kribriform tabakasından geçerek olfaktör bulbus ile sinaps yaparlar. Bunlar koku yollarının birinci nöronlarıdır. Bazal hücreler, işlevini yitiren reseptör hücrelere dönüşebilme potansiyeli taşıyan, bir tür kök hücrelerdir; reseptör hücrelerin periyodik olarak (yaklaşık 60 gün) yenilenmesinden sorumludurlar. Bu üç hücre grubu yanı sıra, olfaktör epitelin yüzeyini kaplayan mukus salgısını üreten Bowman bezleri de bulunmaktadır. Destek hücreler, reseptör hücreleri birbirlerinden ayırmakta ve mukus salgısına katkıda bulunmaktadır. Mukus tabakası, koku moleküllerini tutucu proteinler ile birlikte bazı immünglobulin ve enzimler de içererek, beyne olfaktör yolla geçmesi olası patojenler için hem kimyasal hem de fiziksel bir bariyer olarak işlev görür.

Olfaktör bulbusa giren lifler mitral ve püsküllü hücreler ile sinaps yapar ki bunlar da koku yollarının ikinci nöronlarıdır. Bu ikinci nöronlar olfaktör traktusu oluştururlar. Olfaktor traktus, seyir özelliklerine göre lateral ve mediyal stria olmak üzere iki bölüme ayrılarak olfaktör kortikal alanlarda sonlanır. Yakın zamanlara kadar, diğer özel duysal sinirlerden farklı olarak olfaktör sinirin talamusa uğramadan kortikal alanlara ulaştığı düşünülürdü. Son yıllarda hayvanlarda ve insanlarda yapılan fonksiyonel görüntüleme (Pozitron emisyon tomografi, fonksiyonel manyetik görüntüleme) çalışmaları bu yerleşik kanıyı değiştirdiği gibi koku duyusunun serebral kortekste daha yaygın bir biçimde temsil edildiğini göstermiştir. Buna göre lateral olfaktör traktus içinde seyreden mitral hücrelerin aksonları 5 kortikal alanda sonlanır: 1) Karşı taraf olfaktör bulbusu innerve eden anteriyor olfaktör çekirdek, 2) Olfaktör tüberkül, 3) Piriform korteks, 4) Amigdala (kortikal çekirdek) 5) Entorhinal korteks. Son dört yapı talamusun özellikle mediodorsal çekirdekleri üzerinden kortikal alanlara ulaşır. Püsküllü hücreler ise karşı taraf olfaktör bulbusu innerve eden anteriyor olfaktör çekirdek ile olfaktör tüberkülde sonlanmaktadır (Şekil 1).

Bilinçli koku algısının gerçekleşebilmesi için uyarıların ya talamusa yoluyla dolaylı olarak orbitofrontal kortekse ya da doğrudan neokortikal alanlara ulaşması gerekir. Bir koku uyarısının öğrenilmesi, onunla yeniden karşılaşıldığında anımsanması, bunlara eşlik eden diğer emosyonel davranışların ortaya çıkabilmesi bu yaygın temsile bağlı olsa gerektir.

Bazı hayvan türlerinin çevrelerine, sosyal-biyolojik davranışlarında önemli rol oynadığı varsayılan koku verici maddeler saldığı saptanmıştır. Feromon olarak adlandırılan bu maddeler nazal septumun antero-inferiyorunda yerleşmiş, olfaktör tüberkül hücrelerinden bağımsız olan vomero-nasal olfaktör sistem (Jacobson organı) hücreleri tarafından algılanır ve o organizmanın beslenme, üreme gibi davranışlarında etkili olurlar. Vomero-nazal sistem bilgisi, önce aksesuar bulbusa, buradan amigdala ve hipokampusa iletilir. İnsanlarda vomero-nazal sistemin bulunup bulunmadığı tartışma konusudur.

Koku Duyusunun Muayenesi: Koku duyusu muayenesi yatak-başı değerlendirmede genellikle ihmal edilen bir muayenedir. Muayene, burun mukozası için irritan olmayan maddeler kullanılarak ve her iki burun deliği için ayrı ayrı yapılmalıdır. Kahve, tütün, karanfil, nane, gül, sabun uygun maddelerdir. Hastaya muayene hakkında bilgi verildikten sonra gözlerini kapatması istenir. Bir burun deliği kapatıldıktan sonra, açık olanın önüne test maddesi tutulur ve hastadan burnunu çekmesi istenir. Hasta koku duyup duymadığını belirtmelidir. Olfaktör sinirin normal olduğu kanısına varılması için kokunun duyulması yeterlidir, kokunun neye ait olduğunun ya da



Şekil 1 — Koku ile ilgili yollar (Dodd J, Castellucci VF: Smell and taste: The chemical Sense, Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM [eds]: *Principles of Neural Science.* The McGraw-Hill Companies, 2000'den uyarlanmıştır).

ne olduğunun tanımlanması gerekmez. Aynı işlem diğer burun deliğinde de yapılır.

Bu yatak başı değerlendirmesi yanı sıra kantitatif testler de bulunur. Pensilvanya Üniversitesi Koku Alma testi, Connecticut Kemo-Duysal testi bunlardandır. Ayrıca elektro-olfaktografi ve uyarılmış olfaktör potansiyeller kokunun değerlendirilmesinde kullanılan elektrofizyolojik yöntemlerdir. Bu testler rutin muayenelerde kullanılmayıp genellikle araştırmalarda kullanılmaktadır.

Koku Bozuklukları: Koku bozuklukları üç anatomik alanı etkileyen lezyon ya da hastalıklarda ortaya çıkar. Bu alanlar a) olfaktör epitelyum, b) olfaktör sinir, c) olfaktör bulbus, traktus ve serebral korteks'dir.

Koku bozukluklarında önemli olan, sorunun koku yollarının neresinden kaynaklandığının saptanmasıdır. Olfaktör epitel, koku yollarının periferini, olfaktör sinir, bulbus, traktus ve serebral korteks ise santralini kapsar. Santral yolları etkileyen durumlar, periferik olanlara göre klinik olarak daha ciddidir. Buna karşılık koku bozukluklarının nedenlerinin çoğu periferik kökenlidir (Tablo 1). Tek taraflı koku bozukluğu iki taraflı olana göre daha fazla klinik öneme sahiptir.

Olfaktör epitel kaynaklı koku bozukluklarının çoğu üst solunum yolu enfeksiyonlarına, nazal ve/veya paranazal sinus enfeksiyonlarına veya kafa travmasına bağlıdır. Kronik atrofik- alerjik rinit, adenoit doku hipertrofisi, lokal radyasyon uygulanması, nazal polip, yabancı cisim, sigara ya da kokain gibi uyuşturucu madde kullanımı, burun tıkanıklıkları için kullanılan vazokonstrüktörlerin uzun süreli kullanımı diğer nedenleri oluşturur. Koku reseptörlerinin ya da silyalarının hiç gelişmediği ya da yetersiz geliştiği durumlarda konjenital anozmi ortaya çıkar. Ender görülen bu durumların bir örneği Kallman sendromudur. Sendroma anozmi yanı sıra hipogonadotropik hipogonadizm de eşlik eder. Koku bozukluklarının santral nedenleri arasında kafa travmaları, subaraknoid kanama, olfaktör siniri ya da bulbusu tutan tümöral (olfaktör menenjiom) oluşumlar, vaskülitik veya granüloma-

Tablo 1 — 269 Hastada Anosmi ya da Hiposmi Nedenleri (Temmel, 2002)

Neden	Hasta Sayısı	Öykü
ÜSYE	102	ÜSE öyküsü
Travma	47	Açık/kapalı kafa travması
Sinonazal hastalık	60	Kronik rinit/sinuzit/tıkanıklık
İdiyopatik	51	Nedeni saptanamıyor
Konjenital	9	Koku duyusu hiç oluşmamış

BÖLÜM 5
GÖRME, PUPİLLA VE GÖZ HAREKETLERİ BOZUKLUKLARI

Dr. Neşe Çelebisoy

GÖRME BOZUKLUKLARI

Dr. Figen Gökçay

Görme kaybı klinik nörolojide sık rastlanan ve hasta için çok rahatsız edici semptomlardan biridir. Görme kaybı sıklıkla benign ya da tedavi edilebilir nedenler sırasında ortaya çıksa da körlüğün veya yaşamı tehdit eden bir hastalığın ilk belirtisi olarak da görülebilir. Görme bozukluklarının daha sık karşılaşılan nedenleri göz kaynaklı olup bunlar, düzeltilmemiş kırma kusurları, korneadaki sorunlar, katarakt, glokom, retinal ve koroidal hastalıklar, strabismus ve ambliyopidir. Nörolojik kökenli görme bozuklukları periferik (optik sinir) ve santral (serebral) patolojiler sonucu karşımıza çıkabilirler.

Görme alanındaki defekt skotom olarak isimlendirilir. Santral veya sentroçekal skotomla sonuçlanan santral görme kaybı genellikle hasta tarafından hemen fark edilir. Homonim hemianopsi gibi periferik görme alanı defektleri ise asemptomatik olabilir veya daha büyük homonim yarı alan kaybı olan gözde görme kaybı gibi tanımlanabilir. Santral ve sentroçekal skotomlar genellikle santral retina veya optik siniri etkileyen hastalıklarda görülür. Optik kiazmanın tek taraflı etkilenmesinde bir görme alanındaki santral skotom diğer görme alanındaki sessiz temporal hemianopi ile birlikte olabilir ve bileşke (junction) skotomu olarak isimlendirilir. Maküler görme kaybı olan hastalar görüntülerin distorsiyonundan yakınırlar. Bu semptom metamorfopsi olarak isimlendirilir ve bu duruma daima retina hastalıkları neden olur. Maküler hastalıklarda saptanan skotomlar siyah ve gri renkte alanlar şeklinde algılandıkları için pozitif skotom olarak adlandırılırken optik sinir lezyonları özellikle negatif skotomlara neden olur. Ender olarak özellikle floresan ışığına karşı gelişen paradoksik fotofobi optik sinir tutulumunun bir semptomudur. Fotopsiler (ışık çakmaları) vitreo-retinal traksiyon, retinal hastalıklar (kanserle ilişkili retinopati), bazı ilaçlarla (dijital gibi) veya optik sinir hastalıklarında oluşabilir veya migrenin görsel aurasının bir parçası olarak görülebilirler. Oküler hastalıklar dışında bilateral santral görme kaybı her iki optik sinir veya kiazmanın tutulumu ve maküler fonksiyonla ilişkili görme korteksinin bilateral lezyonları ile oluşabilir. Psikojenik görme kaybı olasılığı da düşünülmelidir.

Görme alanı defektleri prekiazmal, kiazmal ve retrokiazmal olmak üzere üç grupta değerlendirilir. Tek taraflı prekiazmal lezyonlar sadece bir gözde görme alanı patolojisi oluştururken kiazmal lezyonlar bitemporal özellikte her iki gözün görme alanını etkiler. Retrokiazmal lezyonlar ise lokalizasyonuna göre değişik derecelerde homonim görme alanı defektlerine neden olur (Glaser, 1999a).

Öyküde görme kaybının ani başlangıçlı veya yavaş başlangıçlı progressif seyirli olması tanıda yol göstericidir. *Ani başlangıçlı görme kayıpları* geçici, non-progressif şekillerde karşımıza çıkar. *Progressif görme kayıpları* ise akut veya subakut başlangıçlı olabilir

Geçici Monoküler Görme Kaybı (Tablo 1)

Amarozis Fugax: Ani başlangıçlı olup retinal dolaşımda emboli sonucu ortaya çıkan geçici monoküler körlüğü tanımlar. Emboli karotis veya kardiyak kaynaklı olabilir. Ataklar tipik olarak ani başlar, 5-15 dakika sürelidir. Hastalar gözlerinin önünde genellikle aşağı doğru inen gölge ya da perde şeklinde skotomlardan yakınırlar. Görme kaybı kadran şeklinde veya total olabilir. İpsilateral hemisferik semptomlar da eşlik edebilir (Mead ve ark. 2002).

Retinal Arter Vazospazmı: Retinal arterde vazospazmın neden olduğu geçici monoküler görme kaybı migren başağrısı ile birlikte olursa retinal migren olarak isimlendirilir. Genellikle benign bir durumdur. Kalsiyum kanal blokerlerine yanıt verir (Hill ve ark. 2007).

Tablo 1 — Geçici Monoküler Görme Kaybı Nedenleri

Embolik serebrovasküler hastalık
Migren (vazospazm)
Hipoperfüzyon (hipotansiyon, hiperviskozite, hiperkoagulabilite)
Oküler (intermitan dar açılı glokom, optik disk ödemi, parsiyel retinal ven oklüzyonu
Vaskülit (dev hücreli arterit)
Diğerleri (Uhthoff fenomeni, idiyopatik, psikojenik)

Dar Açılı Glokom: Hastalığın subakut atakları özellikle yuvarlak ışık harelerinden yakınan hastalarda intermitan monoküler görme kaybının ayırıcı tanısında mutlak düşünülmelidir. Bu semptomun nedeni intraoküler basıncın hızla yükselmesi ile ilişkili korneal ödemdir.

Parlak Işıkta Görme Kaybı: Ciddi kan akımı bozukluklarında oküler iskemiye sekonder olarak ortaya çıkan bozulmuş fotopigment rejenerasyonu parlak ışıkta görme kaybına neden olabilir. Maküler foto-stres fenomeninin patolojik bir varyantı olarak düşünülebilir. Tablo sıklıkla karotis internada tıkanıklık veya yüksek dereceli stenozu gösterir (Kaiboriboon ve ark. 2001). Retinal hemorajiler gibi değişik oküler patolojilerin de görüldüğü bu tablo oküler iskemik sendrom olarak isimlendirilir (Ishikawa ve ark. 2002). Kon distrofisi ve yaşla ilişkili maküler dejenerasyon gibi diğer retinal hastalıklar da parlak ışıkta görmenin kötüleşmesine neden olur. Bu durum hemeralopi veya gün körlüğü olarak bilinir. Bu hastalıklarda hemeralopik semptomlar genellikle bilateral iken karotis hastalıklarında tek taraflıdır.

Uthoff Fenomeni: Vücut sıcaklığının artması ile ortaya çıkan geçici görme kaybıdır. Sıklıkla demiyelinizan hastalıkla ilişkili optik nöritte oluşur, diğer optik nöropatilerde de görülebilir.

Geçici Kısa Süreli Görme Kayıpları: Optik diskleri kronik ödemli olan hastalarda tek veya iki taraflı saniyeler süren görme kaybı olabilir. Görme bozukluğu göz kararması şeklinde tanımlanır ve sıklıkla postüral değişiklik veya eforla oluşur. Olasılıkla ödemli sinirlerin geçici hipoperfüzyonunu gösterir. Yakınmanın bakış sırasında ortaya çıkması orbital tümöre özeldir. Sistemik hipotansiyon, temporal arterit veya retinal venöz stazda da geçici kısa süreli görme kayıpları oluşabilir. Düzelen görme kaybının diğer nedenleri arasında sfenoid sinus mukoseli, kraniofarinjioma ve hipofiz tümörü gibi kistik lezyonlar sayılabilir.

Geçici Bilateral Görme Kaybı (Tablo 2)

Bilateral optik disk ödemi olan hastalarda tanımlanan kısa süreli geçici görme kaybından başka her iki gözde aynı anda tam veya tam olmayan görme kaybı daima görme korteksinin geçici fonksiyon bozukluğunu gösterir. Bilateral geçici görme bozukluklarının en yaygın nedeni özellikle 40 yaş altındaki hastalarda görsel migren aurasıdır. Bu semptom ayrıca vazospazm, tromboembolizm, sistemik hipotansiyon, hiperviskozite veya vasküler kompresyon sonucu serebral perfüzyonun azalması ile de ortaya çıkabilir (Glaser 1999b). Geçici post-travmatik körlük özellikle çocuklarda oluşabilir ve migren varyantı olarak değerlendirilir. Epileptik görsel halusinasyonlar nöbet fokusunun lokalizasyonuna göre elementer veya kompleks özellikte olabilir (Bien ve ark. 2000). Epileptik bir özellik olarak görülen kortikal körlük esas olarak çocukluğun benign oksipital epilepsi sendromunun bir parçası olarak görülür. Histeri ve temaruz geçici bilateral görme kaybının bir nedeni olarak düşünülmelidir, ancak bunun bir dışlama tanısı olduğu unutulmamalıdır..

Tablo 2 — Geçici Bilateral Görme Kaybı Nedenleri

Migren
Serebral hipoperfüzyon tromboembolizm sistemik hipotansiyon hiperviskozite vasküler kompresyon
Epilepsi
Papilödem (geçici görsel kararma)

Progressif Olmayan Monoküler Ani Görme Kaybı (Tablo 3)

Optik sinir ve retinanın iskemik olayları ani başlangıçlı ve genellikle progresyon göstermeyen görme azlığına neden olabilir. Optik sinirin izole iskemisi **iskemik optik nöropati** olarak isimlendirilir. Belirgin bir düzelme beklenmeyen bu tabloda optik disk enfarktı direk oftalmoskopi ile görülebilir. İskemik optik nöropati, anterior (AİON) ve posterior iskemik optik nöropati (PİON) şeklinde görülür. Anterior iskemik optik nöropati arteritik ve non-arteritik olarak değerlendirilir. Disk ödemi ile birlikte retinal iskemi bulgularının olması AİON için patognomoniktir. Floresein anjiografi koroidal hipoperfüzyonu gösterir. Altmış yaş üzeri bireylerde iskemik optik nöropati bulguları saptandığında etiyolojide dev hücreli arterit (temporal arterit) mutlak düşünülmelidir ve incelenmelidir. Tablo genellikle anterior iskemik nöropatiye neden olur ve her zaman optik disk ödemi saptanır. Ender olarak sinirin retro-orbital bölgesi olan lamina kribrozanın proksimaline sınırlıdır ve bu durumda disk ödemi saptanmaz. Prevalansı yaşla artan temporal arterit genellikle 70 yaş üzerindeki bireylerde görülür. Akut görme kaybı olguların %7-60 ında ilk semptomdur. Non-arteritik iskemik optik nöropatiye göre görme daha ciddi etkilenir. Olguların yaklaşık %25'inde görme sadece el hareketleri-

Tablo 3 — Progresif Olmayan Monoküler Görme Kaybı Nedenleri

Anterior iskemik nöropati (arteritik ve non-arteritik)
Travmatik optik nöropati
Dal veya santral retinal arter tıkanıklığı
Dal veya santral retinal ven tıkanıklığı
Santral seröz koroidopati
Vitröz hemoraji
Retina dekolmanı
Psikojenik görme kaybı

BÖLÜM 6
BAŞAĞRILARI VE DİĞER KRANYOFASYAL AĞRILAR

Dr. Aksel Siva, Dr. Mustafa Ertaş

BAŞAĞRISININ GENEL ÖZELLİKLERİ VE SINIFLAMASI

Dr. Betül Baykan

Başağrısıyla hayatı boyunca tanışmamış insan yok gibidir. Başağrısı toplumda en sık görülen belirtilerdendir ve nörolojik hastalıkların yanı sıra sistemik hastalıklara da eşlik edebilen bir semptomdur. Hastaların çoğu başağrılarının altta yatan ciddi bir sorunun belirtisi olduğundan korkar, ancak çoğunda iyi seyirli ancak uzun yıllar boyu ataklarla süren bir süreç söz konusudur.

İnsanlık tarihi kadar eski olduğuna inanılan başağrısı için MÖ 7000 yılından kalan neolitik insan kafataslarında, bir cihaz ile kafatasının delindiği trepanasyon işleminin uygulandığı düşünülmektedir. Yıllar boyunca, tıbbi ve popüler literatür başağrısı tetikleyicilerini, rahatlatan faktörleri ve migren bileşenlerini oluşturan başağrısı, aura, prodrom, bulantı veya kusma ve ailesel eğilim gibi belirtileri tanımlamıştır. İlk başağrısına ilişkin belge kabul edilen Sümerlilere ait bir epik şiirden sonra MÖ 1200'den kalma eski bir Mısır başağrısı reçetesi olan ve daha eski belgelere dayanan Ebers Papirüsü, migren, nevralji ve saplanıcı başağrılarını tanımlamaktadır. Hemen tüm düşünürler başağrısı ile ilgilenmişlerdir. Hippokrat başağrısının eksersizle veya cinsel ilişki ile tetiklenebildiğine, migrenin mideden başa yükselen gazlardan kaynaklandığına ve kusma ile başağrısının kısmen rahatlayabileceğine dikkat çekerken, Plato kişinin vücudu ile fazla meşgul olmasının başağrısını tetikleyebildiğine inanmaktaydı. Kapadokyalı Aretaeus'un (MÖ 2. yüzyıl) migren başağrısını keşfeden kişi olduğu düşünülür ve migren terimi de ilk kez Galen'in MS 200 yılında kullandığı Yunanca "hemicrania" kelimesinden türetilmiştir.

Başağrısı Epidemiyolojisi, Genel Risk Faktörleri ve Genetik Özellikler

Bir çalışmamıza göre yurdumuzda nöroloji polikliniklerine başvuran hastaların toplam 2/3'ünün başağrısı vardır ve 1/3'ü sadece başağrısı için başvurmaktadır. Bu hastaların en az 1/4 kadarında şiddetli ve ciddi kısıtlılık yapan migren olduğu gösterilmiştir. Popülasyon temelli çalışmalarda tanımlama ve metodoloji farklılıkları nedeniyle prevalans ve insidens açılarından çok büyük farklılıklar olmakla birlikte uluslar arası başağrısı topluluğunun (IHS) kriterlerini kullanarak yapılan çalışmalarda migren prevalansı benzer (%12-18) bulunmuştur. Yurdumuzda hane temelli son yapılan çalışmamızda da prevalans %16 bulunmuştur. Migren kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat yüksekken, gerilim tipi için böyle bir fark bulunmamaktadır. Gerilim tipi başağrısının migrenden sık olduğu düşünülmekle birlikte bazı çalışmalarda tersi saptanmaktadır. Başağrısında ırksal farklılıklar (beyaz ırkta daha sık) dikkat çekmektedir. Düşük sosyoekonomik düzey, az eğitim gibi faktörlerin yanı sıra stresli yaşam olaylarının da başağrısı ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Komorbid hastalıklar açısından özellikle depresyon, anksiyete ve diğer psikiyatrik hastalıklar öne çıkmaktadır.

Son yıllarda başağrısı, özellikle de migren genetiği konusunda önemli gelişmeler olmuştur. Bugün için migren, genetik faktörlerin çevresel faktörlerle etkileşim gösterdiği kompleks çok genli bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Auralı migrende genetik faktörlerin aurasız migrene göre daha fazla rolü olduğu konusunda çeşitli bulgular vardır. Sorumlu loküsler ve yatkınlık genlerinin tam olarak hangileri olduğu ve sayısı henüz bilinmemektedir. Migrenin ailesel özellik gösterdiği uzun zamandır bilinmekte ve deneyimli klinisyenler tarafından tanıya yardım amacıyla bile kullanılmaktaydı. Buna karşın yoğun araştırmalara rağmen şu an için sadece migrenlilerin çok küçük bir oranını oluşturan ve karakteristik bir klinik tablo olan ailesel *hemiplejik migren*in (familyal hemiplejik migren (FHM)) genleri bulunabilmiş, ancak çok daha sık görülen aurasız migren formlarının genlerine henüz ulaşılamamıştır. Otozomal dominant tip genetik geçiş gösteren tek genli (monogenik) bu auralı migren formunun kalsiyum kanalı (CACNA1a), Na-K-ATPaz pompası (ATP1A2) ve sodyum kanalı (SCN1A) ile ilişkili bazı genlerdeki mutasyonlardan kaynakladığı kesin olarak kanıtlanmıştır. Bu veriler de migrenin bir kanalopati, yani iyon kanal hastalığı olduğu görüşünü desteklemektedir. Bu mutasyonları taşıyan bazı aile bireylerinde aurasız migren ya da tamamen normal fenotip bulunabilmesi olayın diğer ilginç bir boyutudur.

Başağrısı Sınıflaması

Başağrısının etyolojisi, sıklığı, şiddeti ve yaşamsal sonuçları çok büyük farklılıklar gösterebilir ve başarılı bir tedavinin ilk basamağı doğru ve özgün bir tanıdır. Tanıyı kolaylaştırmak ve etyolojik yaklaşımla başağrısını daha iyi ele almak için değişik başağrısı tiplerini sınıflamak esastır. **Uluslararası Başağrısı Derneği** *(International Headache Society IHS)* ilk olarak 1988 yılında başağrılarını ayrıntılı şekilde sınıflamaya yönelik bir çalışma yapmıştır. Başağrısı tanısında standart oluşturan ve özellikle klinik araştırmalarda kullanılması amaçlanan bu ilk sınıflama sistemi tüm dünyada yaygın bir bilimsel kabul görmüş ve 2004'de bir revizyonu yapılmıştır. Her iki sınıflama Türkçe de dahil olmak üzere yirmiden fazla dile çevrilmiş ve dünyadaki doktorların çoğu için ulaşılabilir duruma gelmiştir.

IHS sınıflama sisteminde başağrıları başlıca iki geniş grupta ele alınmaktadır: primer başağrısı bozuklukları (1.-4. Kategoriler) ve sekonder başağrısı bozuklukları (5.-12. Kategoriler) (Tablo 1A ve B). Sekonder başağrısı bozukluklarında başağrısı beyin tümörü, inme veya metabolik bozukluk gibi bir başka hastalığa bağlıdır ve IHS kriterleri bu grup başağrılarını etyolojik nedenlerine dayanarak sınıflayan bir kriterler sistemi sağlamaktadır. Primer başağrısında ise altta yatan saptanabilir başka bir neden yoktur ve IHS kriterleri başağrılarını belirti özelliklerine göre sınıflayan tanımlayıcı bir sistem ortaya koymuştur. IHS kriterleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul görmüş ve bu sistemin ana hatları Uluslararası Hastalık Sınıflaması'na (ICD-10) da alınmıştır.

BAŞAĞRISI MEKANİZMALARI VE MİGREN PATOFİZYOLOJİSİ

Dr. Hayrunnisa Bolay

Başağrısının oluşumunda, beyinsapından kortekse doğru iletilen ve ağrının bilinçli farkındalığına aracı olan anatomik yapılar ile biyokimyasal mekanizmalar kısmen anlaşılmış olmakla birlikte hastalık özelinde ağrıyı başlatan süreçler iyi bilinmemektedir. Bugüne dek üzerinde en çok çalışılanı ve en fazla veri birikeni migren başağrısı olduğu için onunla ilgili gelişmelerin ışığında diğer başağrıları anlaşılmaya çalışılmaktadır. Gerilim tipi başağrısının aurasız migren (MO) spektrumunun içinde yeraldığını savunan süreklilik hipotezi ise bu yaklaşımın gerilim tipi ağrının anlaşılmasını kolaylaştırmaktadır.

Migren Başağrısında Rol Alan Anatomik ve Moleküler Yapılar

Kafada saçlı deri, kas, ligamanlar, periost, meninks katmanları ve damarlar üst servikal sinirler ve trigeminal si-

Tablo 1A — Uluslararası Başağrısı Topluluğu (IHS) 2004 Sınıflama Sisteminde Primer Başağrısı Bozuklukları

1. Migren
   - 1.1. Aurasız migren
   - 1.2. Auralı migren (nonmigren başağrılı ve başağrısız aura, ailesel ve sporadik hemiplejik migren ve baziler tip migren gibi alt grupları vardır)
   - 1.3. Sıklıkla migren öncülü olan çocukluk çağı periyodik sendromları (siklik kusmalar, abdominal migren, çocukluk çağının iyi huylu paroksizmal vertigosu gibi alt grupları vardır)
   - 1.4. Retinal migren
   - 1.5. Migren komplikasyonları (kronik migren, status migrenozus, ısrarlı aura, migrenöz infarkt, migrenin tetiklediği nöbet gibi alt grupları vardır)
   - 1.6. Olası migren
2. Gerilim tipi başağrısı (perikranyal duyarlılığın eşlik ettiği ve etmediği tipler)
   - 2.1. Seyrek epizodik gerilim tipi başağrısı
   - 2.2. Sık epizodik gerilim tipi başağrısı
   - 2.3. Kronik gerilim tipi başağrısı
   - 2.4. Olası gerilim tipi başağrısı
3. Küme başağrısı ve kronik paroksizmal hemikranya
   - 3.1. Küme başağrısı
   - 3.2. Paroksizmal hemikranya
   - 3.3. Konjunktival kanlanma ve yaşarmalı kısa süreli tek yanlı nevraljiform başağrısı (SUNCT)
   - 3.4. Olası trigeminal otonomik başağrısı
4. Diğer primer başağrıları
   - 4.1. Primer saplanıcı başağrısı
   - 4.2. Primer öksürük başağrısı
   - 4.3. Primer egzersiz başağrısı
   - 4.4. Cinsel etkinliğe eşlik eden primer başağrısı (preorgazmik, orgazmik)
   - 4.5. Hipnik başağrısı
   - 4.6. Primer gökgürültüsü başağrısı
   - 4.7. Süreğen yarım başağrısı (Hemikranya kontinua)
   - 4.8. Yeni günlük ısrarlı başağrısı

BÖLÜM 7
BAŞ DÖNMELERİ

Dr. Gülden Akdal

Baş dönmesi ve "dizziness", farklı etiyoloji ve patogenezlerin neden olduğu multisensoriyel ve sensorimotor bir sendromdur (Brandt ve ark. 2005). Baş dönmesi deyimi hastalar tarafından denge duyusunun algılanmasındaki çeşitli bozuklukları tanımlamak amacıyla kullanılır. Bu bozukluklar hem ortaya çıkış sebepleri ve oluşum mekanizmaları, hem de yarattıkları duysal yanılsamanın niteliği açısından farklılıklar gösterirler.

Gerçek anlamda "dönücü baş dönmesi" yakınması dönme illüzyonu nedeniyle ortaya çıkar. Mekanizmasını sağ ve sol vestibüler çekirdekler arasındaki eşit olmayan nöral aktivite oluşturur. İpsilateral vestibüler çekirdeği inhibe eden vestibüler son organın, vestibüler sinirin veya çekirdeğin ya da vestibülo-serebellumun ani tek taraflı hasarı sonucu baş dönmesi gelişebilir. Eş zamanlı bilateral gelişen vestibüler hasar denge bozukluğuna neden olur; baş dönmesine neden olmaz. Unilateral vestibüler stimulasyondaki gibi baş dönmesi, bilateral vestibüler hasarı olan bir hastada asla gelişmez (Halmagyi ve ark. 2005). Bu şekildeki dönücü baş dönmesi sendromuna sıklıkla dönme illüzyonu, nistagmus, ataksi, bulantı, kusma, terleme ve solgunluk eşlik edebilir. Baş dönmesi, kortikospasyal oryantasyonun yanlış yorumlanması sonucu ortaya çıkar. Nistagmus, vestibülo-okular refleksteki dengesizlik sonucu gelişir (Brandt ve ark. 2005). Ataksi, vestibülospinal yolaklardaki anormal ya da uygunsuz aktivasyon nedeniyle görülür. Bulantı ve kusma ise medulladaki kusma merkezinin aktivasyonu sonucu ortaya çıkar (Brandt ve ark. 2005).

"Dizziness" deyimi, anglosakson kültüründe, hastalar tarafından genel olarak baş dönmesi anlamında kullanılmaktadır; ancak bu sözcüğün Türkçe karşılığı yoktur. "Dizziness" -başta hafiflik, bayılma öncesi durum, dengesizlik, teknede sallanır gibi olma- gibi durumları tanımlamak için kullanılır. Bizim hastalarımız tarafından ise baş dönmesi; dönücü, gerçek baş dönmesi hissi yanında "dizziness" ve dengesizlik anlamındaki yakınmalar için de kullanılmaktadır. Bu nedenle, hastanın yakınmasına neden olanın baş dönmesi mi, dizziness mı yoksa dengesizlik mi olduğunu anlamak için çok iyi öykü alınmalıdır.

Hastanın yakınmasının nasıl başladığı önemlidir. Baş dönmesi tetikleyicileri varsa, neler olduğunun belirlenmesi tanıyı koymaya çok yardımcıdır. Baş dönmesi baş pozisyonu değişikliği ile olması (benign paroksismal pozisyonel baş dönmesi), baş çevirme ile olması (vestibüler paroksismi), öksürme, belli frekanstaki seslere maruz kalma ile başlaması (perilenf fistülü ya da superiyor kanal dehishensi), belli sosyal durumlarda ortaya çıkması (fobik postural baş dönmesi), işitmede dalgalanma kulakta dolgunluk hissi (Meniere hastalığı), öncesinde ya da sonrasında baş ağrısı (vestibüler migren) eşlik etmesi farklı tanıları düşündürmelidir. Atakların süresi de önemlidir. Saniyeler ve dakikalar süren baş dönmesi (vestibüler paroksismi), saatler süren (Meniere hastalığı, vestibüler migren), günler süren (vestibüler nörit), dakikalardan saatlere kadar uzanan postural insitabilite atakları (beyin sapında ve serebellumda iskemi) farklı klinik durumları akla getirmelidir (Brandt ve ark. 2005).

Baş dönmesi şikayetiyle gelen hastada bu yakınma; 1) presenkopal durumlardan, 2) vestibülospinal, propriyoseptif, görsel ve motor sistemlerin bütünleşmesi ilgili sorunlar sonucu ortaya çıkan dengesizlikten, 3) başta ağırlık hissi, sallanır gibi olma gibi spesifik olmayan bulgulara neden olan durumlardan ayırt edilmelidir. Baş dönmesi ve dengesizlik yakınması ile başvuran hastaları değerlendirirken sıkça yapılan hatalar şunlardır: baş dönmesini dengesizlikten ayıramamak, pozisyonel testleri yapmamak, baş çevirme testini yapmamak, baş ağrısı olmadan da migrenin baş dönmesine neden olabileceğini hatırlamamak, gerekli durumlarda odiyogram istememek ya da sonucu değerlendirememek, hastayı atak sırasında değerlendirmeyi planlamamak, hastayı ayrıntılı muayene etmeden görüntüleme istemek (Halmagyi ve ark. 2005).

Baş dönmesi ve dizziness acil servise ve nöroloji uzmanlarına başvuruda ilk 10 neden arasında olduğu için böyle hastaların iyi değerlendirilerek yönlendirilmesi gerekir (Neuhauser 2007). Ayrıntılı nöro-oftalmolojik ve nöro-otolojik değerlendirme, pahalı göz hareketleri kayıtlama ve görüntüleme tekniklerine göre tanı koymada daha üstündür (Brandt ve ark. 2005). Baş dönmesi, dizziness ya da dengesizlik yakınması ile başvuran bir hastada yakınmanın nedeninin periferik mi yoksa santral vestibüler etkilenme mi olduğunun ayırt edilmesi gerekir.

Santral ve periferik baş dönmesi tanısını doğru koymak için muayene bulgularının iyi yorumlanması önem taşır. Özellikle periferik ve santral nistagmus farkları iyi bilinmelidir. Bu özellikler nöro-oftalmolojik ve nöro-otolojik muayene bölümünde ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Genelde santral baş dönmesine ilave nörolojik bulgular eşlik eder. Hastada diplopi yakınmasının olup olmadığı, duyu ile ilgili yakınmaların eşlik edip etmediği sorulmalı ve muayene edilmelidir.

Baş dönmesine neden olan durumlar oldukça geniş bir yelpaze oluşturur. Bu bölümde baş dönmesine en sık neden olan benign paroksismal baş dönmesi (BPPV), vestibüler migren (VM), Meniere hastalığı, vestibüler nörit ve fobik postural baş dönmesiden bahsedilecektir. .

Benign Paroksismal Pozisyonal Vertigo (BPPV)

Tekrarlayan baş dönmesinin en sık nedenidir. Semisirküler kanalların (genellikle posteriyor) anormal uyarılması ile karakterize bir iç kulak hastalığıdır. Pozisyon ile tetiklenen baş dönmesinin ortaya çıkması için utriküler makuladan otokoninin kopması ve semisirküler kanala düşmesi gerekir. Öykü nettir; hastalar yatakta döndüklerinde, yatağa yatarken ya da kalkarken, rafa bir şey almak için uzandıklarında çevrenin hareket illüzyonu şeklinde algılanan, saniyeler ya da en geç birkaç dakika içinde yatışan baş dönmesi tanımlarlar. Hastaların çoğunda BPPV haftalar süren ataklar halinde devam eder; sonra kendiliğinden düzelir. Haftalar, aylar ve hatta yıllar sonra tekrarlayabilir. Uzun yıllardır tekrarlayan baş dönmesi atakları olan hastalarda muayene normal ise tanı en büyük olasılıkla BPPV'dir.

Yaşam boyu BPPV prevalansı %2.4 olarak bildirilmiştir (von Brevern ve ark. 2007).

Çocukluk çağından ileri yaşlara dek her yaş grubunda görülebilir, ancak idiyopatik BPPV en sık 6.dekadta görülür (Baloh ve ark. 1987).

Etyoloji, Patofizyoloji ve Patoloji: BPPV kafa travması, viral labirentit, Meniere hastalığı, migren, iç kulak operasyonlarından ya da uzun yatak istirahati gerektiren durumlardan sonra görülebilir. BPPV'nin fizyopatolojisi kupulolitiazis modeli ile açıklanmaya çalışılmıştır. Buna göre, belli ağırlığı olan otokoni kupulanın utrikül bölümünden travma ya da dejeneratif olaylar sonucu kopar. Endolenf ile aynı özgül ağırlığı olan kupulanın kopan parçalara bağlı olarak ağırlığı değişir ve baş dönmesi ataklarına neden olur. Bu hipotez yıllarca kabul görmesine rağmen pozisyonel baş dönmesinin bazı özelliklerini açıklayamaz. Kanalolitiazis hipotezi ise, pozisyonel nistagmusun bütün özelliklerini açıklayabilir (Halmagyi 2005). Bu hipoteze göre, kupulaya yapışmak yerine, partiküller kanalın endolenfinde serbest olarak dolaşır. Kanalı hemen hemen tamamen dolduran ağır partikül kümesi pozisyonel baş dönmesinin nedenidir. Kanaldaki partiküller yer çekimine bağlı olarak çökünce, kupulada defleksiyon oluşur ve sensoriyel epitelinin uyarılma eşiğini aştıktan 1-5 saniye sonra rotatuvar baş dönmesi ortaya çıkar. Pozisyon değişikliğinden yaklaşık 10 saniye sonra, partiküller kanalın en alt noktasında çöker. Posteriyor kanalın ampullofugal stimulasyonu okuler rotasyon ekseni boyunca göz hareketlerine neden olur (Brandt ve ark. 2005).

Klinik Özellikler, Seyir ve Prognoz: En sık posteriyor kanal BPPV'si sonra sırasıyla horizontal ve anteriyor kanal BPPV'si görülür. BPPV'nin tanımında da belirtildiği gibi pozisyon ile tetiklenen baş dönmesi tipiktir. Gerçek baş dönmesi kısa sürse de (saniyeler-dakikalar) bazı hastalarda dizziness ve dengesizlik yakınması gün boyu devam eder. Pozisyonel baş dönmesi ilk atakta kendini sınırlayabilir ya da tekrarlayan ataklar şeklinde devam eder. Lateral (veya horizontal) kanal BPPV'si hasta yatakta döndüğünde ortaya çıkıp hastayı uykudan uyandırabilir.

Tanı: Posteriyor kanal BPPV'sinde Dix-Hallpike manevrası tanı koydurucudur. Nistagmus pozisyonel testten 1-15 saniye sonra ortaya çıkar; atağın süresi 5-40 saniye arasındadır. Pozisyonel manevrayı yapan hekime göre, alna ve alttaki kulağa doğru lineer ve rotatuvar göz hareketleri oluşur. Nistagmusun yönü hasta oturduğunda tersine döner, zira kupula ters yönde (ampullopedal) uyarılır. Vestibüler saçlı hücrelerin inhibisyonuna bağlı olarak rotatuvar baş dönmesi ve nistagmusun yönü değişir. Tekrarlayan testlerde aynı şekilde nistagmus ortaya çıkmaz; bu durum nistagmusun yorulması (adaptability) olarak yorumlanır. Pozisyonel test yapmadan önce testin amacının baş dönmesi ataklarını ortaya çıkarmak olduğu hastaya anlatılmalı ve baş dönmesi ortaya çıkarsa gözlerini açık tutması gerektiği söylenmelidir. Pozisyonel test yapılırken Frenzel gözlüğü kullanılması daha iyi olur (bu gözlük çok yüksek diyoptrili lensleri sayesinde hastanın gözlerini fikse etmesini, bu yolla nistagmusu baskılamasını engeller). Lateral (veya horizontal) semisirküler kanal BPPV'si nistagmusun horizontal ve genellikle alttaki kulağa doğru (jeotrofik) vurduğu, otokoninin kupulaya doğru düştüğü durumda ortaya çıkar. Bazen de nistagmus üsteki kulağa doğru vurur (ajeotrofik), bu da otokoninin kupulaya yapışık olduğunu düşündürür. Sırt üstü yatan bir kişide longitudinal eksende baş etkilenen tarafa doğru çevrilerek lateral kanal BPPV'si test edilir. Anteriyor kanal BPPV'si en az görülen varyanttır. Pozisyonel testte yukarı vurumlu torsiyonel nistagmus yerine aşağı vurumlu nistagmus ortaya çıkar. Nistagmusun diğer özellikleri posteriyor kanal BPPV'sinde olduğu gibidir. Lateral ve anteriyor kanal BPPV tanısı koyarken klinisyenlerin dikkatli olmalarında fayda vardır, çünkü bu varyant BPPV tiplerindeki nistagmus özellikleri santral pozisyon baş dönmesinde görülenlere benzer.

BÖLÜM 8
MOTOR GÜÇSÜZLÜK VE FELÇLER

Dr. Oğuzhan Çoban, Dr. M. Barış Baslo

Motor ve duyu sistemleri, bilginin akış yönü birbirlerinin aksine olmakla birlikte benzer işleyiş mekanizmalarına sahiptir. Duyu sistemlerinde bilgi çevreden alınır ve merkezi sinir sistemine kazandırılır. Bu işlem sırasından farklı enerji şekilleri (ısı, ışık, mekanik), öncelikle reseptör düzeyinde sinir sisteminin anlayabileceği lisan olan aksiyon potansiyellerine çevrilir ve oluşturulan aksiyon potansiyelleri bilgiyi kodlayarak omurilik, beyin sapı ve talamus üzerinden serebral kortekse ulaştırır. Yani, duysal sistemler dış dünyanın bir temsilini bizim iç dünyamızda oluştururlar. Motor sistemler ise, özellikle istemli hareket için, iç dünyamızdaki bir temsilden başlayarak çevreye sunulan bir devinimi yaratmaktadırlar. Yani motor sistemlerde bilginin akış yönü merkezden çevreye doğru olmaktadır. Bu süreçte bilgi sinir sistemi bileşenleri üzerinde aksiyon potansiyelleri şeklinde işlenip taşınır; en son iskelet kaslarının kasılması şeklinde mekanik enerji ile sonlanır. Bilginin akış yönü ve enerji transformasyon dinamikleri farklı olan bu iki sistem, motor ve duyu sistemleri bir eşgüdüm halinde çalışmak zorundadır. Duyu sistemlerinin içimizde oluşturduğu dış dünya temsili hareketlerimize rehberlik eder, bu temsilden başlayıp oluşturulan hareket de dış dünyaya dair bilgilenimi değiştirir ve bu yeni bilgilenim, bir sonraki zaman diliminde yapılacak harekete rehberlik eder. Duysal – motor sistemler arasındaki bu integrasyon, insanoğlunun çok ve çeşitli hareket paternlerinin icrası için elzemdir ve süreklilik gösterir.

Hareket ile İlişkili Nöroanatomi ve Nörofizyoloji

Motor sistemler 3 farklı tip hareket oluşturur: **refleks hareketler**, **ritmik motor paternler** ve **istemli hareketler.** Bu hareket çeşitleri, temelde birbirini tamamlayan iki farklı kontrol sistemince düzenlenmektedir: fazik ve tonik kontroller. **Fazik kontrol** ile ani, çabuk ve kısa süreli hareketler; **tonik kontrol** ile de uzun süreli, eklemleri belirli bir pozisyonda tutan hareketler sürdürülür. **Refleks hareketler** en basit hareketlerdir. Hızlı ve stereotipiktirler. Bir uyarana cevaben ortaya çıkarlar ve aynı uyaran, aynı şiddette, aynı yere uygulandıkça hep aynı refleks yanıtı oluşurr. Derin tendon refleksleri ve elin sıcak bir cisime değdiğinde hemen geri çekilip uzaklaştırılması bu tür hareketlere örnektir. Refleks hareketlere kıyasen daha gelişkin olan bir diğer hareket şekli **ritmik motor paternler**dir. Bu hareketler, omurilik ve beyin sapı tarafından sürdürülürler ancak başlatılması, sonlandırılması ve ritminin değiştirilmesi daha üst merkezlerin kontrolü altındadır. Bu hareketler bir kez başlatıldıktan sonra oldukça stereotipik ve repetitif olarak sürdürülürler. Yürümek, koşmak, çiğnemek bu tür hareketlere örnek oluşturur. **İstemli hareketler** ise en gelişmiş hareketlerdir. Amaca yönelik yapılan bu hareketler sonradan öğrenilmiş ve eğitimle kalitesi yükseltilerek otomatikleşen bir yapı gösterirler. Piyano çalmak, araba kullanmak, yazı yazmak bu hareketlere örnektir (Ghez ve Krakauer 2000).

Hareket çeşidi hangisi olursa olsun sonuçta hareketi icra eden iskelet kaslarıdır. Zaten motor sistemin de nihai amacı bir kuvvet üretmek, bu şekilde eklemi oluşturan iki kemiği birbirine yaklaştırmak ya da birbirinden uzaklaştırmaktır. İşte bu mekanik fonksiyon, kasılıp da boyunu kısaltarak kuvvet üreten esnek dokular olan çizgili kaslar sayesinde gerçekleşmektedir. Herhangi bir hareket için, bu hareketi sağlayan asıl kas **"agonist"**, hareket mani olacak kas **"antagonist"** olarak adllandırılır. Agonist kasa hareket için yardımcı olan kas ise **"sinerjist"** olarak bilinmektedir. Sinir sistemi agonist kas ile birlikte sinerjist olanları kasılmaya sevk ederken antagonist olanları gevşetir. Hareketin icrası sırasında agonist – sinerjist kasların kasılma ve antagonist kasların gevşeme sıraları kontrol altına alınmıştır. Bu düzenleme omurilikteki internöronlar aracılığı ile sağlanır.

Motor sistemler harekete dair üç önemli özelliği de dikkate almak zorundadır: Bunlardan birincisi, aynı anda birden fazla sayıda kas grubuna uyarı iletmeleridir. Şöyle ki, istemli hareketin icrası sırasında asıl hareketi sağlayan agonist kasların yanı sıra, eklem pozisyonlarını düzenlemek ve hareketi kolaylaştırmak için bir takım yandaş kaslar da uyarılır. Örneğin, kolun öne 90 derecelik abdüksiyonu için anterior deltoid kası agonist sıfatı ile kasılmakta, fakat bu hareketin sağlanabilmesi ancak omuz ekleminin ve skapulanın sabitlenmesi ile (trapez,

romboid, serratus anterior kasları) gerçekleşmektedir. İkinci olarak motor sistem, vücut kitlesi ile ağırlık merkezini dikkate almalı, gerçekleştirilecek hareketin ağırlık merkezinde yapacağı değişikliği gözetip, hareketin icrasından evvel, ihtiyaç duyulan postüral düzenlemeleri uygun kas gruplarını kastırtarak yaptırmalıdır (paraspinal, antigraviter kas grupları). Son olarak da motor sistem, kemik – eklem ve kas dokusunun mekanik ve elastik özelliklerini dikkate almalıdır. Taşıyamayacağı kadar ağır bir yük ile karşılaşan kas – tendon – eklem ve kemik şebekesinin bütünlüğünün korunması için kontraksiyonun refleks yolla inhibe edilmesi zorunludur.

Motor kontrol mekanizması 3 düzeyde incelenebilir: **Omurilik**, **beyin sapı** ve **motor korteks** (Ghez ve Krakauer 2000). Motor sistemler, çevre – vücut ve eklemlerin mekan içerisindeki konumu ile kas kasılmasının derecesi hakkında sürekli bilgi sahibi olmakta, motor korteks, beyin sapı ve omurilik düzeyindeki nöral sistemlerin paralel ve hiyerarşik organizasyonu ile de çıktısını üretmektedir. Bu 3 düzeyin her biri duysal girdilerden haberdardır, ve her bir düzeyde ileri beslenim - geri beslenim eş güdümü söz konusudur. Belirtilen düzeyler arasındaki "**hiyerarşik organizasyon**" aslında bir üst – ast ilişkisi benzeri süreçtir. Hiyerarşik yapı, en basit hareketlerin alt düzey sinir sistemi elemanları tarafından, kompleks motor işlevlerin ise üst düzey sinir sistemi elemanları tarafından gerçekleştirilmesine imkan tanır. Bu hiyerarşik organizasyon içerisinde istemli hareket üst motor nörondan başlar, ardından aksiyon potansiyeli kimliğindeki hareket bilgisi omurilik ön boynuzundaki alt motor nörona iletilir ve oradan da sinir kökü – pleksus ve periferik sinir aracılığı ile iskelet kaslarına ulaştırılır. Sadece hiyerarşik organizasyon, insanoğlunun sahip olduğu çok ve çeşitli hareketi, gerçekte olduğu gibi esnek ve ahenk içerisinde icra etmeye yetmez. Bu fonksiyonun gerçekleştirilmesi, ancak "**paralel işleme**" ile mümkündür. Paralel işleme, aynı anda farklı fonksiyonlara hitap edecek farklı kas gruplarına, birbirine paralel şeritlerden kasılma emri iletilmesi anlamına gelir. Yukarıda verilen örneği hatırlayacak olursak, kolun 90 derece anterior abdüksiyonu, anterior deltoid kasının kasılması ile gerçekleştirilir gibi gözükse de; bir şeritten bu hareket için agonist olan deltoid kasına kontraksiyon emri iletilirken, yandaş bir şeritten omuz eklemini ve skapulayı sabitleyecek kaslara (trapez, romboid, serratus anterior) da kontraksiyon emri gitmektedir. Adı geçen hareket, ağırlık merkezini öne kaydırıp dengeyi bozacağından, gerekli bir postüral düzenleme olarak, başka bir şeritten de kalça ve beden ekstansörleri (gluteus maksimus, sakrospinal kaslar) de uyartılmaktadır. İşte bu 3 şeritten birbirine paralel akan kasılma emri, istemli hareketi ihtiyaç duyulan hız, ahenk ve esneklikte gerçekleştirmektedir. Bir an, paralel değil de bu sistemin sadece seri bağlı bir devre gibi çalıştığını farz edelim: Bu durumda anterior deltoid kasılmaya başlayıp kol öne doğru kaldırılırken omuz ekleminin ve skapulanın deplase olacağı, bu durumun fark edilerek (derin duyu geri bildirimi) bu kez eklem sabitleyici kasların kasılmasının tetikleneceği; kolun bu şekilde öne abdüksiyonu ile ağırlık merkezinin öne kayması yüzünden bedenin öne eğilip, düşecek gibi olduğu ve bunun da fark edilmesi üzerine bu kez kalça ve beden ekstansörlerinin kasılarak postür ve dengenin yeniden tesis edileceğini varsaymak mümkündür. Bu şekilde icra edilen hareket, ilk jenerasyon robotlarda olduğu gibi kesik kesik ve yavaş olacaktır ki bu tür seri işleme çözümü insanoğlunun hedeflenen hareket serbestisi için yeterli değildir.

Şimdi teker teker hareketin organizasyonuna katkıda bulunan yapıları 3 düzey halinde inceleyelim: Bunlardan ilki, **omurilik düzeyindeki organizasyon**dur. Omurilik, motor sistem hiyerarşisinde en alt düzeydir ve çeşitli refleks – otomatik hareketleri düzenleyen nöral ağları barındırır (Pearson ve Gordon 2000). Bu hareketler, omurilik diğer üst merkezlerden ayrılsa dahi sürdürülebilir. Gerçekten de üst merkezler ile bağlantısı kesilen omurilik, "**spinal şok**" denilen cevapsız dönemi geçtikten sonra refleks hareketlerin icrasına devam eder. Hatta bu refleksler abartılı bir görünüm kazanır; sağlıklı durumda baskılanmış olan bir takım patolojik refleksler belirir. Omurilikten sağlanan en basit hareket örneği derin tendon refleksidir. **Derin tendon refleksi**, her reflekste olduğu gibi bir refleks arkına sahiptir: Kas iğcikleri (intrafüzal kas lifleri) reseptör, bu iğciklerden başlayıp omurilik arka boynuzuna uzanan duysal lifler (Ia ve IIa lifleri, kalın çaplı ve geniş miyelinli) afferent yol, omurilik gri maddesinde alt motor nöron ile yapılan sinaps, alt motor nöron (alfa motor nöron) aksonu efferent yol ve iskelet kasları içindeki ekstrafüzal lifler de effektör organ olarak tendon refleksinin arkını oluştururlar. Refleks çekici ile tendona vurmak kasın boyunu uzatır, kasın boy değişimi kas iğciklerinde sonlanan derin duyu afferentleri ile algılanıp omuriliğe taşınır; ardından duysal yolaktaki bu bilgi monosinaptik bir aşım ile alt motor nörona iletilir ve onun aksonu ile de kasın kasılarak boyunu kısaltacak olan ekstrafüzal kas liflerine ulaştırılır. Boyu pasif olarak uzatılan kas buna kontraksiyon ile yanıt vermekte iken, antagonisti de – omurilikte konuşlandırılmış bir inhibitör ara nöron aracılığıyla – inhibe edilmektedir. Öyleyse tendon reflkesi, monosinaptik, omuriliğin tek tarafında bir ya da iki segmenti ilgilendiren basit bir harekettir. Bir anlamda, duysal – motor integrasyonun en ilkel şekli olarak da kabul edilebilir. Ancak daha karmaşık refleks hareketler de mevcuttur. Örneğin, ayakta dururken ayak tabanına iğne batması, ayağın iğneden uzaklaştırılması şeklinde bir refleks harekete yol açar. Bu örnekte ağrılı uyaran ayak tabanına, yani S1 dermatomuna uygulanmış ancak ayağı iğneden uzaklaştırmak için kalçada fleksiyon (iliopsoas kası, L1-3), dizde fleksiyon (hamstring grubu, L5-S1) ve ayak bileğinde dorsifleksiyon (tibyalis anterior ve peroneal grup kaslar, L4-5) olmuştur. Bu nedenle tanım-

BÖLÜM 9
İSTEMDIŞI HAREKETLER VE İSTEMLİ HAREKETLERİN BOZULMASI

Dr. Haşmet A. Hanağası

İstem dışı hareketler ve istemli hareketlerin istenenden farklı, bozulmuş bir paternde, anormal olarak ortaya çıkması Nöroloji'de belli bir grup fenomeni tanımlar ve bunların altında yatan hastalıklara işaret eder. Bu gruptaki hastalıklar *hareket bozuklukları hastalıkları* olarak tanımlanır. Bu hastalıkların temel ve ortak özelliği istemli veya otomatik hareketlerin yapılmasında güçlük, istemli hareketlerin istenilen hız, büyüklük ve koordinatlarda yapılamaması veya istem dışı oluşan hareketlerin tek başlarına veya değişik kombinasyonlar şeklinde ortaya çıkmasıdır. Bu tanıma aslında kortikal disfonksiyon (örn. apraksi), serebellar bozukluk (örn. ataksi) ve bazen de motor bozukluğa (örn. miyokimi) bağlı hareket bozukluğu kapsamında ortaya çıkan semptomlar da girebilir. Ancak hareket bozukluğu hastalıkları klinikte esas olarak *ekstrapiramidal sistem* ya da onun anatomik-işlevsel alt yapısını oluşturan *bazal ganglia* ve bağlantılarının hastalıklarına işaret eder. Bazen hareket bozukluklarına neden olan hastalıklar beynin diğer bölgeleri, serebellum, periferik sinir veya medulla spinalis kaynaklı olabilir. Aşağıda istem dışı hareketler ve istemli hareketlerin anormal olarak ortaya çıkması çeşitli başlıklar altında toplanacaktır. Bunu yaparken hareket bozuklukları hastalıkları genel olarak kabul görüldüğü şekilde hipokinetik (hareketin azaldığı) ve hiperkinetik (hareketin arttığı) hareket bozuklukları olarak ikiye ayrılacaktır (Emre M. ve Hanağası HA., 2009). Ayrıca serebellum ve bağlantılarını tutan hastalıklar da istemli hareketin anormal olarak ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu nedenle serebellar hastalıklar ile ortaya çıkan belirtilerden de kısaca bahsedilecektir.

Hipokinetik Hareket Bozuklukları

Bu gruptaki hastalıklara *akinetik-rijid sendromlar* da denir. Bu hastalıklarda hakim tablo hareketlerin azalması, güçleşmesi, yavaşlaması ve eşlik eden kas tonusundaki artıştır. Hipokinetik sendromların prototipi Parkinson sendromudur. Bu sendromu oluşturan kardinal semptomlar bradikinezi-akinezi, rijidite ve bazen eşlik eden postüral instabilitedir. Bu belirtilere ayrıca istirahat tremoru da eşlik edebilir, ancak bu şart değildir. **Bradikinezi** hareketleri başlatmakta güçlük, uygulamada yavaşlık ve zorluk, genel olarak hareketlerin fakirleşmesi olarak tanımlanır. Kelime itibariyle **akinezi** hareketleri hiç yapamama olarak tanımlansa da pratikte sıklıkla bradikinezi ile eş anlamlı olarak kullanılır. Bradikinezi hipomimi, mikrografi, hipofoni, monoton konuşma, azalmış göz kırpma ve yaygın motor yavaşlama şeklinde kendini gösterebilir. **Rijidite** agonist ve antagonist kasların eşzamanlı kasılmalarına bağlı olarak ortaya çıkan, o bölgenin pasif hareketi esnasında bir kurşun boruyu bükercesine devamlı bir direnme şeklinde kendini gösteren kas tonusundaki artışı ifade eder. **Postüral instabilite** ayakta veya otururken normalde otomatik olarak devreye giren, alınan vücut pozisyonunun devamını sağlayan postüral reflekslerin bozulması veya kaybıdır. Postüral instabilite sonucu hastalar oturdukları yerden desteksiz kalkmada zorluk çekerler, otururken veya ayakta kendiliğinden veya hafif itmeler, tökezlemeler sonucu öne, arkaya veya yana düşme eğilimi gösterirler. Düşmenin yönüne göre buna antero-, retro- veya lateropulsiyon denir. Parkinson sendromunda görülen **tremor** tipik olarak istirahat halinde ortaya çıkan, tutulan ekstremitenin kullanılmasıyla geçici de olsa kaybolan, belli bir postürün korunması esnasında tekrar ortaya çıkabilir, yavaş frekanslı (4-6 Hz), kaba bir tremordur. Sıklıkla başparmak ve işaret parmağının birbirlerine ritmik sürtmesi olarak ortaya çıkar ve bu niteliğiyle "hap yapma" veya "para sayma" tremoru olarak da adlandırılır. Parkinson sendromu tanısı koymak için tüm bu belirtilerin bir arada olması gerekmez. Bazı hastalarda sadece bradikinezi ve rijidite saptanıp akinetik-rijid sendrom tanısı konurken diğer hastalarda buna tremor veya postüral instabilite ya da her ikisi eklenebilir, bazı hastalarda ise tabloya tremor hakim olabilir.

Parkinson sendromunu etyolojiye yönelik olarak dejeneratif ve semptomatik olarak iki ana gruba ayırmak mümkündür. Dejeneratif Parkinson sendromu ise İdyopatik Parkinson Hastalığı, Parkinson-artı (Parkinson-plus) sendromları ve Parkinsonizmin eşlik edebildiği diğer dejeneratif hastalıklar olarak üçe ayrılır. Bu hastalıklarda altta yatan patoloji dejeneratif hücre kaybıdır ve etyolojik bir başka sebep saptanmaz. Parkinson-artı sendromlarının bu isimle anılmasının sebebi bu gruptaki hastalıkların Parkinson sendromunun dört kardinal bul-

gusunun dışına taşan bulgular içermeleridir. Substantia nigra ve bağlantılarını etkileyen her türlü neden semptomatik bir Parkinsonizm tablosu yaratabilir (Kumar ve Calne, 1997; Jankovic ve Tolasa, 2007).

Hiperkinetik Hareket Bozuklukları

Bu hastalıklar veya bozuklukların ortak özelliği istirahat esnasında ya da normal hareket zemininde ortaya çıkan istem dışı hareketlerin varlığı, ya da istemli hareketlerin istem dışı kasılmalar sonucunda istenilen şekilde yapılamamasıdır. Hareketin artması ortak özellikleri olmakla birlikte, bu gruptaki hastalıklar fenotipleri, bazal ganglianın tutulan bölgeleri ve etyolojileri açısından büyük farklılık gösterirler. Aşağıda tanımlanan bozukluklar tek başına izole bir semptom, bir hastalığın parçası ya da ana belirtisi olabilirler. Hiperkinetik hareket bozukluklarının temel fenomenolojik özellikleri aşağıda özetlenmiştir.

Distoni dönücü, bükücü, kıvırıcı hareketleri tanımlamak için kullanılır. Vücudun tutulan bölgesi üst üste tekrarlayan bu istemsiz, aşırı kasılmalardan dolayı ya tekrarlayıcı bükülme, kıvrılma hareketleri gösterir ya da kalıcı bir anormal postürü korurlar. Distoniye tremor eşlik edebilir ve buna "*distonik tremor*" adı verilir. Distoniler etyoloji, vücudun tutulan bölgesi ve başlangıç yaşına göre sınıflandırılabilir.

Kore kelimesi Yunanca "dans" kelimesinden türemiştir. Hızlı, aritmik, düzensiz, bazen belli belirsiz, bazen ise belirgin sıçrayıcı nitelik gösteren, genelde ekstremitelerin distalini tutan amaçsız karakterde bir hareket bozukluğudur. Koreye ekstremitelerde hipotoni eşlik edebilir. Bu hareket bozukluğu ekstremitelerin proksimalini tuttuğunda ve amplitüdü şiddetli olduğunda **ballizm**'den söz edilir. Ballizm bir vücut yarısını tutarsa *hemiballizm*, iki taraflı olursa *biballizm*, tek ekstremiteyi tutarsa *monoballizm* adı verilir. Kore ve ballizm tek başına ortaya çıkabildiği gibi bir hastalığın parçası olarak da görülebilir. Kore ve ballizmin nedenleri dejeneratif hastalıklar ve semptomatik olanlar olarak iki gruba ayrılabilir.

Atetoz yavaş amplitütlü ve yılankavi hareketleri tanımlar. Atetoik hareketler yine kore gibi ekstremite distalini tutabilir ancak boyun veya gövde kaslarında da görülebilir. Atetoik hareketler daha çok serebral palsi tablosuna eşlik eder. **Psödoatetoz** proprioseptif duyu kaybına bağlı olarak atetoza benzer hareketlerin ortaya çıkmasıdır. Bu durum paryetal korteks, dorsal kök ganglionu veya periferik sinirdeki proprioseptif duysal yolların herhangi bir noktasındaki lezyon sonucu ortaya çıkabilir.

Tremor ritmik özelliği belirgin bir hareket bozukluğudur. Belirgin ritmisite yoksa tremordan bahsetmek güçtür. Tremor bir vücut parçasının resiprokal kaslarının eşzamanlı ya da alternan kasılmaları sonucu ortaya çıkan ritmik salınımlardır. Fenomenolojik olarak tremor ortaya çıktığı konuma, amplitüd ve frekansına göre tanımlanır. Etyolojik olarak ise idyopatik, dejeneratif hastalıklara eşlik eden ve semptomatik tremorlar olarak ayrılabilir. Eğer tremor sadece istirahatta ortaya çıkıyorsa "*istirahat tremoru*", postürle ve hareketle ortaya çıkarsa "*aksiyon tremoru*", hedefe yaklaşınca ortaya çıkarsa "*intansiyonel tremor*" olarak adlandırılır.

Tik bir vücut bölgesinde hissedilen, iyi tarif edilemeyen bir gerginlik, huzursuzluk hissini gidermek için o bölgede yapılan genelde hızlı, ani hareket, kasılma, atma veya seslerdir. Bu hareket istemli olarak yapılır. Fenomenolojik olarak motor, vokal ve distonik olarak tanımlanan tikler seyirleri ve eşlik eden diğer bozukluklar göz önüne alındığında basit-geçici tik bozukluğu, kronik tik ve Gilles de la Tourette sendromunu içerir.

Miyoklonus istirahat esnasında ya da hareket veya sesle uyarılma sonrasında ortaya çıkabilen çok hızlı, ani, sıçrayıcı hareketleri tanımlar. Etyolojisi göz önüne alındığında epileptik ve non-epileptik, kaynaklandığı beyin bölgesi göz önüne alındığında ise kortikal, subkortikal, beyin sapı ve spinal kaynaklı olarak ayrılır.

Huzursuz Bacaklar Sendromu özellikle gece uyumak üzere yatağa yatıldığında, ya da uzun oturma, yatma, istirahat ya da hareketsizlik esnasında ortaya çıkan, genellikle bacakların distalinde, diz altında hissedilen, çok iyi tarif edilemeyen, gerilme, kasılma, huzursuzluk olarak belirtilen bir hissi tanımlar. Bu his hasta ayağa kalkıp yürüdüğü veya hareket ettiğinde rahatlar, yattığında tekrar geri döner. Huzursuz Bacaklar Sendromu idyopatik olabileceği gibi demir eksikliği, hamilelik, üremi, diyabet ve polinöropatilere de eşlik edebilir.

Uykunun periyodik ekstremite hareketleri uyku esnasında ortaya çıkan, birkaç dakikadan birkaç saate kadar değişen aralıklarla periyodik özellik gösteren, daha ziyade alt, daha nadiren de üst ekstremitenin, genelde hızlı kasılmalarının, atmalarının olduğu bir bozukluktur. Tek başına da görülebilmekle birlikte sıklıkla Huzursuz Bacaklar Sendromu'na eşlik eder.

Paroksismal diskineziler ataklar dışında normal hareketin mevcut olduğu, atakları tetikleyen ya da atakların ortaya çıktığı konuma göre sınıflandırılan bir grup paroksismal bozukluğu tanımlar. Ani hareket veya uyarıyla tetiklenen kinezijenik, istirahat halinde ortaya çıkan non-kinezijenik, uykuda oluşan hipnojenik ve egzersizle ortaya çıkan egzersize-bağlı tipleri mevcuttur. Hareketler koreik veya distonik özellikte olabilir, atakların süresi tipe göre değişkenlik gösterir.

Ağrılı ayak, hareket eden parmak sendromu (Painful legs, moving toes) nadir rastlanılan ve kaynağı tam olarak bilinmeyen bir hareket bozukluğudur. Özelliği bacaklarda, özellikle de istirahatte hissedilen bir ağrı hissi ve bundan bağımsız olan, ağrıyı rahatlatmak için istemli olarak yapılmayan, istemsiz ortaya çıkan ayak parmak hareketlerini içerir.

Yabancı uzuv (alien hand) sendromu sıklıkla korpus kallozum lezyonları, bazen de (kortiko-bazal dejeneras-

BÖLÜM 10
KASLAR İLE İLGİLİ BELİRTİ VE BULGULAR

Dr. A. Nur Yüceyar

Kas tutulumu düşünülen bir hastaya yaklaşımda; kas ile ilgili belirtilere yönelik anahtar sorular ile spesifik belirti ve bulguların gözden geçirilmesi, ayrıntılı kas gücü bakısı ve sistemik bakı önem taşır. Kas ile ilgili belirti ve bulgular; kas güçsüzlüğü, yorgunluk, egzersize dirençsizlik şeklinde "negatif"; kas ağrısı (miyalji), kramp, kontraktür, miyotoni, myoglobunüri gibi "pozitif" semptomlar olarak sıralanabilir. Kitabın diğer bölümlerinde yer aldığı için bu bölümde kas güçsüzlüğü ve yorgunluğa değinilmiyecektir.

Kas Ağrısı

Kas Ağrısı Oluşum Mekanizmalarına Genel Bakış: Kas ağrısı, esas olarak kas ile ilgili olabileceği gibi sinirler, bağ dokusu, eklem ve kas-iskelet sisteminden yansıyabilir ya da santral nöral yolların uyarılması veya kasın ikincil irrite edici kontraksiyonu sonucunda da oluşabilir. Kastan ağrılı uyarıyı taşıyan afferent sinir liflerini (nosiseptörler); tendon, fasia, arteriol ve venüllerin yakınında yer alan myelinsiz grup IV veya C akson terminalleri ile mekanik uyarılara duyarlı ince myelinli grup III veya A γ aksonları oluşturur. Kimyasal ve mekanik uyarılar kas ağrısını başlatır. Ağrılı uyarı, duysal sinir terminallerinde elektriksel uyarıya dönüşür. Ağrı modaliteleri afferent aksonların santral uzantıları ile santral sinir sistemi (SSS)'ne taşınır, gerek periferik sinir sisteminde, gerekse SSS'de (talamus ve duysal korteks) inhibitör veya eksitatör mekanizmalarla modüle edilir. Elektriksel uyarı periferik akson bağlantıları ile diğer sinir terminallerini de etkileyerek onları uyarılabilir hale getirir. Bu terminallerin sensitizasyonunda vanilloid reseptörler, sodyum kanalları, kalsiyum ve kinazlar rol oynar. Kasta ağrı oluşturan kimyasal uyaranlar; iyonlar (asidik PH, potasyum), bradikinin, serotonin, 5-hidroksitriptamin, prostaglandin-E2, kapsaisin gibi aljezik maddelerdir. Kas ağrısının santral modülasyonunda ise opioid reseptörler görev alır.

Kas ağrısı en sık aşırı egzersiz, inflamasyon ve travma sonucunda görülmektedir. Kas gerilmekte iken kasılırsa hasar ve ağrı meydana gelmekte, kas nösiseptörlerinin sensitizasyonu ile basınç ağrı eşiğinde düşme ve hareket ile ağrı görülmektedir. Kasta inflamasyon sonucu istirahat sırasında kas ağrısı; nosiseptif aksonların P maddesi, bradikin, serotonin gibi aljezik maddeler aracılığı ile artmış zemin deşarjına bağlı olabilir. Kas ve diğer dokulara lokalize nöropatik ağrı ise artmış afferent akson aktivitesi ile ilişkilidir. Kas iskemisi sırasında ağrı, laktat birikiminden çok, aljezik maddelerin birikimi ile ilgilidir. Ağrının kasa lokalize olduğu ancak belirgin fizyolojik ve morfolojik kas hasarı bulgusunun olmadığı fibromiyalji, miyofasiyal ağrı ve stres ile ilişkili durumlarda santral sensitizasyonun sorumlu olduğu düşünülmektedir (Julius ve ark. 2001; Graven-Nielsen ve Mense, 2001; Bolay ve Moskowitz, 2002).

Kas Ağrısına Genel Yaklaşım: Miyalji veya kas ağrısı, tıbbi yardım için başvurulan sık yakınmalardan biridir. Hemen hemen her kişi hayatının bir döneminde bir kez kas ağrısı yaşamıştır. Aşırı egzersiz, travma ve viral enfeksiyonlar en sık nedenleri oluşturmaktadır. Etiolojide yer alan nedenlerin çoğu benign olabildiği gibi, önemli rahatsızlıkların bir başlangıcı da olabilir. Miyaljinin başlangıç şeklinin, lokalizasyonunun, kas güçsüzlüğünün eşlik edip etmemesinin, eşlik eden diğer semptomların, ilaç kullanım ve travmaya maruziyetin sorgulanmasını içeren ayrıntılı bir öykü, fiziksel ve nörolojik bakı ile miyaljinin olası nedenlerine yaklaşılabilir. Israr eden ve şiddetli miyaljide spesifik hastalıkları ayırt etmek için ileri incelemelerden yararlanılır. Genellikle tanıya ulaşmak için semptomların zaman içinde seyrinin izlenmesi ve diğer yardımcı incelemeler yol gösterir.

Kas Ağrısında Etiyoloji: Etiyolojik yaklaşımda diffüz ve lokalize semptomları ayırt etmek gerekir. *Lokalize miyaljilerin* en sık nedenleri arasında aşırı ve zorlayıcı egzersiz, yumuşak doku hastalığı (travma, bursitis veya enfeksiyona bağlı), piyomiyozit (Chauhan ve ark. 2004), miyofasiyal ağrı sendromu (Bennett ve ark. 2007), fokal miyozit, kas infarktı veya kompartman sendromu sayılabilir (Naderi ve ark. 2008). *Diffüz miyalji* ise sistemik enfeksiyonlara (viral, bakteriyal, toksoplazmosis, trişinosis) (Buskila ve ark. 2009; Bratton ve ark. 2008), polimiyaljia romatika ve inflamatuar kas hastalıklarına; kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji gibi yangısal olmayan du-

rumlara eşlik edebilir. İlaç ve toksinler gerek toksik (ağrılı nekrotik miyopati), gerek penisilinamin, hidralazin, prokainamid gibi ajanlarla inflamatuar miyopati oluşturmaları sonucunda miyalji sendromuna neden olabilirler (Tablo 1ve 2**).** Diffüz miyalji; statin, bifosfonat, aromataz inhibitörleri, ciprofloksasin, klaritromisin, amiadaron, siklosporin, eritromisin, verapamil, greyfurt suyu gibi CYP3A4 inhibitörlerinin kullanımı ve yarı ömrü kısa olan bazı serotonin geri alım inhibitörlerinin ani kesilmesi (venlafaksin, paroksetin) ile ilişkili olabilir (Dalakas, 2009; Eisele ve ark. 2009; Yamamoto ve Iwese, 2008; Rosenbaum ve Zajecka,1997). İmmun aracılı inflamatuar miyopatilerde eşlik eden sistemik bağ doku patolojisi, ağrı ve kas hassasiyetini arttırabilir (Pease ve ark. 2005). Çocukluk çağı dermatomiyoziti, eozinofili miyalji sendromu ve kas enfeksiyonlarında ağrı belirgindir. Mitokondriyal miyopati, vitamin D eksikliği gibi metabolik hastalıklara (Platnikoff ve Quigley, 2003), karaciğerin enfeksiyöz ve otoimmun hastalıklarına (Muratori ve ark. 2007) diffüz miyalji eşlik edebilir. Tiroid hastalıkları (Bazzichi ve ark. 2007) ve adrenal yetmezlik (Shapiro ve ark. 1988) gibi endokrin nedenler miyopatik ağrıya neden olabilir. Steroide bağlı miyopati, ağrı olmaksızın kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Miyaljinin depresyonun somatik bulgularından biri olabileceği de unutulmamalıdır (Vaccarino ve ark. 2009).

Tablo 1 — Kas Ağrısı Sendromları

- **Miyopatik ağrı:** Genellikle yüksek CK, anormal EMG ve güçsüzlük
  - **İnflamatuar miyopatiler:** sistemik bağ doku hastalıkları, çocukluk çağı dermatomiyoziti
  - **Kas enfeksiyonları:** viral, bakteriyal, spiroketal
  - **Rabdomyoliz** (metabolik bozukluk ile birlikte olabilir)
    - Myofosforilaz eksikliği (McArdle hastalığı)
    - Fosfofruktokinaz eksikliği
    - Karnitin palmitoyltransferaz II eksikliği
    - Mitokondriyal miyopatiler
    - Malign hipertermi sendromu
  - **Diğer miyopatiler**
    - Miyoadenilat deaminaz eksikliği
    - Miyotonik: (proksimal myotonik miyotoni, dominant myotonia konjenita)
    - Musküler distrofiler, nadiren (Becker MD, kavşak tipi MD tip 1A,1C, 2D, 2H)
    - Konjenital miyopati (rod miyopatisi)
    - Hipotiroid miyopati
    - Vitamin D eksikliği
  - **İlaçlar ve toksinler**
- **Miyopati olmaksızın**
  - **Kas kaynaklı ağrı**
    - Kas iskemisi (ateroskleroz, diabet)
    - Kas aşırı kullanım sendromları (alışılmadık egzersizler)
    - Kramplar
  - **Kas dışı nedenli kas ağrıları**
    - Polimyalji sendromu: fibromyalji, polimyalji romatika, kronik yorgunluk sendromu
    - Bağ dokusu, eklemler: sistemik hastalıklar, fasiitis
    - Kemik: Osteomalazi, Vitamin D eksikliği, myeloproliferatif hastalık
    - Endokrin: Tiroid, paratiroid aşırı/az çalışmaları
    - Vasküler: iskemi, tromboflebit
    - Sinir: Polinöropati, poliradikülonöropati
    - SSS: huzursuz bacak sendromu, fokal distoniler

Etyolojik yaklaşımda miyaljiler, "miyopatik ağrı sendromları" ve "kronik miyopati olmadan kas kaynaklı ve kas dışı kaynaklı ağrı sendromları" olarak ayırt edilebilir (Tablo 1). *Miyopatik ağrı sendromları* genellikle güçsüzlük ve anormal EMG ile karakterizedir. İnflamatuar, enfeksiyöz, metabolik, konjenital doğada olabildikleri gibi ilaç ve toksinlere bağlı miyopatileri ve bazı kas distrofilerini de içerir. Miyofosforilaz (glikojen depo hastalığı) ve karnitinpalmitoyltransferaz II eksikliği (lipid depo hastalığı) gibi metabolik miyopatilerde tipik olarak egzersiz sonuna doğru veya tamamlanmasından sonra yakınmalar ortaya çıkar. Yine Becker Musküler Distrofili (BMD) ılımlı etkilenmiş bireylerde ve belirgin kas güçsüzlüğü olmayan mitokondriyal miyopatilerde özellikle egzersiz sonrası miyalji, yorgunluk ve kramp gibi yakınmalar tanımlanabilir. Kavşak tipi Musküler Distrofiler tip 1A, 1C, 2H; proksimal miyotonik miyopati (PROMM); erişkin başlangıçlı rod miyopati gibi konjenital miyopatilerde sıklıkla miyalji ve egzersiz ile ilişkili rahatsızlık olabilir (Warren ve ark. 2002; Filho ve Pestronk, 2008; Van adel ve Tarnopolsky, 2009; DiMauro ve Gurgel-Giannetti, 2005).

Kronik miyopati eşlik etmeksizin görülen kas ağrı sendromlarını esas olarak polimiyaljia romatika (PMR) (Pease ve ark. 2005), fibromiyalji (Bennett ve ark. 2005) ve kronik yorgunluk sendromu (Meeus ve ark. 2007) gibi klinik kriterlerle belirlenmiş, patofizyolojisi tam bilinmeyen kas rahatsızlığı ile ilişkili sendromlar oluşturur (Tablo 1). 55 yaş üstünde akut başlangıçlı sabah katılığı ile birlikte simetrik boyun, omuz, kalça kuşağı eklemlerde kaslarda ağrı ve sertlik, kilo kaybı, yüksek sedimantasyon hızı, düşük dereceli ateş; kortikosteroid tedavisine iyi yanıt veren PMR'yi akla getirmelidir. Sıklıkla kadınlarda, 3 ay veya daha uzun süreli boyun-omuz çevresinde yaygın kas iskelet ağrısı ile tetik noktalar, yorgunluk, uyku bozukluğu, başağrısı, semptomların egzersiz ve anksiyete ile artması fibromiyalji sendromunu düşündürür. Ateroskleroz ve diabet mellitus zemininde kas iskemisi, kas aşırı kullanım sendromları ve krampların büyük kısmında da kronik miyopati eşlik etmeksizin miyalji görülür (Tablo 1). Klinisyenin uyanık olmasını gerektiren, miyalji ile başlangıç gösteren acil durumlar oldukça nadirdir. Bakteriyal enfeksiyonlar özellikle endokardit ve sepsis; yaygın miyalji, ateş, titreme, yorgunluk ve sırt ağrısı ile erken tanı ve tedavi gerektiren bir durumdur (Gonzales –Juanatey ve ark 2001). Ciddi kas yıkımı ile giden rabdomyoliz; böbrek yetmezliği ve kompartman sendromuna neden olabilecek kadar ağır seyreden olgularda, yaygın kas ağrısı yapmaktadır. Metabolik miyopatiler, malign hipertermi, bazı ekstremite kavşak musküler distrofileri (2C-F sarkoglikanopati) yanısıra; hipokalemi, hipofosfatemi gibi elek-

BÖLÜM 11
YÜRÜME BOZUKLUKLARI VE DÜŞME

Dr. Yakup Sarıca

YÜRÜME BOZUKLUKLARI

Dr. Yakup Sarıca, Dr. Meral E. Kızıltan, Dr. Meltem Demirkıran, Dr. Neşe Çelebisoy, Dr. Arzu On

Hareket etmek (lokomosyon) bitkiler dışında hemen tüm canlıların sağkalım için en önemli davranışlarından biridir. En ilkel canlıdan insana kadar tüm canlılarda hareket etmenin temel amacı öncelikle beslenme ve sağkalım gereklerini karşılamaktır. Üst düzeyde evrimleşmiş canlılarda yürüme, kuşkusuz tek hücrelinin basit yer değiştirmesinden oldukça farklı, karmaşık, bir o kadar da organize bir işlevdir.

Fizyolojik normlar içinde yürüme ancak doğru bir postür ile olanaklıdır. Postür canlının iki ya da dört ayak üzerinde, bedeninin, baş ve ekstremitelerinin yerçekimine karşı fizyolojik pozisyonudur. Çevreye postüral uyum karada ve sularda yaşayan tüm hayvanlar için gereklidir. Hareket esnasında postür sürekli değişim gösterir. Bu süregen değişimler 100 kadar eklem üzerinde 600 kadar kasın süregen adaptif davranışı ile kompanze edilerek postür fizyolojik sınırlarda tutulur. Bu işlev de sentral ve periferik sinir sisteminin etkin olduğu birçok refleks döngü ile sağlanır.

Dört ayakla yürüyenlerde (quadripedlerde) postüral kontrol daha kolay gibi görünmektedir. Quadriped yürümede temel olarak 2 tip lokomosyon vardır: diagonal (çapraz) düzen ile adımlama ve lateral düzen ile adımlama. Diagonal düzen daha çok primat olmayan canlılarda, lateral düzen ile adımlama ise genellikle primatlarda görülür (Tan, 2010). Diagonal düzende örneğin bir arka ekstremite yere basarken, kontrlateral ön ekstremite aynı anda yere basar. Lateral düzende yürümede ise örneğin aynı tarafın ön ve arka ekstremiteleri aynı zamanda yere basmaktadır. İki ayak üzerinde yürüyebilen maymun ve diğer üst düzey primatlarda ve özellikle biped yürüyen insanda ise lokomosyon esnasında postüral tonus ve dengenin korunabilmesi daha da güçtür. Kısacası yürüme, serebral korteksten kol ve bacak/ayak kaslarına kadar bir dizi organ ve sistemin eşgüdüm içinde uyumlu işlevleri ile olanaklıdır (Sarıca, 2010).

Postür ve Postüral Uyum

Postür baş, gövde ve ekstremitelerin birbiriyle ilişkili fizyolojik duruşunu ifade eder. Yürüyen bir insan devamlı olarak öne doğru hareket ettiği için, bacak kasları bedenin ileri hareketini izleyerek öne doğru adımlama hareketini yapmalı, kollar değişen adımlarla salınırken postürü aşırı derecede saptırmamalı, hatta aşırı salınımları kompanse etmelidir. Baş uygun pozisyonda tutulmalı, kalça adım esnasında dönüş ve yükseliş hareketlerini gerçekleştirmelidir. Yürüme ya da koşma esnasında oluşan bu salınımlar iniş, yokuş ya da engebeli yüzeylerde daha abartılı olacağından sinir sistemi, kas ve eklemler gelişen yeni durumlara adapte olabilme özelliğini korumalıdır. Bir başka deyimle "postür hareketi bir gölge gibi izler".

Postüral yanıtlar proprioseptif, vestibüler ve görsel impulsler ile tetiklenir. Proprioseptif uyarımlar gerilen bacak kaslarından, vestibüler uyaranlar değişen baş pozisyonundan görsel impulsler ise değişen çevre koşullarından kaynaklanarak zaman ve mekan içinde postür sürekli düzeltilir. Bunlardan proprioseptif uyaranlar en kısa latanslı olan yanıtları, görsel uyaranlar ise en uzun latanslı adaptif postüral cevapları oluştururlar. İstemli hareket ile postür devamlı değiştiğinden hareket ve postür ile ilişkili bu üç afferent sistem eşgüdümlü olarak çalışır.

Proprioseptif Sistem ve Postür: En alt düzeyde postüral kontrol fizyolojik bir ünite oluşturan refleksler yolu ile sağlanır. İki ayak üzerinde dik duruş (erekt postür) beden kütle merkezini (center of mass – CoM) ayakların bastığı yüzey üzerinde, orta hatta ve iç maleollere yakın bir alanda tutabilmekle olanaklıdır. Hareket eden bir düzlem üzerinde ayakta dururken, zeminin öne ya da arkaya doğru hareketi ile bacaklarda oldukça tipik olarak distalden proksimale doğru ilerleyen bir dizi refleks davranış oluşur. İlk kontraksiyonlar bilek hareketlerini sağlayan kaslarda görülür. Zeminin öne doğru hareketi ile en erken bilek ekstensörleri (gastroknemius) kasılır. Tersine arkaya doğru hareket eden zemin ise anterior tibial grup kaslarda (tibialis anterior gibi) kontraksiyona yol açar. Bu postür stratejisi "bilek stratejisi" olarak adlandırılmaktadır. Bu hareketleri daha sonra diz ve kalça

fleksör ya da ekstensörlerinin kontraksiyonları izlemektedir. Bu düzeyde kontrol "kalça stratejisi" olarak bilinir ve daha büyük postüral sapmaları düzeltmek için devreye girmektedir.

İlginç olan bir durum ayni postüral sapmanın tekrarları halinde postüral adaptif reflekslerin farklılık göstermesidir. Örneğin zeminin horizontal eksende arkaya doğru kaydığı bir testte, tekrarlamalarla gastroknemius/soleus (GK/S) kasındaki refleks yanıtın latansı giderek kısalmaktadır. Zeminin öne-arkaya kaydırılmaksızın koronal eksende yukarı doğru döndürülerek GK/S kasının kasılması halinde ise (ki bu durumda postüral sapma farklı bir düzlemdedir) ortaya çıkan refleks yanıtın, zemini döndürme işleminin tekrarlanması ile giderek inhibe olduğu ve kaybolduğu görülmüştür. Görüldüğü gibi postüral refleksler uyaranın içeriğine göre farklı davranmaktadır. Kişi dış uyarılara önceden hazırlık yaparak adaptif mekanizmaları daha önceden harekete geçirmekte ve postürü stabil tutmaktadır. Nashner (1976) buna "*postüral set*" adını vermiştir. Bu şekilde hem hızlı "feedback" hem de yavaş ama önceden hazırlanan "anticipatory - feedforward" kompensatuvar mekanizmalarla postüral stabilite sağlanmaktadır.

Vestibüler Sistem ve Postür: Vestibülokollik ve vestibülospinal refleksler yerçekimine karşı baş ve gövdenin postürünü sağlar. *Vestibülokollik refleks* statik bir reflekstir ve baş postürünün değişimi ile yerçekimine karşı semisirküler kanallardaki sıvı akışının oluştuğu yöne göre uyarılır ve baş stabil tutulmaya çalışılır. Buna karşılık *vestibulospinal refleks* yollar çok sayıda omurilik segmentini kontrol ederek ekstremite ve gövdenin postüral uyumunu sağlar. Gerek otolith organdan gerekse servikal omurilikten gelen proprioseptif uyarımlar vestibüler çekirdeklerde toplanır. Buradan 2 yol ile omurilikteki motor nöronlara impulsler gönderilir. Bunlardan biri direkt *vestibulospinal yoldur* ve oldukça baskındır. Otolith organdan gelen impulsler medial ve inferior vestibuler çekirdeklere gelir ve inici medial vestibulospinal yol ile servikal ve üst torasik segmentlerde sonlanır. Bacaklara inen otolith kaynaklı vestibüler etkiler ise lateral vestibulospinal yol ile tüm ipsilateral omurilik segmentlerine dağılır. Bu lifler aranöronlar ya da propriospinal nöronlar aracılığı ile ekstensör kaslara fasilitatör, fleksör kaslara ise inhibitör etki eder; erekt postürden asıl sorumlu olan yol da budur (Ghez 1991). Diğer yol *retikülospinal yol* olup indirekt olarak vestibüler çekirdeklerden pons ve medulladaki retiküler hücrelere gönderilen vestibüler çıktıları dolaylı olarak motornöronlara iletir. Gerek vestibülospinal gerekse retikülospinal yollar daha çok aksiyal ve proksimal kaslara ait motor nöronlara projekte olmaktadır.

Görme ve Postür: Proprioseptif ve vestibüler sistem kadar etkin olmasa da postüral dengenin sağlanmasında görmenin de katkısı vardır. Bu işlev daha çok nerede algısını sağlayan orta temporal girusta yerleşen yöne duyarlı nöronlar tarafından sağlanır. Öte yandan görerek objenin ve mekanın tanınması ile sağlanan dikkatlilik hali bilinçli farkındalık için önemli bir katkıdır (Kandel, 1991). Görmenin postüral denge üzerindeki katkısının doğrudan kanıtı proprioseptif sistem tutuluşlarında Romberg belirtisinin gözlenmesidir. Bunun nedeni derin duyumlarla algılanamıyan pozisyon algısının görsel sistem tarafından algılanan yer değiştirme hissi ile kompanse edilememesidir. Buna ek olarak, görmenin katkısı daha çok yürüme üzerinde olup, yürünen çevredeki objelerin lokalize edilmesi ve tanınması, bedenin göreceği hasarı (düşme) önleme ve yürüme paternini belirlemede oldukça önemlidir.

Yürümenin Anatomofizyolojisi

Yürümenin Düzenlenmesinde Kas ve Periferik Sinirlerin Rolü: Bir hedef organ olarak kaslar sadece aldıkları emirleri uygulayan, edilgen konumda yapılar değillerdir. Kasın uyaran geldiği anda kasılma halinde mi yoksa gevşeme halinde mi olduğu, kasın uzunluğunun ne durumda olduğu gibi faktörler kasın kasılabilme ve güç üretebilme erkini belirler. Bir kasın aşırı gerilmiş ya da aşırı kısalmış durumu en az güç üretebileceği durumdur. Uzamış kasta aktine yapışık olan myozinin katlanması zordur; kısalmış kasta ise katlanma payı azalmıştır. Bu nedenlerle yürümede gereken gücü oluşturan kasların, yürümenin evrelerine göre uzama ya da kısalma, diğer bir deyişle gevşeme ya da kasılma durumu ilişkili olarak, yürüme üzerine katkısı da değişiklik gösterir.

Grup Ia (kas iğciği ve extrafuzal kas lifinden) ve grup Ib (intrafuzal kas lifi ve tendonlardan) lifleri kas tonusu ve aktif hareketin sağlanmasında görevli en alt düzeydeki periferik organlardır. Alfa ve gama efferentleri de bu refleks arkı tamamlar. Bu myotatik refleks ark dik postür ve yürümek için zorunludur ve yürümenin en alt birimidir. Afferent koldaki bozukluk (duysal nöropatiler) presinaptik modülasyonu bozarak adaptasyon mekanizmalarını etkiler; efferent koldaki bozukluklar ise (motor nöropatiler) güç ve tonus kaybına neden olarak yürümenin kuvvet ve işlevini ortadan kaldırır.

Adımlama esnasında agonist ve antagonistik kaslar senkronize olmalıdır. Örneğin bilek fleksörleri kasılırken ekstensörleri gevşemelidir. Yürümede bir değil birçok eklem birlikte etkinlik gösterdiğinden bu agonist-antagonist ilişki her iki ekstremitedeki tüm eklemlerde senkronize olarak ve akıcı bir şekilde sürdürülmelidir. Bu ilişki kontrlateral identik kaslarda da agonist-antagonistik olarak sürdürülür. Örneğin; sağ diz ekstensörü olan quadriceps kontrakte olurken, ayni dizin flexörü olan biceps femoris kası gevşer. Öte yandan sol bacakta da quadriceps gevşemeli ve biceps femoris kası kontrakte olmalıdır. Böylece bir bacak adımlamanın salınım fazını yaşarken diğer bacak basma fazını sürdürür. Bu ilişki, bir

BÖLÜM 12
EPİLEPSİNİN TANISI VE AYIRICI TANISI

Dr. Sibel K. Velioğlu

Epilepsi, tekrarlayan nöbetler ile karakterize olan bir nörolojik sendromdur. Epilepsi nöbetleri ise bir gurup nöronun ani, anormal, fazla elektriksel deşarjlarına bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablodur. Epilepsi nöbetlerinin kliniğini, ya kaynaklandığı nöron topluluğunun görevlerinin ortadan kalkması (tonus kaybı vb.) veya fizyolojik karşılığı olmayan anormal hareket (otomatizma vb.) veya algılar (duyusal aura vb.) şeklindeki nöron disfonksiyonu belirler. Epilepsiye sebep olan hastalıklar ilgili bölümde detaylı olarak ele alınacak olup bu bölümde epilepsi nöbetlerinin ayırıcı tanısı üzerinde durulacaktır.

Epilepsinin Ayırıcı Tanısı

Kronik nöbet rahatsızlığı nedeni ile kliniklere başvuran hastaların %25'inden fazlasında atakların epilepsi nöbeti olmadığı bilinmektedir. Bu durum, yüksek miktarlarda gereksiz antiepileptik ilaç kullanımını ve hastaların epilepsili olarak isimlendirilmesinin getirdiği sosyal ve tıbbi problemleri de beraberinde getirmektedir. Bu nedenle epilepsi nöbetlerinin epileptik olmayan (*non-epileptik*) nöbetlerden ayırt edilmesi, hem kişi hem de toplum sağlığı açısından çok önemlidir. Epilepsi nöbeti ile karışabilecek *non-epileptik* nöbetlere baktığımızda onların da epilepsi nöbeti gibi paroksizmal olaylar olduğunu görürüz. Paroksizmal olaylar, ani başlayan, belirli bir süre devam eden (kısa süre) ve sonunda normale dönülen bir tabloyla karakterize klinik durumlardır. Bu nedenle epileptik atakların paroksizmal nörolojik disfonksiyonla seyreden birçok nörolojik (baziler migren, geçici iskemik atak, parasomniler vb.) ve nöroloji dışı (kardiyak senkop, hipoglisemi atakları vb.) hastalıklardan ayırt edilmesi gerekir (Tablo 1).

Ayırıcı Tanıda Dikkat Edilecek Noktalar: Epilepsi tanısı klinik bir tanıdır. Hiçbir tanısal inceleme yoktur ki tek başına epilepsi tanısının konulmasında yeterli olsun. Bu yüzden tanıda anamnezin önemi birincil olarak yer alır. Paroksizmal bir olayla gelen ve epilepsi nöbeti ayırıcı tanısı yapılmaya çalışılan bir hastada öncelikle yapılması gereken şey ayrıntılı bir öykünün alınmasıdır. Daha sonra ise tanıyı desteklemek ve ayırıcı tanıya girebilecek durumları dışlamak için fizik ve nörolojik muayene ile gerekli incelemeler yapılır.

Tablo 1 — Genel Olarak Epilepsi Ayırıcı Tanısına Giren Hastalıklar

Yeni doğan ve erken süt çocukluğunun selim uyku miyoklonusu
Breath-Holding Spell (Katılma nöbetleri)
Migren (Çocukluk çağının peryodik sendromları, baziler migren, Başağrısız migren aurası gibi)
Senkop
Uyku bozuklukları Gece (uyku) terörü, Somnambulizm, REM Uykusu Davranış Bozukluğu, uykuda hareket bozukluğu (uykuda peryodik bacak hareketleri (PLM)), Kabuslar, Hipnik sıçramalar, Uyku paralizisi
Serebrovasküler hastalıklar (Geçici İskemik Ataklar)
Vertebro-baziler yetmezlik
Epileptik olmayan psikojenik nöbetler
Panik atak
Deliryum tabloları
Geçici Global Amnezi
Meniére hastalığı
Metabolik durumlar Hipoglisemik ataklar Elektrolit dengesizliği
Hiperekspleksi
Hareket bozuklukları Tremor, tik, distoni, non-epileptik myoklonus vb.
Alkol, ilaç kesilmesi tabloları

Öykü: Hastadan ve olayı gören kişiden ayrıntılı öykünün alınması gerekir. Hatırladığı kısmı hastadan ve yine olayı gözlemleyen diğer bir kişiden olmak üzere, eğer varsa bilinç bozukluğundan sonra gelişen kısmın öyküsü olaya tanık olan kişiden alınmalıdır. Olayın hangi durumda olduğu, tetikleyen bir nedenin, öncesinde, o sırada ya da sonrasında fiziksel ya da psişik belirtilerin, mental durum değişikliğinin, başlangıçta fokal belirtilerin, yaralanmanın, dil ısırmanın ve çok önemli bir ip ucu olarak da olayın uyku esnasında olup olmadığının sorgulanması gereklidir.

Özgeçmiş: Anoksik doğum, serebrovasküler olaylar, kanser, ensefalit, kafa travması, febril konvulsiyon, santral sinir sistemi infeksiyonu, alkol kullanımı, ilaç kesil-

mesi, ailede nöbet ve epilepsi öyküsü sorgulanmalıdır.

Fizik ve nörolojik muayene özellikle semptomatik nöbetlerde ve sekonder epilepsilerde önemli bilgiler sağlar.

Laboratuvar incelemelerinde, kan şekeri, üre, elektrolitler, karaciğer enzimleri, kalsiyum, magnezyum, tiroid antikorları, gerekirse BOS (kanser veya infeksiyon şüphesi varsa) ve toksikolojik incelemeler özellikle yapılmalıdır.

Acil BBT (Bilgisayarlı beyin tomogafisi), devam eden bilinç değişikliği, ateş, kafa travması, kanser öyküsü, antikoagülan tedavi öyküsü, 40 yaş üstü hasta, fokal nörolojik defisit, status epileptikus, 24 saat içinde tekrarlayan nöbetler, papil ödemi, ense sertliği varsa yapılmalıdır.

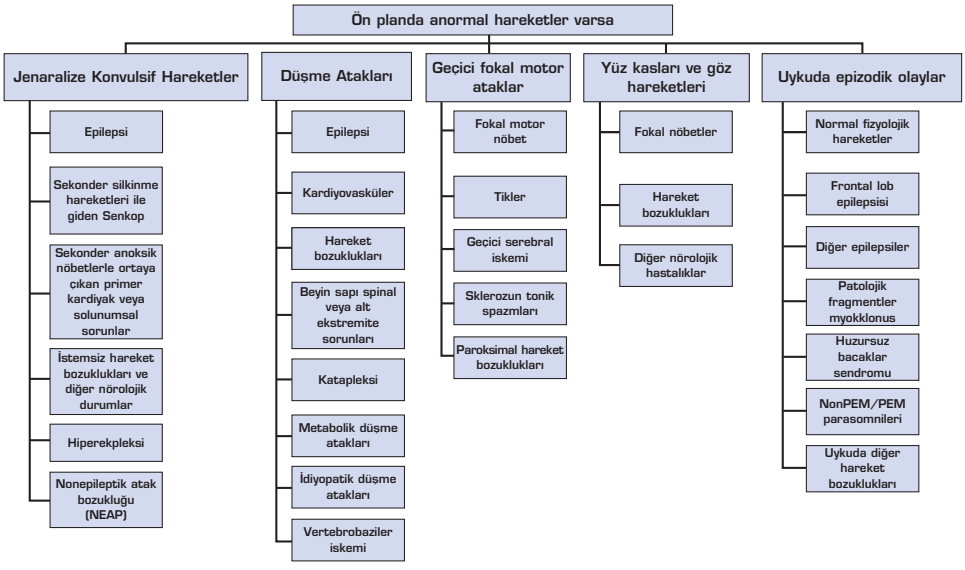
EEG, mümkünse ataktan hemen sonra ya da ilk 24 saat içinde yapılmalıdır.

Bu aşamadan sonra eğer kardiyak hastalık, senkop, hipoglisemi, hiperglisemi, migren, geçici iskemik atak, psikojen *non-epileptik* nöbet, psikiyatrik bozukluk, ve hareket bozukluğu gibi *non-epileptik* paroksizmal bir olay düşünülürse bu yönde uygun yaklaşım ve tedaviye gidilir. Ancak bu tablolar düşünülmemişse olay bir epilepsi nöbeti olabilir. Bu durumda eğer bu epilepsi nöbeti ilaçlar, metabolik nedenler, kafa travması, infeksiyon, alkol ve benzeri akut sekonder bir nedene bağlı değilse (akut semptomatik veya akut reaktif nöbet) ve 24 saatten uzun bir sürede spontan olarak tekrarlamışsa o zaman epilepsiden bahsedilir. Bu durumda epilepsi için gerekli tetkikler ve bazı durumlarda da ileri incelemeler (EEG, Uyku deprivasyonlu EEG, MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme), Uzun Süreli Video-EEG Monitorizasyonu, fonksiyonel çalışmalar vb.) yapılır.

Epilepsi nöbeti ayırıcı tanısı yapılmaya çalışılırken, nöbetin tipine göre ayırıcı tanıda göz önüne alınması gereken klinik tablolar değişkendir. Ön planda anormal hareketler varsa başka, ön planda bilinç, düşünce ve duysal bozukluklar varsa daha farklı klinik tablolarla ayırıcı tanı yapılmalıdır (Şekil 1, 2) (Epilepsi rehberi, Türk Nöroloji Derneği, 2008).

Klinik pratikte epilepsi ile sıklıkla karışan tablolar senkop, *non-epileptik* psikojen nöbetler ve bazı migren ataklarıdır. Bu tablolarda ayırıcı tanıda bazı noktalara özellikle dikkat edilmelidir (Tablo 2, 3, 4).

Senkop: Beyin kan akımının tümünün geçici olarak azalması sonucu oluşan kısa süreli bilinç ve tonus kaybı ile karakterize bir klinik tablodur. Çeşitli senkop sınıflamalarına karşın patofizyolojiye dayalı olarak senkopları üç ana guruba ayırmak en pratik olanıdır: Vazovagal senkop (nöral yolla iletilen senkop), ortostatik senkop ve kardiyojenik senkop. Senkoplarda temel ortak mekanizma sistemik hipotansiyondur. Olayın başında kısa süreli prodromal belirtiler vardır: bulanık görme (*göz kararması)*, dengesizlik, düşüncenin bozulması gibi. Bilinç kaybından önce parasempatik aktivite ile bradikardi ve bulantı ortaya çıkar. Takiben sempatik aktivitenin artmasına bağlı olarak taşikardi, solukluk ve soğuk terleme gelişir. Bulantı epilepsi nöbetlerinin auraları ile karışabilir . Epilepside gözlenilen tat, koku, lateralize parestezi, bellek-



Şekil 1

BÖLÜM 13
UYKU VE HASTALIKLARI

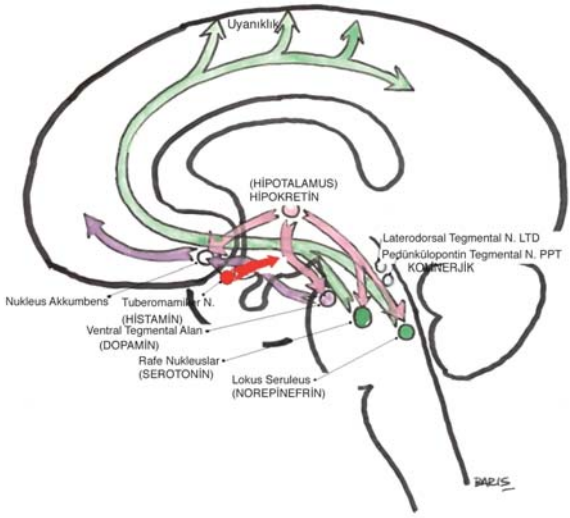
Dr. Derya Karadeniz, Dr. Barış Baklan

Normal İnsan Uykusu

Uyku-Uyanıklık Mekanizmaları

Uyku, canlının çevreye yanıt vermekten ve çevreyi algılamadan giderek uzaklaşmasıyla karakterize, ancak geri dönüşümü olan bir davranışıdır. Yirminci yüzyılın ortalarında bile, fizyologların, gündüz gelişen yorgunluğun sonucu ve retiküler aktive edici sistemin aktivasyonunda zayıflamaya bağlı olarak ön-beyin aktivasyonunda azalmanın ortaya çıkmasıyla uykunun başladığını öne sürdükleri anımsanmaktadır (Moruzzi, 1972). Sonraki yıllarda, transseksiyon çalışmalarıyla, beyin sapında uyku jenerasyonundan sorumlu olduğu anlaşılan önemli yapıların olduğu ortaya çıkmıştır. Özellikle kedilerde, pontin tegmentumdan yapılan total kesilerde uykusuzluğun ortaya çıktığının gösterilmesiyle başlayan çalışmalar uyku tıbbında çığır açmıştır (Jones, 2005).

Uyanıklık; bilindiği üzere, beyin sapı retiküler formasyonun dorsal yollarla nonspesifik talamo-kortikal projeksiyon sistemini, ventral yollarla da posterior hipotalamus ve bazal ön-beyini fasilite eden nöronlarca sağlanır (Jones, 2005). Talamokortikal, bazalokortikal, hipotalamokortikal yolların korteksi uyarmaları, EEG'de hızlı aktiviteyle kendini gösterir. Bu uyarımlar, asendan retiküler aktive edici sistem üzerinden olup, çoğunlukla nörotransmitter olarak *glutamat* kullanılır. Pontomezensefalik tegmental nöronlar da *asetilkolin* kullanırlar. *Lokus seruleus'*daki nöronlar, *norepinefrin* ile yaygın bir şekilde, beyin sapından, ön-beyni de içine alarak, kortekse uzanır, uyarılmayı aktive eder ve bunun devamlılığını sağlarlar. Benzer şekilde, *histamin* içeren posterior hipotalamik nöronlar ve *oreksin* (hipokretin) içeren posterolateral hipotalamik nöronlar, önbeyin ve kortekse projeksiyon göstermektedirler (Bkz. Şekil 1).



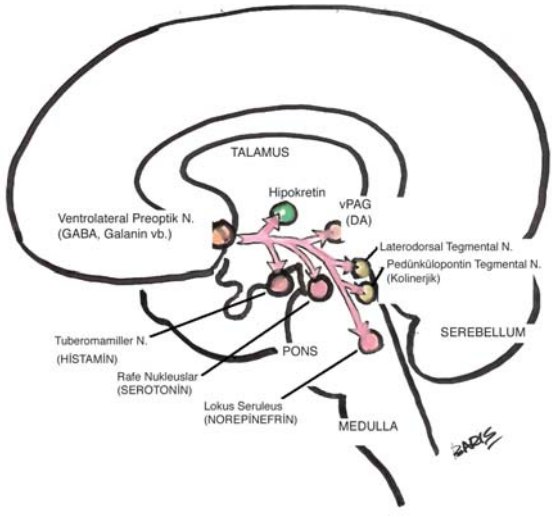
Şekil 1 — Uyanıklıkta , tuberomamiller nukleustan Histaminerjik, LDT (laterodorsal Tegmental) ve PPT (Pedünkülopontin Tegmental) nukleuslarından kolinerjik, mezensefalik tegmentumdan dopaminerjik, lokus seruleusdan noradrenerjik, Rafe nukleuslardan serotonerjik, bazal önbeyinden kolinerjik (*uyku sırasında GABA-erjik*), Posterolateral hipotalamusdan hipokretinerjik iletiler olmaktadır.

Asetilkolin, uyanıklık davranışlarından bağımsız olarak hem uyanıklıkta, hem de paradoksik uykuda kortikal aktivasyonda önemli rol oynar (Jones, 2003; Jones 1993). Kortekse ve ön-beyine, iki major kolinerjik nöron grubu yönelir. Birincisi, pontis oralis ve kaudal mezensefalik retiküler formasyon içinde başlar. Bu *nukleus*lar; laterodorsal tegmental ve pedünkülopontin tegmental *nukleus*lardır (Bkz. Şekil 1). Bu yol özellikle orta hat ve intralaminer talamik *nukleus*lara yönelirken, aynı zamanda daha az oranda lateral hipotalamus ve bazal önbeyine uzanır. Diğer kolinerjik yollar, bazal önbeyinde (*nukleus bazalis, substansiya innominata, diagonal band nukleus*ları ve *septum)* başlayıp kortekse yaygın projeksiyon gösterir. Bu grup ayrıca, beyin sapı retiküler formasyondan, ventral ekstratalamik uğrak yoluyla da serebral kortekse ulaşmaktadır. Bu pontomezensefalik grup, asendan retiküler aktive edici sistemin parçası olmakla birlikte, yalnızca uyanıklıktaki aktivasyonda değil, paradoksik uykuda da (REM uykusu) aktif olarak yer alırlar.

Bir diğer eksitator nörotransmitter olan "glutamat" uyanık beyinde aktif rol oynar. Glutamat, beyin sapı retiküler formasyonda çok yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Asendan retiküler, aktive edici sistemin primer nörotransmitteri olarak davranır. Kortikal hücrelerden de spontan uyanıklık sırasında ya da mesensefalik retiküler formasyonun uyarılmasıyla büyük miktarlarda salınır. Uyanıklığın ana nörotransmitteri olmakla birlikte, yavaş dalga uykusu sırasında özel glutamat reseptörleri aktive olabilir ve uyarıcı deşarjlar gözlenebilir (Jones, 2005).

Histamin de uyanıklıkta önemli rol oynar. Serebral ventriküllere direk verildiğinde uyanıklık sağlar. Histamin içeren nöronlar, tuberomamiller *nukleus*lar ve posterior hipotalamusta yer alır; ayni *Lokus seruleus* nöronları (*noradrenerjik*) gibi, beyinde kortekse uzanan diffüz projeksiyonlar gösterir. Uyanıklıkta kortikal aktivasyonla ilgili olup REM uykusunda kapalıdırlar (Jones, 2005). Nörotransmitter olarak; talamokortikal sistem glutamat, bazalokortikal sistem asetilkolin kullanır ve buna ek olarak daha küçük nörotransmitter molekülleri de bu aktive edici sisteme katkıda bulunur. Bunlar *substans P, vazoaktif intestinal peptid* ve *nörotensin* olup, buradaki eksitator aksiyonların güçlenmesine ve uzamasına destek verirler.

Uykunun ortaya çıkması için sempatik regulasyondan parasempatik regulasyona kayma olur ve aktivatör sistem gölgelenir. *Soliter traktus nükleuslarındaki nöronlar, anterior hipotalamus* ve *preoptik alanlar* gibi oluşumların bulunduğu *"parasempatik merkezler"* özellikle bu süreç için önemlidir. GABA-erjik (*gamma-amminobutirik asid-erjik*) nöronlar aktive edici sistemleri inhibe ederlerken, serotonerjik rafe nöronlar da aynı zamanda uyku başlangıcını fasilite ederler. Bu GABAerjik nöronlar özellikle yavaş dalga uykusunda selektif olarak aktiflerdir (Bkz Şekil 2). Beyin sapı, hipotalamus ve bazal ön-beyin aktive edici sisteminin baskılanması fasilitasyonun bozulmasına, talamokortikal sistemde disfasilitasyon ve hiperpolarizasyona yol açar. Bunu izleyerek sistem, hızlı ve tonik deşarjların olduğu biçimden başka bir safhaya, EEG de uyku iğcikleri ve yavaş dalga aktivitesi ile kendini gösteren, yavaş dalga deşarjlarının olduğu döneme geçer. Burada aktive edici sistemin inhibisyonunu uzatan ve kuvvetlendiren GABA-erjik sistemle birlikte *somatostatin* ve *kortistatin* gibi bazı peptidler de yer alır. Bu da, yavaş dalga uykusunun başlaması ve süregenliğinde önemlidir (Jones, 2005).



Şekil 2 — NREM uykusunda GABAerjik inhibiyonun uyanıklığı aktive edici sistemleri (*histaminerjik, oreksinerjik, dopaminerjik, serotonerjik, kolinerjik ve noradrenerjik*) baskılaması.

BÖLÜM 14
KOGNİTİF İŞLEVLERİN BOZUKLUKLARI

Dr. Hakan Gürvit, Dr. Başar Bilgiç

Geleneksel veya somatik nörolojik muayene periferik algısal reseptörlerden ilgili duysal modalitenin korteksine çıkan ve primer motor korteksten çizgili kasa inen yolların semiyolojisine ilişkin incelemelerin uygulandığı muayenedir. Davranış nörolojisi semiyolojisi ise alt yapıları kortikal alanının %95'ini oluşturan algı ile eylem arasındaki köprüde olup biteni anlamaya yöneliktir. Algı ve eylem arasındaki köprü memeli evrimi boyunca giderek uzar ve bir primat olarak Homo sapiens'te en karmaşık mimariye sahip duruma gelir. Bu köprü, algılanan uyaranın modalite spesifik olarak analiz edildikten sonra özelliklerinin uyaranın çıkış koşullarının da değerlendirildiği, geçmiş yaşam deneyimlerinin ışığında gözden geçirildiği ve yaşam boyunca edinilmiş davranışsal repertuar arasından en uygun olanın seçilip eylem için gerekli motor programın iletilmesi aşamalarını kapsar. Köprü, primer duysal kortekslerle kognitif sistemlerin yerleşik olduğu heteromodal asosiasyon ve paralimbik korteksler arasındaki bağlantılarında, anılan bölgelerde veya onların primer motor korteks ile bağlantılarında hasarlanabilir. Bu durumlarda motor zaaf veya basit algısal defisitler değil, veya onların yanında amnezi, afazi gibi kognitif bozukluklar, saf aleksi, saf kelime sağırlığı gibi diskoneksiyon sendromları, akinetopsi, akromatopsi gibi yokuş yukarı kompleks algısal defisitler, görsel nesne agnozisi, simultanagnozi, prosopagnozi gibi modalite-spesifik tanıma bozukluklarından sözedilir. Bu bozuklukların değerlendirilmesi ve saptanması davranış nörolojisi semiyolojisinin uğraşı alanıdır.

Bu bölümde amnezi; agnozi; yürütücü bozukluklar; afazi; apraksi ve görsel mekansal bozukluklar ve unilateral mekan ihmali alt başlıklarında davranış nörolojisinin ilgi alanına giren başlıca sendromlar muayene teknikleriyle birlikte gözden geçirilecektir.

Amnezi

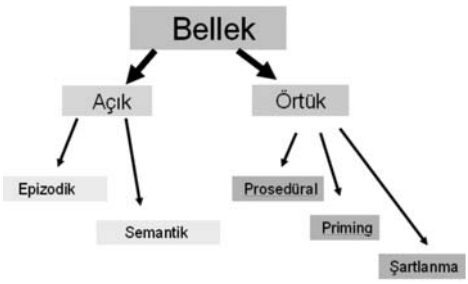
Amnezi kelimesinin kökeni eski Yunanca'da "hatırlama" anlamına gelen "*mneme*" kelimesinden gelmektedir ve bunun aksi olan hatırlayamama "*amnestia*" olarak Latince'ye girmiştir. "*Amnezi*" güncel yaşamda hatırlayamama veya bellek bozukluğu anlamında kullanılmaktadır. Bu kelimeden türetilen "*amnestik*" ise bu sorunu yaşayan kişiyi betimlemektedir.

Bellek insanoğlunun yaşamında en hayati ve varoluşsal işlevlerden biridir. Özellikle edinilen tecrübelerin kuşaklar arasındaki aktarımında gerek kişisel bellek gerekse de toplumsal bellek büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle bellek bozukluğuna yol açan durumlar sadece kişileri etkilemekle kalmaz, toplum gelişmesini de dolaylı olarak etkilerler. Tecrübe edinilmesi de deneyim ve yaşantı ile doğrudan ilişkili olduğundan toplum içinde en tecrübeli kişiler olan yaşlılarda bellek bozukluğuna yol açan Alzheimer hastalığı gibi demanslar sadece bir sağlık sorunu olarak görülmemelidir.

Bellek denildiğinde Türk Dil Kurumu sözlüğünde olduğu gibi birçok kişinin aklına epizodik bellek gelmektedir. Oysa bellek birçok alt tipi olan ve birbirinden oldukça farklılık gösteren bileşenlerden oluşmaktadır ve heterojen bir kavramdır. Günümüzde en kabul gören bellek sınıflaması Tulving'in önerdiği şekilde belleği açık (eksplisit veya dekleratif) ve örtük (implisit veya non-dekleratif) bellek olarak ikiye ayırmaktır. Açık bellek, epizodik bellek ve semantik belleği içerirken, örtük bellek prosedürel öğrenme, hazırlama belleği (priming) ve şartlanma alt başlıklarını içerir (Squire, 2004). Şekil 1'de bu ayrımı esas alan bellek sınıflaması görülmektedir.

Epizodik Bellek Bozukluğu

Epizodik bellek kaba anlamı ile yaşanılan anların kaydedilmesi ve hatırlanmasıdır. Bu bellekte kişi öznedir ve bilinçli bir benlik kaydetme ve hatırlama için elzemdir. Zaman içinde bir zihin yolculuğu yapabilmek epizodik



Şekil 1 — Bellek sınıflaması.

bellek ile mümkün olmaktadır ve bu bellek tipi zaman algısı ile en ilişkili bellek türü olarak insanlarda daha gelişmiş bir bellek türüdür. Epizodik belleğin nöral alt yapısının anahtar bölgesi limbik yapılar, özellikle de entorhinal korteks ile hippokampustur. Bunun dışında Papez devresinde yer alan anterior talamik çekirdek, mamiller cisimcikler ve singulat korteks de epizodik belleğin nöral substratlarındandır. Bu yapıların hasarlarında ortaya çıkan ana bulgu epizodik bellek bozukluğu yani amnezidir. Epizodik bellek bozukluğu "anterograd amnezi" ve "retrograd amnezi" olarak ikiye ayrılır.

Anterograd Amnezi: Epizodik bellekteki bozukluk kendisini yeni verbal ve verbal olmayan bilgilerin öğrenilememesi sonucu yakın dönem olaylarının hatırlanamaması, yeni tanışılan insanların isimlerini, yüzlerini hatırlayamama, güncel olayların hiç akılda kalmaması şeklinde gösterir. Yeni bilgilerin öğrenilememesi, uyaranın kayıt süreçlerinin ilk basamağındaki işleme (encoding) kusuru sonucu olmaktadır. Günümüzde nöropsikolojide kullanılan birçok bellek değerlendirme testi anterograd belleği çeşitli modalitelerde (verbal, görsel, mantıksal…vs) değerlendiren testlerden (Öktem-Sözel Bellek Süreçleri, Kalifornia Sözel Öğrenme Testi, Rey Karmaşık Şekil Testi,…) oluşmaktadır.

Retrograd Amnezi: Bir çok amnestik hasta hastalığın başlangıcından geriye doğru uzanan bir dönemde olan toplumsal olayları, kendileri ile ilgili bilgileri ve hayatında yaşadıklarını hatırlayamazlar. Hastalığın başlangıcından ne kadar geriye gidilirse o döneme ait bilgiler daha iyi hatırlanmaktadır. Yani yaşlı hastaların çoğu çocukluk ve erken yetişkinlik dönemlerini hatırlarken hastalığın başlangıcından geriye doğru yakın geçmişini hatırlayamamaktadır. Retrograd amnezinin şiddeti, frontal lob fonksiyonlarını gösteren testlerdeki başarısızlıkla doğru orantılı olarak bulunmuştur. Sistematik bellek araştırmasının planlanması ve inisiasyonunda frontal lob önemli görev almaktadır. Bu bozukluğa bağlı olarak premorbid olarak öğrenilmiş bilgiler geri çağrılamamakta ve retrograd amnezi oluşmaktadır. Bu tip bir amnezi, hastaya kişisel geçmişi ve önemli toplumsal olaylar sorularak değerlendirilir.

Epizodik belleğin "*item belleği*", "*kaynak belleği*", "*asosiyatif bellek*" gibi alt bileşenleri de vardır. Tüm bunlara yönelik ayrı ayrı değerlendirmeler yapılabilir ve bazı amnezilerde disosiasyonlar görülebilir. Burada bunların ayrıntısına girilmeyecektir. Ayrıca kodlama (encoding) ve geri çağırma (retrieval) da zamansal olarak birbirinden farklı olan iki ana epizodik bellek bileşenidir.

İzole hippokampal hasarda amnezi daha hafif olurken eğer ekstrahippokampal (entorhinal, perirhinal, parahippokampal) yapılar da hasarlanırsa amnezi daha şiddetli olmaktadır.

Topografik Bellek Bozukluğu: Bir epizodik bellek bileşeni olarak kabul edilebilecek olan topografik bellek "bir yerin tam olarak tarif edilmesi" olarak düşünülebilir. Bellek bilimine büyük katkılar sağlayan ve iki taraflı medyal temporal yapıları rezeke edilmiş olan meşhur H.M. adlı hasta ciddi bir global amnezi yaşarken topografik belleği korunmuştur. Ameliyattan sonra taşındığı evi topografik belleğine kaydetmiş ve yıllar sonra krokisini çizebilmiştir. Bu bulgu medyal temporal yapıların topografik bellekte kritik bir yapı olmadığını düşündürtmektedir (Corkin, 2002). Öne sürülen nöral yapılar posterior parietal ve oksipital bölgelerdir.

Semantik Bellek Bozukluğu

Bu bellek tipi kişi, nesne, tarihi olaylar, dünya ile ilgili genel bilgileri kapsar. Deneyimden bağımsızdır ve egosentrik bir bellek değildir. Spasyal ve zamansal bağlamla özel bir ilişki göstermez. Örneğin "Develer çöle dayanıklı hayvanlardır" bilgisini birçok kişi bilir ama bu bilgiyi tam olarak ne zaman, nerede öğrendiğini söyleyemez. Bazı bilgiler de epizodik bellek tekrarları ile semantik bilgi haline dönüşebilir. H.M.'de semantik bellek büyük oranda korunmuştur. Bu belleğin nöral alt yapısı olarak sol anterior temporal bölge anahtar rol oynamaktadır. Semantik bellek kaybına en sık "semantik demans" denilen Frontotemporal Demans alt tipinde rastlanmaktadır. Hasta veya yakınları sıklıkla kelime bulamamaktan yakınırlar. Ama bu durum basit bir anomiden farklıdır ve hasta bulamadığı kelimenin tüm içeriğini de kaybetmiştir. Yani sadece gördüğü nesneyi tanıyamama, adlandıramama dışında da bu nesnenin ne işe yaradığını, hangi özellikleri taşıdığını da söyleyemez; kendisine örneğin "muz nedir" diye sorulduğunda bir meyve mi yoksa sebze mi olduğunu, rengini, şeklini, tadını söyleyemez. Bu bozukluğu değerlendirmek için basit bir isimlendirme testi bile yol gösterici olabilir. Ayrıca semantik eşleme yapılması gereken "piramid-palmiye" testi gibi özgün testler de kullanılabilir.

Prosedürel Öğrenme Bozukluğu

Bilinç gerektirmeyen, otomatik yürütülen kognitif ve davranışsal yetenek ve algoritimler prosedürel öğrenme ile edinilir. Bisiklet sürme, dans etme, yetenek öğrenme örnekler olarak verilebilir. Bu tip işlevleri sürdürmek için edinilenler stratejik olarak açık bellekten örtük prosedürel belleğe geçmelidir. Bu tip bir öğrenme daha efektiftir ve daha ekonomik bir beyin faaliyeti gerektirir.

Bu bellek tipi en çok bazal ganglia ve serebellumu etkileyen hastalıklarda (örn., Parkinson hastalığı) bozulur. Limbik bir hastalık olarak başlayan Alzheimer hastalığında ise erken dönemlerde bozukluk izlenmemesi nöral alt yapı olarak bazal ganglia ve serebelluma işaret etmektedir. Bilinç gerektirmeyen bir bellek tipi olduğundan bilinçli şekilde değerlendirilmesi kolay değildir. Ama aynaya bakarak yansımada yazılanları kopyalama gibi yöntemler ile verilen göreve alıştıkça performansta artış olup olmadığı temel alınarak değerlendirmeler yapılabilir.

BÖLÜM 15
OTONOMİK SİNİR SİSTEMİ

Dr. Semai Bek, Dr. Yaşar Kütükçü

Otonomik sinir sistemi disfonksiyonu ortostatik hipotansiyon, terleme değişikliği, gastrointestinal yakınmalar, pupil anormallikleri, mesane veya tükrük bezi problemleri gibi çeşitli klinik tablolar ile karşımıza çıkabilir (Klein CM, 2008).

Otonom sinir sistemi (OSS) temel olarak beyin, beyinsapı ve spinal segmentlerde bulunan parasempatik ve sempatik (kraniosakral ve torakolomber) merkezlerden oluşmaktadır. Bunlar beyin ve spinal kord arasındaki bağlantıları sağlayarak motor, duyusal, visseral ve endokrin fonksiyonların düzenlenmesini sağlamaktadırlar. Otonomik disfonksiyon santral veya periferik sinir sistemindeki lezyonlara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bunun sonucunda otonomik sinir sistemine sınırlı (primer otonomik yetmezlik) veya diğer nörolojik sistemleri etkileyen jeneralize bozukluk (multipl sistem atrofi) oluşabilir. Otonomik bozukluk nörolojik ya da sistemik bir hastalığa (ör.: diabetes mellitus) eklenebileceği gibi, yalnızca lokalize (Horner sendromu) olabilir (Goldstein DS, 2002). Özellikle nörodejeneratif hastalıklarda OSS, hastalığın özelliklerine göre değişik derecelerde etkilenmeler göstermektedir. Bir çalışmada Parkinson hastalarında vagal sinir dorsal motor nükleusundaki preganglionik parasempatik aksonlarda, spinal kordda preganglionik sempatik nöronlarda ve çölyak ganglionda postganglionik sempatik nöronlarda dejenerasyon olduğu gösterilmiştir. (Braak ve ark. 2006).

Otonomik fonksiyonlardan sorumlu dorsal vagal nükleus, nükleus ambigus, ventromedial medulla, nükleus rafenin kaudal bölümü ve rostral ventrolateral medulla gibi beyin sapında bulunan bazı merkezlerde ortaya çıkan dejenerasyon, nörodejeneratif hastalıklarda otonomik bulgulara neden olmaktadırlar (Chaudhuri ve ark. 2006). Nörodejeneratif hastalıklarda ve özellikle Parkinson hastalığı ile Multipl Sistem Atrofilerde (MSA), kardiyovasküler, gastrointestinal, ürolojik, sudomotor ve seksüel disfonksiyonlar ortaya çıkmaktadır. Kolinerjik, monoaminerjik ve serotonerjik nükleus dejenerasyonları otonomik bozukluklarının asıl nedenleridir. Örneğin parasempatik kolinerjik yetmezlik konstipasyon, ağız kuruluğu, üriner retansiyon ve erektil disfonksiyon gibi tüm sistemleri etkileyen otonomik disfonksiyonlara yol açmaktadır. Sempatik kolinerjik yetmezlik terleme azlığına, sempatik noradrenerjik yetmezlik ise ortostatik hipotansiyona neden olmaktadır. Kardiyak, gastrointestinal, üriner, seksüel ve termoregülatuvar otonomik disfonksiyonlar nörodejeneratif hastalıklardan özellikle sinnükleopati ile seyreden grupta daha fazla ortaya çıkmaktadır. Hem Parkinson hastalığı, yaygın Lewy cisimcikli demans, pür otonomik yetmezlik gibi sinnükleinin Lewy cisimcikleri içinde, hem de multipl sistem atrofiler (MSA-P, MSA-C) gibi sinnükleinin glial stoplazmik inklüzyon içinde biriktiği sinnükleopatilerde, taupatilere göre daha fazla oranda otonomik etkilenmeler ortaya çıkmaktadır (Kaufmann ve Goldstein, 2007). MSA'larda genellikle etkilenme otonomik preganglionik seviyede iken, PH'da asıl otonomik etkilenmeler postganglionik sempatik noradrenerjik lezyonlara bağlı olarak gelişmektedir (Ziemssen ve Reichmann, 2007).

Klinik olarak otonomik bozukluk belirtilerini genellikle yetmezlik şeklinde görmemize rağmen bunun aksine artmış aktiviteye bağlı hiperhidrozis veya hipertansiyon da görülebilir.

Otonomik bozukluk belirti ve bulgularını, etkilenen organ sistemine göre sınıflandırarak değerlendirmek mümkündür.

1. Kardiyovasküler Sistem: ortostatik hipotansiyon, taşikardi, bradikardi, fasial vazodilatasyon
2. Sudomotor Sistem: anhidroz ve hipohidroz, ısı intoleransı, gustatuvar terleme, idiyopatik palmar veya aksiler hiperhidroz
3. Gastrointestinal Sistem: ağız kuruluğu, konstipasyon, diyare, orofaringeal disfaji
4. Üriner Sistem: nokturi, idrar sıklığında artış, acil idrar yapma isteği, retansiyon, inkontinans
5. Üreme Sistemi: Erkekte erektil ve ejakulatuvar disfonksiyon.
6. Oküler Sistem: Horner sendromu, Raeder Sendromu, Holmes-Adie pupili, Timsah gözyaşı (Bogorad sendromu)
7. Respiratuvar Sistem: stridor, istemsiz inspiratuvar iççekme, apne episodları

Kardiyovasküler Sistem

Ortostatik Hipotansiyon: Postural hipotansiyon veya ortostaz olarak da tanımlanan bu durum, hastalar tarafından sersemlik atakları veya asansör etkisi olarak ifade edilir. Tipik olarak hastanın ayağa kalkmasını takiben kan basıncının ani olarak düşmesi ile göz kararması, sersemlik, dönücü olmayan baş dönmesi, bayılma hissi ile karakterizedir. İstirahat sonrası ayağa kalkıldığında daha belirgin olur. Yaş ile insidansı artar (Freeman R, 2008). Teşhis koymak için hastanın ayağa kalkmasını takiben ilk üç dakika içerisinde sistolik kan basıncında en az 20 mmHg ve diastolik kan basıncında en az 10 mmHg düşme olduğunun tespit edilmesi gerekir (Medow MS, 2008).

Ortostatik hipotansiyon, otonom sinir sisteminin kan basıncını arttırmak için yeterli olan vazokonstrüksiyonu sağlayamaması ve gerekli venöz geri dönüşü tesis edememesi sonucu oluşur. Ortostatik hipotansiyon düşünülen hastada hipovolemi, primer ve sekonder otonomik bozukluklar, hipotansiyona neden olan ilaç tedavileri ve en sık senkop nedeni olan vazovagal senkop gözden geçirilmelidir (Mathias CJ, 2004).

Taşikardi: Postural taşikardi sendromu (POTS) hastada ortostatik hipotansiyon olmaksızın ortostatik olarak kalp hızında ≥30 vuru/dk artış, genellikle de ≥120 vuru/dk olmasıdır. Ortostatik semptomlar sempatik aktivasyon ile birlikte olan azalmış serebral perfüzyona bağlıdır. En sık görülen semptomlar başta sersemlik hissi, palpitasyon, presenkop, titreme ve bacaklarda ağırlaşma tarzında kendini gösteren kuvvetsizlik hissidir. Bu semptomlar genellikle sıcak hava ve egzersiz ile artar. Nefes darlığı ve göğüs ağrısı da en sık eşlik eden semptomlardır. Sempatik aktivasyona bağlı olması nedeniyle POTS'un semptomatolojisi ortostatik hipotansiyondan farklıdır (Low PA, 2009). Guillain Barré sendromu veya tetanusda artmış sempatik aktivite nedeniyle hipertansiyon ile birlikte taşikardi görülebilir.

Bradikardi: Beyin tümörleri ve üst segmentlerde spinal kord hasarlarında otonomik disrefleksi nedeniyle hipertansiyon ile birlikte bradikardi bulunabilir. Üst segmentlerde spinal kord hasarında barorefleks arkının afferent ve vagal efferent komponentleri sağlamdır ve kalp hipertansiyonu kontrol altına almak amacıyla yavaşlar. Diyafram paralizisi olan ve mekanik ventilasyon gerektiren üst seviyede spinal kord hasarı bulunan hastalarda vagal sinirlerin sağlam olması nedeniyle hayatı tehdit eden bradikardiler oluşabilir. Sağlam olan vagal sinirler hipoksiye duyarlıdırlar ve trakeal aspirasyon bradikardi ve hatta kardiyak arreste neden olabilir. Kronik tetraplejik hastalarda da genel anestezi uygulamasında parasempatik blokaj yapılmadan entübasyon yapılırsa kardiyak arrestin gelişebileceği de unutulmamalıdır (Teasell RW, 2000).

Fasiyal Vazodilatasyon: Üst seviyede spinal kord hasarında fasiyal vazodilatasyon (yüzün kızarması, ateş basması) ile birlikte nazal konjesyon görülür (Guttmann belirtisi). Mekanizması bilinmemekle birlikte kronik dönem tetrapleji hastalarında otonomik disrefleksi sırasında ortaya çıkan hipertansiyon sırasında fasiyal vazodilatasyon görülür.

Harlequin sendromunda sempatik bozukluğa bağlı olarak yüzün bir yarısında vazodilatasyon ve anhidroz gözlenir, pupil korunmuştur. Bu bulgular (okulomotor liflerin ayrıldığı) birinci torasik segmentin korunduğu iki ve üçüncü preganglionik torasik köklerin etkilendiği bir lezyona işaret eder (Tascilar N, 2007).

Sudomotor Sistem

Ter bezleri ısı regülasyonunda ısının dağıtımında en etkin rolü üstlenmektedirler. Vücut iç ısısı hipotalamusun eşik ısı değerini aştığında sempatik refleks sonucunda tüm vücutta terleme, vazodilatasyon ve hiperpne gelişir. Postganglionik sempatik kolinerjik lifler vücut yüzeyine yayılmış, ortalama 2–4 milyon ter bezine ulaşır. Yüz ve göz kapakları T1–4, üst ekstremiteler T2–8, gövde T4–12 ve alt ekstremiteler ise T10-L2 segmentleri tarafından innerve olur (Cheshire WP, 2003).

Anhidroz ve Hipohidroz: Anhidroz başka hiçbir bulgu olmaksızın konjenital olabileceği gibi herediter duyusal veya otonomik nöropatinin bir komponenti de olabilir. Edinsel idiyopatik jeneralize anhidroz başka otonomik veya nörolojik disfonksiyon olmaksızın jeneralize olarak terlemenin olmaması ile karakterizedir. İdiyopatik saf sudomotor yetmezlik, ter bezi yetmezliği ve sudomotor nöropati başlıkları altında üç grupta incelenmektedir. Etiyolojisi net olarak ortaya konmamıştır (Chen YC, 2008).

Isı İntoleransı: Üst segment spinal kord hasarlarında, özellikle erken evrede, termogenezi sağlayan titremenin ve vazokonstrüksiyon ile ısı kaybının engellendiği mekanizmaların olmaması nedeniyle hipotermi oluşabilir. Anhidrozu bulunan hastalar yüksek ısı ile karşılaştıklarında da hiperpreksi görülür. Artan ısı aynı zamanda vazodilatasyonu da arttıracağından ortostatik bulguların da alevlenmesine neden olur (Macefield VG, 2008).

Gustatuvar Terleme: Aurikulo-temporal sendrom, Baillarger sendromu, Dupuy sendromu ve Frey sendromu adları ile de anılır. Sıklıkla diyabeti bulunanlarda, travma veya cerrahi sonrasında görülür ki tükürük bezlerini innerve eden parasempatik liflerin, preaurikular ter bezlerini ve vasküler yapıları innerve eden aurikulotemporal sinirin postganglionik sempatik lifleri ile aberan bağlanması sonucu oluşur. Yemek yeme sırasında ortaya çıkan bu aşırı terleme hastayı genellikle sosyal olarak sıkıntıya sokar (Scully C, 2009).

BÖLÜM 16
ÜRİNER SİSTEM VE CİNSEL İŞLEV BOZUKLUKLARI

Dr. Yakup Sarıca

İŞEME BOZUKLUKLARI

Dr. Hacer Bozdemir, Dr. Ceyhun Özyurt

İşemenin Fizyolojisi

Mesane ve Uretranın Nöroanatomisi

Mesane ve uretra düz kaslardan oluşan bir yapıdır. Değişik kaynaklarda yapısı hakkında farklı görüşler bildirilmekle birlikte genel olarak mesanenin trigonal (uretraya yakın olan) bölümünün her iki taraf ureterden gelen ve mesanenin arka duvarını oluşturan mezodermal kökenli düz kas liflerinin çaprazlaşarak kalınlaştırdığı katmanlardan oluştuğu kabul edilir. Bu kasların pek azı uretraya doğru invaze olur. Mesanenin gövdesini oluşturan detrusor kası ise endodermal kökenlidir. Mesane gövdesi dışta longitüdinal, ortada sirküler ve en içte yine longitüdinal liflerden oluşur. Uretraya doğru ilerleyen lifler ortadaki oblik kaslardır (Bradley ve ark. 1974). Detrusor düz kası M2 ve M3 subtipi muskarinik reseptörleri içerir. M3 detrusor kasılması için en önemli reseptördür.

Mesane boynu ve uretral orifisin anatomisi karmaşıktır. Aslında mesane boynunda anatomik olarak bir sfinkter yoktur. Kapanma mesane boynundaki düz kasların kollapsı ile, açılma ise kontraksiyonları ile sağlanır. Elastik liflerin bu alanda bolluğu kollaps halinde kapanmayı kolaylaştırır. Mesane doluluğu arttıkça mesane içinde basınç artarken detrusor gevşer, basınç dengelenir ve üriner kontinans devam eder. Yeterli doluluğa ulaşılınca detrusor kasılır. Yukarıda değinildiği gibi mesanenin arka duvarını oluşturan ve mesane boynuna kadar inen lifler işeme istendiğinde kasılarak mesane boynu geriye ve yukarıya doğru çekilir; böylece uretral orifis açılır ve mesane boşaltılır. Yani işeme aslında sfinkterin gevşemesi değil, bu bölgedeki kasların kasılması ve orifisin açılması ile sağlanır.

Ancak, uretranın prostatik parçasının distalinde, pelvik taban kaslarının uzantılarından oluşan parauretral (eksternal uretral) sfinkter bulunur. Bu sfinkter çizgili kaslardan oluşmaktadır. Bu çizgili kaslar sirküler bir şekilde uretrayı saran düz kas liflerinin etrafında ikinci bir tabaka oluşturur. İşeme esnasında, çizgili kaslar mesane boynunu -yukarı ve geriye doğru çeken detrusor kasın tersine- aşağı doğru çekerek, fizyolojik duruşta kıvrılmış haldeki mesane boynunun kıvrımını ortadan kaldırır, uretral orifisin bir huni şeklinde açılmasına ve işemeye olanak sağlar. Pelvik diyafragmayı oluşturan pelvik taban kasları bu nedenle üriner kontinans ve işeme işlevinde önemlidir (Wein ve Raezer, 1979).

Mesanenin Nörojenik Kontrolü

Normal koşullarda mesanenin fonksiyonu, idrarın kontrollü bir şekilde toplanması, saklanması ve atılmasıdır. Bu düzenli işlev santral ve periferik sinir sisteminin eşgüdümlü çalışması ile sağlanır. İdrarın toplanması ve saklanması sürecinde istemsiz, idrarın boşaltılması ve işemenin sonlandırılması sırasında ise istemli bir kontrol düzeneği gereklidir. Bu farklı işlemler periferik ve santral sinir sistemi düzeylerinde hem sempatik ve parasempatik visseromotor sistemin hem de somatomotor sistemin birlikte etkinliği ile olanaklıdır.

Mesane ve Uretranın Afferentleri: Mesane duvarında, özellikle mesane tabanında submukozal ve kas tabakalarında bulunan mekanoreseptörler mesane duvarındaki gerilmeyi algılar. Mesane gövdesindeki mekanoreseptörler daha çok kas tabakasında yer alır ve uyarılar pelvik sinirler yolu ile omuriliğe iletilir. Mesane boynu-trigonum bölgesindeki mekanoreseptörler ise daha çok submukozada yerleşmiştir ve uyarılar hipogastrik sinirler ile omuriliğe taşınırlar. Pelvik sinirler ile daha çok detrusor kastan kalkan gerilme duygusu (dolgunluk) iletilir. Trigonum bölgesinden kalkan, hipogastrik sinirlerle taşınan uyarılar ise ağrı duygusu ile ilgilidir (DeGroat, 1975). Bu lifler alt torakal/üst lomber segmentlerde omuriliğe katılır. Prostatik uretra da bu visseral afferentler ile innerve olur. Uretranın 2/3 distal kesimleri ise somatik, olasılıkla pudendal sinir ile giden afferentler tarafından innerve edilmektedir ve bu afferent uyarılar sakral omuriliğe girerler (Sarıca ve Karacan, 1987).

Mesane ve Uretranın Efferentleri: Mesane ve üretradan oluşan aşağı üriner sistemdeki düz kasların efferentleri sempatik ve parasempatik otonomik efferentlerdir. Eksternal uretral sfinkterin efferentleri ise pelvik ta-

ban kaslarının innervasyonunda olduğu gibi somatik (pudendal) sinirlerdir (Bradley ve ark. 1974). Parasempatik efferentler S2-4 omurilik düzeyinden çıkarak önce pudendal pleksus içinde yol alır. Pelvik sinirleri oluşturarak rektum yakınında hipogastrik sinirlere karışır ve mesane tabanında vesikal pleksusa ulaşırak bu uzun preganglionik lifler sona erer. Buradan çıkan kolinerjik postganglionik lifler mesane ve uretraya ulaşır. Sempatik efferentler ise T11-L2 omurilik segmentlerinden kalkar ve kısa preganglionik lifler paraspinal ganglionlarda sonlanır. Burada noradrenerjik postganglionik lifler başlar ve mezenterik ve daha sonra hipogastrik pleksuslara girer ve daha sonra oluşan hipogastrik sinir ile vezikal pleksusa ulaşırak mesane ve uretrada sonlanırlar (Wein ve Raezer, 1979; Fowler ve ark. 2008).

Eksternal Uretral Sfinkterin İnnervasyonu: Eksternal anal sfinkter ve diğer pelvik taban kaslarını innerve eden somatik pudendal sinir çizgili kaslardan oluşan eksternal uretral sfinkteri de innerve etmektedir. Bu sinir afferentleri ile perianal ve pelvik taban derisinin duyuları yanında erkekte penis ve skrotal derinin kadınlarda ise labialar ve klitorisin duyularını da taşımaktadır. Ancak eksternal uretral sfinkterin üçlü (somatik, parasempatik ve sempatik) sistem tarafından innerve edildiği (triple innervation) ileri sürülmüştür (El Bedawi ve Schenk, 1974).

Mesanenin Santral İnnervasyonu: İşeme işlevi ile ilgili afferent ve efferent yolların lokalizasyonu konusunda ortak bir görüş yoktur. Bir görüşe göre mesane ve uretradan kalkan afferent uyarılar 2 yol ile beyin sapına taşınır. Bunlardan biri *arka kordondur* ve pelvik duyusal impulsler iletilir. İkincisi ise yan kordonda yükselen *sakrobulber* yoldur. Bu iki yol bulbusta sonlanır. İnici efferentler ise 3 yol ile sakral omuriliğe ulaşır. *Lateral retikülospinal* yol ile mesane kontraksiyonları fasilite edilir. *Ventral retikülospinal* yol mesane kontraksiyonlarını inhibe eder. *Medial retikülospinal* yol ise çizgili eksternal uretral sfinkterin kontraksiyonunu sağlar ve işemeyi sonlandırır.

İnsan materyellerinde çalışan Nathan ve Smith'e (1951) göre omurilikteki çıkıcı afferentler spinotalamik yol içinde, tüm inici efferentler ise bu liflere yakın olarak yan boynuzun yanında seyrederler. Beyin sapında ventral ponsta işemeyi fasilite eden buna karşılık mezenefalik periaquaduktal gri cevher içinde ve arka hipofizde ise inhibe eden merkezin varlığı düşünülmektedir. Frontal korteksin rolü ise hem kontinensi hem de işemeyi inhibe etmektir (Ruch, 1974). Bu inhibisyon ile uygun zamana kadar depolama sürdürülür; tersine, bu inhibisyon kaldırılarak işeme başlatılır.

Pons, sfinkterler ve detrüsör aktivitesinin eşgüdümlü olarak çalışmasından sorumludur. Pontin işeme merkezi olarak bilinen alan uretral sfinkterin gevşemesini ve detrusorun kasılmasını düzenler. Mesane dolduğunda gerilme reseptörlerinden gelen uyarılar önce ponsa ve buradan frontal loba ulaşır. Normal koşullarda, kortikal inhibitör uyarılar önce ponsa oradan da mesaneye dönerek işeme engellenir; kontinens sağlanır (DasGupta ve ark. 2007; Panicker ve Fowler, 2010).

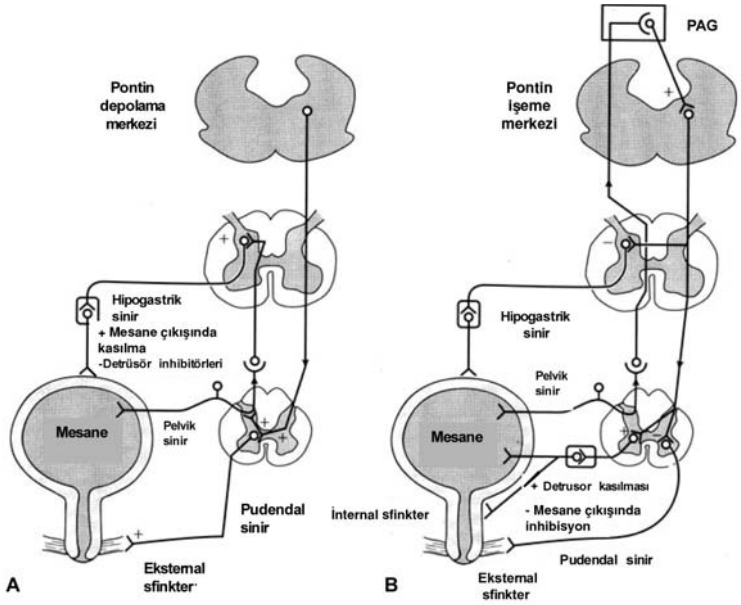
İşeme

İdrarın Depolanması Fazı: Mesanenin dolma fazında, idrar volumü artarken, mesane basıncı uretral basınçtan daha düşük olmalıdır; böylece kaçak olmaz. Bunun için parasempatik sinirlerin inhibe edilerek mesane duvarında detrusor kasın gevşemesi gerekmektedir . Bu sırada intravesikal basınç 10 cmH_2O'nun altında kalır. Bu aşamada sempatiklerin rolü; -parasempatiklerin neden olduğu- mesane kontraksiyonunu engellemek, detrusor kasın gevşemesini sağlamak ve internal uretral sfinkterde kontraksiyon ile mesane boynunu kapatmaktır. Bu sırada vesikal afferentlerin ateşlenmesi mesanenin hafif düzeyde kasılmasına neden olur. Bu da mesane tabanı ve uretrada hipogastrik sinirin sempatik stimulasyonuna, eksternal uretral sfinkterde kontraksiyon ile pudendal sinirin uyarılmasına neden olur. Bu refleks yanıtlar spinal refleks sistemi ve korunma refleksleri aracılığı ile gerçekleşir. Rostral ponsta yer alan pontin işeme merkezi uretral sfinkter aktivitesini artırabilir (Fowler ve ark. 2008) (Şekil 1). Eksternal sfinkterle internal sfinkterlerin birlikte kontraksiyonu sayesinde mesane boynundaki uretral basınç mesane içindeki basınçtan daha yüksektir (Panicker ve Fowler, 2010).

Mesanenin Boşalma Fazı: Yeteri kadar toplanan idrarın boşaltılması gerekir. İstemli olarak idrar atılması için frontal korteksin işemeyi başlatması gerekmektedir. Bu şekilde aktive olan pontin işeme merkezi üzerinden retikülospinal refleks yollar ile mesane efferentleri uyarılır. Bu uyarı mesanede ve uretrada parasempatik aktivasyona neden olur. Detrusor kasılırken, mesane boynu arkaya ve yukarı doğru çekilir. Öte yandan eksternal uretral sfinkter kontraksiyonu ile de uretra aşağı doğru çekilir ve uretral orifis huni gibi açılır. Detrusor kontraksiyonu ile artan intravezikal basınç mesane boynunda azalan uretral basıncı aşar ve idrar boşalmaya başlar ve boşalma bu kontraksiyonlarla mesane tamamen boşalıncaya kadar devam eder. İşeme süresince kortikal uyarılar devam eder (Fowler ve ark. 2008). Tablo 1'de Barrington tarafından önerilen işemenin refleks komponentleri gösterilmektedir.

İşeme Bozukluklarının Sınıflandırılması

Terminolojide çok değişik ve çelişkili isimlendirmeler kullanılmaktadır. Mesane ve mesane boynunun fonksiyonel durumu sistometrografik olarak değerlendirilerek bu sınıflamalar yapılmıştır. Ancak daha sonra sfinkter EMG'si ve hızlı etkili farmakolojik ajanlar uygulayarak



Şekil 1 — İşemenin nörofizyolojisi, **A.** Dolum fazı, **B.** Boşalma fazı.

Tablo 1 — Barrington'a Göre İşemenin Refleks Bileşenleri (Wein ve Raezer 1979'dan yararlanılarak)

Refleks	Afferent	Efferent	Merkez
Mesane gerilmesi ile şiddetli mesane kasılması	Pelvik	Pelvik	Supraspinal
Uretraya idrar akması ile kuvvetli mesane kasılması	Pudendal sinir	Pelvik	Supraspinal
Proksimal uretranın gerilmesi ile hafif ve geç,c, mesane kontraksiyonu	Hipogastrik	Hipogastrik	Omurilik
Uretrada idrarın akması ile uretranın gevşemesi	Pudendal	Pudendal	Omurilik
Mesanenin gerilmesi ile eksternal uretral sfinkterin gevşemesi	Pelvik	Pudendal	Omurilik
Mesanenin gerilmesi ile prox uretrada düz kasların gevşemesi	Pelvik	Pelvik hipogastrik	Omurilik
Uretrada sıvı akışı ile hafif ve geçici mesane kontraksiyonları	Pelvik	Pelvik	Omurilik

radyografik yöntemlerle işeme seansında görüntüleme olanaklarının artması daha rafine değerlendirme olanaklarını sağlamıştır.

Detrusor kasının kasılabilirliği göz önüne alınarak "detrusor hiperrefleksisi (otonom mesane)" ve "detrüsor arefleksisine" (atonik nörojenik; sensory paralitik; motor paralitik)" dayanan sınıflamalar yapılagelmektedir. Bors ve Comarr (1971) tarafından önerilen sınıflama çok ayrıntılı, bu nedenle de kullanılması güç bir sınıflamadır. Bu sınıflamalar aynı zamanda lezyonun suprasakral (üst motor nöron) ya da sakral/periferik (aşağı motor nöron) yerleşimine uygun bir sınıflamadır. Ancak daha işlevsel bir sınıflama önerilmiştir (Krane ve Siroky, 1979). Buna göre detrusor kasılabilirliğinin artmış ya da azalmış olduğu göz önüne alınarak mesane boynunun işlevsel ya da kontraktil/disinerjik olup olmadığı değerlendirilmektedir (Tablo 2). Tedavi ilkeleri de genellikle detrusor kasılabilirliği ve mesane boynu basıncının dikkate alınmasıyla saptanmaktadır.

Ortaya çıkış sürecine göre işeme bozuklukları akut ve kronik idrar inkontinansı ve retansiyonu olarak sınıf-

Tablo 2 — Mesane Disfonksiyonunu Tanımlayan Terminolojiler (Krane ve Siroky 1979'dan alınmıştır)

Detrusor	Mesane Boynu
Hiperrefleksik detrusor	Normal işlevli sfinkter External uretral sfinkter disinerjisi İnternal uretral sfinkter disinerjisi
Arefleksik detrusor	Normal işlevli sfinkter External uretral sifnkterin gevşeyememesi Denerve external uretral sfinkter Internal uretral sfinkterin gevşeyememesi

landırılır. Akut olarak gelişen işeme bozuklukları işemenin tetikleyici herhangi bir nedenle beklenmedik bir anda başlaması ile karakterize olup deliryum, enfeksiyonlar, atrofik vajinit, diyabetes mellitus ile ya da alınan ilaçlara bağlı olarak görülür. Daha az sıklıkla örneğin normal basınçlı hidrosefalide işeme bozuklukları subakut olarak gelişir. Kronik olarak gelişen işeme bozuklukları görece yavaş bir süreçle santral ya da periferik sinir sistemini ya da aşağı üriner sistemi oluşturan anatomik yapılardaki işlevsel bozuklukları kapsar ve daha çok sıkışma (urge) ya da sık idrar yapma isteği, *stres inkontinans, taşma ve mikst tipte işeme bozukluğu* olarak karşımıza çıkar.

Sıkışma (urge) inkontinansı; mesanenin dolma duyumu algılandıktan sonra, işeme zorluğunun uzaması sonrası, büyük volümlü idrar atılması ile karakterizedir. Sıklıkla yaşlılarda görülen bu durum, detrusor kasın aşırı aktivitesine bağlı olarak inhibe edilemeyen, istem dışı kontraksiyonlar nedeniyledir ve sıkışma hissi ile idrar atılır. Hastalar klinik olarak aniden işeme isteğinin olduğunu, işemeyi engelleyemediğini ve çoğunlukla gündüz ya da gece fark etmeksizin sızıntı şekline idrar kaçırdıklarını belirtirler. Çoklukla idyopatik olan bu tip inkontinans kafein ve alkol kullanımı, enfeksiyon, taş, tümör, divertikül, uretral obstrüksiyon, demans, parkinson hastalığı, omurilik hastalıkları ve travmaları ve serebrovasküler hastalıklarda görülür (DeMaagd 2007).

Stress inkontinans; sfinkter işlev bozukluğu nedeniyle herhangi bir zamanda idrar kaçırmadır. Hastalar istemsiz idrar yapma isteğinin öksürme, gülme, aksırma ya da ani hareket ile tetiklendiğini belirtirler. Artan intra abdominal basınç nedeniyle küçük miktarda idrar atılır. Pelvik taban kaslarının gevşemesine bağlı olarak gelişen bu durum sıklıkla kadınlarda görülür. Risk faktörleri arasında yaşlılık dışında obesite, travma ve fazla doğum yapma sayılabilir. Postmenapozal dönemde estrojen miktarının azalması da stress inkontinansı tetikler (DeMaagd 2007).

Taşma inkontinans; mesanenin dolması ve gerilmesi ile artan intravezikal basınç mekanik baskı yaratarak sürekli bir şekilde idrar akmasına neden olur. Mesane kapasitesi sürekli olarak fazladır. Hastalar klinik olarak işemeye başlama güçlüğünden ve/veya idrar akışının zayıf olmasından yakınırlar Prostat hipertrofisi, en sık bilinen nedendir. Sistosel, pelvik kitlenin neden olduğu obstrüksiyon, diyabetik nöropati, omurilik lezyonları, multipl skleroz ve sfinkter dissinerjisi gibi nedenlerle ortaya çıkar (DeMaagd 2007).

Mikst inkontinans; aynı hastada birden fazla inkontinans tipi olmasıdır. Daha çok stress ve sıkışma inkontinansı birlikte görülür (DeMaagd 2007).

***Fonksiyonel inkontinans*:** Normal mesane fonksiyonu olanlarda intrensek nedenlerle gelişir. Mesane fonksiyonel olarak normal olmakla birlikte hasta işeme yeteneğini organize edemez veya zamanında tuvalete gitme yeteneği yoktur. Ortopedik ve diğer nedenlerle immobil durumda olan hastalar, hareket olanağı kısıtlanmış kişiler, demans, depresyon ve deliryumda olduğu gibi kognitif ve psikolojik problemleri olan hastalarda görülür (Panicker ve Fowler, 2010).

***İdrar Retansiyonu*:** İşeme süreci sonunda mesanenin tam boşaltılamaması ya da işemenin başlatılamamasıdır. Genç erişkinlerde işeme sonrası mesane tamamen boşalmasına karşın, yaşlı olgularda detrusor kasın kontraktilitesinin azalmasına bağlı olarak her işemede mesanede 50-100 ml idrar kalır. Mesane boynunu daraltan/sıkıştıran özellikle prostat kökenli lezyonlar, uretral darlıklar gibi mekanik nedenler idrar retansiyonunun en sık görülen nedenleridir. Özellikle omurilik travmalarının akut evrelerinde, myelopatilerde idrar retansiyonu görülür. Kronik idrar retansiyonu mesanede idrar birikimine bağlı olarak basınç artması ile taşma şeklinde inkontinansa neden olur. Cerrahi tedaviler sırasında perineal veya anal bölge etkilenmiş ise sfinkterlerin refleks spazmına bağlı olarak idrar retansiyonu görülebilir. Genel anestezi mesane kaslarının innervasyonunu suprese ederek mesanenin tam olarak boşalmasına engel olur.

Nörolojik Nedenli İşeme Bozuklukları

İdrarın toplanması, depolanması ve boşaltılmasındaki bozukluklardır. Bu anormallikler başlıca iki başlık altında incelenir: idrar inkontinansı ve idrar retansiyonu.

İdrar İnkontinansı

İnkontinans istem dışı olarak mesanenin boşaltılmasıdır; idrarını kaçırmaktır. İdrar inkontinansı periferik ve sentral nedenlerle ortaya çıkar. Nörolojik nedenlerle ortaya çıkan dolma ve boşaltma bozuklukları nörojenik mesane adı altında toplanmaktadır.

Supraspinal Lezyonlarda İdrar İnkontinansı

Pons ve üzerindeki santral sinir sistemi lezyonlarında görülür.

Serebrovasküler Hastalıklar: Hastaların %50'sinden fazlasında hiperakut evrede idrar retansiyonu, hastalığın erken dönemlerinde ise idrar inkontinansı görülür. Lezyonun çapı yanı sıra inmeye neden olan hastalıklar (diyabetes mellitus) ve ileri yaş inkontinans riskini artırır. Anteromedial frontal lob ve putamen lezyonları inkontinansa daha sık neden olurlar. Akut serebral şok döneminde idrar retansiyonu ve detrusor arefleksisi görülür. Akut dönem sonrası kortikal inhibitör etkiler ortadan kalkarak detrusor hiperrefleksisi ve uretral sfinkter tonusunda artış oluşur. Bu durumda hasta sık idrara çıkmaktan ve taşma şeklinde inkontinanstan yakınır. Ürodinamik olarak, hiperakut evrede detrusor arefleksisi ve daha sonraki evrelerde ise hiperefleksik detrusor ile doğrulanmıştır. Özellikle erkeklerde kronik evrede detru-

BÖLÜM 17
YORGUNLUK, ASTENİ VE ANERJİ

Dr. Mehmet Özmenoğlu, Dr. Sibel Gazioğlu

Yorgunluk, nörolojik hastalıklar da dahil bir çok hastalıkta sık karşılaşılan subjektif ve non-spesifik bir semptomdur. Günlük yaşam aktivitesi ve yaşam kalitesi üzerine negatif etkileri göz önüne alındığında dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. Hastalar açısından da açıklanması güç bir şikayet olan yorgunluk sıklıkla doktorlar tarafından psikiyatrik bir rahatsızlık gibi düşünülerek bu yönde tedavi edilmeye çalışılmaktadır.

Adolesanların üçte ikisi en az haftada bir kez sabah kalkmalarını etkileyecek düzeyde sabah yorgunluğundan şikayetçilerdir (Viner ve Christie, 2005). Yapılan bir çok çalışmada yorgunluğun kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (Cahill, 1999). Yorgunluk, medikal ve psikiyatrik rahatsızlıklar ve kullanılan bazı ilaçlara bağlı gelişebileceği gibi uykusuzluk, aşırı aktivite gibi bazı fizyolojik durumlarda da karşımıza çıkabilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde de herhangi bir etyolojik neden bulunamamaktadır (Rosenthal ve ark. 2008).

Objektif bir fenomen olarak yorgunluk, sanayide işçilerin çalışma kapasitesi üzerine etkisi nedeni ile ilk kez 19. yüzyılda bilimsel bir yaklaşımla değerlendirilmiş ve çalışmalar yapılmıştır. Daha sonra okullarda ve özellikle 2. Dünya savaşı sırasında orduda gözlenen mental yorgunluk önem kazanmıştır. 19. yüzyılın sonlarında fizyopatologlar ön planda santral mekanizmaların rol oynadığı durumları araştırmışlardır. 1869'da Amerikalı bir nörolog olan George Beard daha önce hipokondriazis olarak tanımlanan, daha çok kronik yorgunluk sendromunun öncüsü olarak düşünülen ve günümüzde birçok ülkede kronik yorgunluk sendromu olarak değerlendirilen fiziksel ve mental bitkinlikle karakterize bir sendromu tanımlamak için "nöroasteni" terimini tanımlamıştır (Kolp R, 2009; Staub ve Bogousslavsky, 2001).

Tanım

Yurt dışında kullanılan "fatigue" kelimesi türkçeye "yorgunluk"; "asthenia" kelimesi "bitkinlik" olarak çevrilmiştir. Ancak yorgunluk yerine bazı Türkçe yayınlarda halsizlik terimi de kullanılmaktadır.

Yorgunluğun tıbbi literatürde de kesin bir tanımı bulunmamaktadır. Literatürde "Aşırı derecede enerji kaybı, bitkinlik ve tükenme hissi", "bir işe girişmek ve/veya yorucu fiziksel veya kognitif aktiviteleri devam ettirmek için gereken bireysel motivasyon üzerinde etkili olan psikofizyolojik bir durum" gibi farklı tanımlamalar bulunmaktadır (Comi ve ark. 2001;Romani, 2008). Kesin bir tanımının bulunmaması özellikle yapılan çalışmalarda güçlüğe yol açmaktadır. Multiple skleroz konsensus konferansında yorgunluk "günlük olağan veya istenilen aktivitelerin gerçekleştirilmesinde bireysel olarak algılanan fiziksel ve/veya mental enerjide subjektif bir yetersizlik" olarak tanımlamıştır (Greim ve ark. 2007; Krupp, 2003). Bu tanım karmaşasını önlemek amacı ile multiple skleroz hastalarında yapılan bir çalışmada yorgunluğun "Motivasyonda azalma ve istirahat isteği ile beraber geri dönebilen motor ve kognitif bir bozukluk" şeklinde tanımlanabileceği önerilmiştir (Mills ve Young, 2008).

Yorgunluk tanımının doğru yapılabilmesi için patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Yorgunluğun patofizyolojisi ise komplekstir ve anlaşılabilmesi için yorgunluk alt tiplerinin bilinmesi gereklidir.

Yorgunluğun fizyolojik tanımı, egzersiz sırasında istemli güç üretme kapasitesinin kaybı ve belirli bir güç veya çalışma oranını sürdürmedeki yetersizliktir. Bu tanım, **objektif yorgunluk** olarak da değerlendirilebilir (Chaudhuri ve Behan, 2000; Layzer, 1998; Zwarts ve ark. 2008). Normal bireylerde sürekli, maksimal kontraksiyonlar, kas adenozin trifosfatının (ATP) azalması ve kas glikojeninin tükenmesine yol açar. Glikojen tükenmesi sonucu lipidlerin oksidasyonu ile sağlanan enerji, egzersizin maksimal düzeyde sürdürülmesini sağlayamaz. Laktik asit ve diğer metabolitlerin birikimi de kontraktil fonksiyonda yetersizliğe neden olarak kas gücünde azalmaya yol açar. Kasın elektriksel aktivitesi korunmuştur. Kas dinlenince biriken maddelerin temizlenmesi ve besleyici maddelerin eski düzeyine dönmesini takiben kasta tekrar aktivasyon gözlenebilir (Layzer, 1998; Ropper AH ve Brown RH, 2005; Zwarts ve ark. 2008). Patolojik olarak tipik örnekler myastenia gravis gibi nöromusküler rahatsızlıklar, metabolik myopatiler, konjestif kalp yetmezliği gibi periferik dolaşım bozukluklarıdır. Bu tip

yorgunluk **"periferal yorgunluk"** olarak tanımlanır. Periferal yorgunlukta sinir kas kavşağı iletimi, kaslardaki metabolik defektler ve periferik dolaşım yetersizliği ile ilişkili mekanizmalar rol oynamaktadır. Periferal yorgunlukta fiziksel yorgunluk ön planda olup mental yorgunluk belirgin değildir (Chaudhuri ve Behan, 2000).

Yine normal bireylerde egzersiz oranı anaerobik kapasiteyi geçince gelişen laktik asidoza ikincil ortaya çıkan kas ağrısı (periferik damar hastalıklarında kladikasyo), taşikardi ve hiperpne (şiddetli anemi, kalp yetmezliği ve pulmoner hastalıklar) gibi hoş olmayan hislerin egzersizi sınırlaması **"subjektif yorgunluk"** olarak tanımlanabilir. Bu durumda egzersizi bırakma nedeni kuvvetsizlik değil, hissedilen rahatsızlıktır. Bir çok metabolik myopati de egzersiz toleransını etkileyerek subjektif yorgunluğa neden olur (Layzer, 1998). **Santral yorgunluk** ise periferal yorgunluğun tersine motor güçsüzlük veya kognitif bir yetersizlik olmaksızın, bireysel motivasyon gerektiren mental ve fiziksel aktiviteleri başlama ve/veya sürdürmedeki zorluk olarak tanımlanabilir.

Patolojik yorgunluk, patolojik olmayan yorgunluktan ayırt edilmelidir. Sağlıklı bireylerde de stresli bir dönemi, uzun süreli bir uykusuzluğu ve aşırı fizik, mental çalışma dönemlerini takiben, akut viral enfeksiyon seyri sırasında ve bir çok kadında menstrüel periyod döneminde kısa süreli kendi kendini sınırlayan "santral yorgunluk" dönemleri gözlenebilir. Bu, normal bir fizyolojik reaksiyondur, kısa sürer, genellikle dinlenme ve uyku ile düzelir. Eğer öncesinde tetikleyici bir öykü yoksa, yorgunluk daha şiddetli, uzun süreli, dinlenme ile düzelmiyor ve bireyin günlük yaşam aktivitelerine devam etmesini engelliyorsa patolojik olarak kabul edilmelidir (Chaudhuri ve Behan, 2000;Christodoulou C, 2005;Ropper AH ve Brown RH, 2005). Bu hastalarda sürekli, aşırı bitkinlik ve halsizlik hissi, fiziksel ve mental aktiviteye karşı isteksizlik, enerji kaybı ve düşük motivasyon şikayetleri mevcuttur. Hastalar işleri yapmak için aşırı derecede efor gerektiği hissine kapılırlar, kendilerini aktivite başlamadan yorgun hissederler. Sonuç olarak da fiziksel aktivitelerini azaltma eğilimine giderler (Comi ve ark. 2001;Layzer, 1998). Santral yorgunluk basit bir fiziksel bitkinlik hissi değildir, kognitif komponenti (mental yorgunluk) de vardır. Bu hastalar gerçekten kuvvetsiz değillerdir. Bu tip yorgunluk için **asteni** terimi tercih edilir. Asteni en iyi şekilde "enerji", "şevk" ve "motivasyon" kaybı olarak tanımlanabilir (Chaudhuri ve Behan, 2004; Layzer, 1998).

Geçmişte, başka bir hastalığa bağlı olmayan yorgunluk, tipik olarak sinirlilikle birlikte asteni, nörosirkulatuar asteni, nöroasteni ve psikasteni olarak tanımlamıştır (Matorin AA ve Ruiz P, 2009). 1869'da George Beard yorgunluk, anksiyete, baş ağrısı, impotans ve depresyon semptom kompleksini tanımlamak için nöroasteni terimini kullanmıştır. 1930-1960 yılları arasında bu terim kullanımdan yavaş yavaş kalkarak DSM'deki yerini de kaybetmiştir (Flaskerud, 2007). Ancak halen ICD-10'da nöroasteni tanısı ve kriterleri bulunmaktadır (Tablo 1) (World Health Organization, 1992). Nöroasteni tanısı günümüzde sadece Çin ve Tayvan'da "Shenjing shuairuo" adı ile DSM-IV'de de yerini almış bir şekilde kullanılmakta, geri kalan ülkelerde kronik yorgunluk sendromu olarak adlandırılmaktadır (Flaskerud, 2007).

Tablo 1 — Nöroasteni ICD-10 tanı kriterleri (F48.0) (World Health Organization, 1992)

A.	1 veya 2'den biri 1. Hafif bir mental efor sonrasında sürekli ve yoğun bitkinlik hissi (örneğin olağanüstü mental efor gerektirmeyen günlük işleri yapmak gibi) 2. Hafif bir fiziksel efor sonrasında sürekli ve yoğun yorgunluk ve bedensel kuvvetsizlik
B.	İrritabilite ve aşağıdakilerden en az biri 1. Kaslarda ağrı ve sızı hissi 2. Baş dönmesi 3. Gerilim başağrısı 4. Uyku bozuklukları 5. Gevşeyememe
C.	Normal dinlenme, gevşeme ve eğlenme periyodları ile A.1 ve A.2'nin düzelmemesi
D.	Hastalığın süresi en az 6 ay olmalı
E.	Dışlama kriterleri: Yukardaki durum, organik emosyonel labil bozukluk, postensefalitik sendrom, postkonküzyonel sendrom, affektif bozukluklar, panik bozukluk veya yaygın anksiyete bozukluğu çerçevesinde olmamalıdır.

Sekonder yorgunluk; MS ve koroner arter hastalığı gibi fiziksel hastalıklar spesifik biyolojik mekanizmalar ile primer yorgunluğa neden olurken, depresyon, uyku bozukluğu, kondisyon eksikliği ve ağrı gibi faktörlere bağlı yorgunluk artışı sekonder yorgunluk olarak değerlendirilmektedir (Christodoulou C, 2005).

Psikojenik yorgunluk, fizyolojik yorgunluğun bütün özelliklerini gösterir. Ancak; fizyolojik yorgunluktan ayırt edilen bazı yönleri mevcuttur. Umutsuzluk, üzüntü hali, zevk alamama, intahar girişimleri olabilir. Zevk aldıkları rutin aktivitelere karşı ilgi kaybı, daha önceden kendileri için önemli olan kişi ve olaylara karşı apati hali mevcuttur. Bu özellikler anhedoni olarak tanımlanır. Bu durumda yorgunluk anhedoninin bir boyutudur ve sıklıkla depresyona eşlik eder (Cahill, 1999; Sadock BJ, 2009).

Anerji; enerji kaybı olarak tanımlanmaktadır (Sadock BJ, 2009). Toplumun büyük bir kısmını etkileyen enerji kaybı, yaşlı populasyonda daha sıklıkla gözlenmektedir. Yaşlı populasyonda enerji kaybının sadece yaşlanmanın bir parçası olduğu düşünülmemeli, çeşitli sağlık problemlerine işaret edebileceği unutulmamalıdır (Maurer ve ark. 2009). Anerji, kronik böbrek yetmezliği, kanser, artrit, HIV enfeksiyonu, anemi, kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı ve ilerlemiş kronik hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarla bağlantılı olabilir (Cheng ve ark. 2008).

BÖLÜM 18
NÖROLOJİK TABLOLARDA DAVRANIŞ BOZUKLUKLARI

Dr. Görsev Yener

Nöropsikiyatri, nöroloji ile psikiyatrinin kesiştiği ve beyin disfonksiyonu sonrasında görülen davranış değişikliklerini inceleyen eski bir tıp alandır. Psikiyatrik belirtiler, beyin disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan temel bir dizabilite nedenidir ve hastaların, bakımverenlerin yaşam kalitesinin düşmesine neden olur. Bu yüzden önemli tedavi hedefleri arasında yer alır. Özellikle demanslar, travmatik beyin hasarları, inme, Parkinson hastalığı, multipl skleroz ve epilepsi altta yatan beyin patolojisiyle bağlantılı psikiyatrik semptomlarla seyreder ve etkili tedavi girişimleriyle hastaların yaşam kalitesinde belirgin bir düzelme şansı doğar.

Santral sinir sistemini etkileyen nörolojik hastalıkların neredeyse tümünde geniş bir yelpazede nöropsikiyatrik semptomlar gözlenir. Bunlar arasında duygudurum bozuklukları (depresyon, mani), kognitif bozukluklar (demans, hafif kognitif bozukluk sendromları), algı bozuklukları (halüsinasyon, sanrı) sayılabilir. Bu belirtiler çoğu kez epileptik nöbet, istemdışı vokalizasyonlar, motor güçsüzlük, duyu veya lisan bozukluğu gibi nörolojik semptomlarla birlikte görülür ve hastanın dizabilitesini daha da arttırıp yaşam kalitesini bozar.

Santral sinir sistemi insanda hiyerarşik bir organizasyon gösterir. Beyinsapı ve spinal kord daha temel motor ve duysal işlevlerde görev yaparken bazal ganglionlar ve serebral korteks daha karmaşık işlevlerde görev alır. Beyin, ayrımlaşma göstermeyen tek bir birim olarak değil, farklı topografilerin farklı görevlerde özelleştiği bir sistemler bütünü olarak çalışır. Beyindeki farklı işlevlerde özelleşen sistemlerin bilinmesi herhangi bir serebral hasarla ortaya çıkan kognitif yıkım hakkında tahminde bulunma olanağını sağlar. Bu bölümde özellikle dejeneratif ya da diğer lezyonlarla ortaya çıkan beyin hasarları ve bunlarla ilişkili davranış değişiklikleri ele alınacaktır.

Duygu-düşünce ve bunlarla ilişkili nöroanatomik yapıların araştırma tarihçesinde, Papez ilk kez 1937'de emosyon ve limbik sistem arasındaki bağlantıyı öne süren kişi olmuş, McLean 1949'da bu bağlantıyı daha da ayrıntılı tanımlamış ve hipotalamus (mamiler cisim), anterior talamus, singulat korteks, hipokampus arasındaki döngülere vurgu yapmıştır. Daha sonraki yıllarda özellikle amigdala, orbitofrontal korteks, anterior temporal bölgeler, bazal ganglia emosyonla ilişkilendirilen yapılar olmuştur (Rosen ve Viskontas, 2008). Kluver ve Bucy'nin 1937'de maymunlarda bilateral anterior temporal lobların çıkarılmasıyla hipermetamorfoz (görsel dikkatin sürekli değişmesi), aşırı pasiflik, beslenme ve seks alışkanlıklarında değişiklik, hiperoralite (yiyecek olmayan nesneleri ağıza alıp yemeye çalışmak) ve uyaranın emosyonel ya da sosyal anlamından bağımsız davranış (psişik körlük) özelliklerinin sergilenmesi nöropsikiyatri tarihçesinde önemli bir adım olmuştur. Bu maymunlarda işitme ya da görme sorunu izlenmemişti, ancak gördükleri ya da işittikleri uyaranların kendileri için değerini belirleyemiyorlardı. Bu deneylerde en temel sorun lezyonun genişliğiydi ve bu davranış sonuçlarının medyal temporal loba, lateral ve posterior temporal loba ya da bitişikteki beyaz cevhere ilişkili olup olmadığı netlik kazanmamıştı. Daha sonraki incelemeler bu sonuçlardan amigdalanın sorumlu olduğunu göstermiştir (Adolphs, 2010). Seçici amigdala lezyonlarından sonra tam bir Kluver-Bucy sendromu izlenmeyebilir, ancak kontrollere göre olguların korku göstermesi veya yabancılardan çekinmesi, yabancı bireylerle duruş mesafesi azalır, duygu ifadesi içeren yüz resimlerindeki gözlere daha az odaklanılır (Gamer ve Buechel 2009).

Davranışın Nöro-Anatomisi

Sinirbilimciler çoğu kez amigdalanın emosyondan, prefrontal korteksin de kognisyondan sorumlu olduğunu varsayarlar. Oysa hem emosyon hem de kognitif işlevlerin yürütülmesinde bu iki yapı birlikte iş görür ve aralarındaki işlevsel ilişki sayesinde amigdala ve prefrontal korteks, karar verme gibi kognitif süreçlere emosyonel etkileri birlikte düzenlerler. Bu iki yapıda yer alan nöronların bir tanesinin bile birçok farklı kognitif ve emosyonel durumlarda ateşlendiği bilinmektedir (Salzman ve ark. 2010).

Amigdalanın ilişkili olduğu yapılar arasında orbitofrontal korteks, prefrontal korteks, striatum ve nucleus accumbens yer alır. Amigdala tek bir nükleus değil, primatlarda 13 ayrı çekirdekten oluşan kompleks bir organdır. Çok yoğun kortikal ve subkortikal bağlantılar içerir

ve kişisel farklılıklar belirgindir. Bu farklılıkların aşırılıkları bazı psikiyatrik hastalıklar için zemin hazırlar ve psikiyatrik hastalıklarda amigdalanın uyarana uygun cevabı yaratamadığı öngörülür. Hayvan çalışmalarında amigdalanın hasarı özellikle şartlı öğrenmede, ödül-ceza ilişkili öğrenmede, yeni ilişkilerin kurulduğu durumlara uyumlu öğrenmede bozulma yaratır ve insanlarda yüz ifadelerinde özellikle korku gibi emosyonların tanınmasının bozulduğu bildirilmiştir (Cardinal ve ark. 2002). Bellek işlevleriyle birlikte anılan hipokampus ise belli bir emosyon ve o anki konunun ilişkilendirilmesinde görev alır. Ventral striatumda yer alan nucleus accumbens de şartlı uyaranlara yanıtta işlev görür ve dışarıdaki uyaranlara değer biçmede, onlara motive olmada ve davranış yanıtlarını biçimlendirmede etkilidir.

Serebral yapılardan özellikle orbitofrontal korteks (OFK), anterior singulat korteks (ASK) ve anterior temporal loblar emosyonel işlevlerde önemli rol oynar. OFK şartlı uyaran yanıtlarının söndürülmesinde görev alır. Örneğin yiyecek gibi özgül bir uyarana cevap veren OFK nöronları doygunluk geliştikten sonra ateşlenme paternini değiştirir. Yine deneysel kumar davranışlarında OFK lezyonları risk alma davranışının artışına ve uzun vadede zararlı ama kısa vadede büyük bir ödülün alınmasına neden olur (Bechara ve ark. 1996). Böyle hastalarda büyük cezalarla sonuçlanacak kararları alırken izlenen normal otonomik yanıtlar gelişmez.

Anterior singulat korteks (ASK) iki alt bölümde incelenir: ilki affektif işlemler ve ağrıya duyarlılık gösteren anterior kısmı; diğeri ise motor ve kognitif işlemler ile ilişkili posterior kısmı. Özellikle anterior kısım emosyonel işlemler için amigdala, nukleus accumbens ve otonomik subkortikal yapılarla bağlantı kurar. Ventral ASK özellikle üzüntü ve depresyonla ilgili durumlarda aktivite artışı gösterir (Phan ve ark. 2002). ASK birden fazla şartlı uyaran varsa onlardan bir tanesine yanıtın yönlendirilmesini sağlar, başka bir deyişle şartlı uyarana yanıtların genelleşmesine engel olur (Cardinal ve ark. 2002). Dorsal anterior singulat korteks çeldiricili yanıtları seçme ve bitişiğindeki suplementer motor korteksle beraber karmaşık hareketleri planlama sırasında işlev görmektedir.

Anterior temporal loblar hakkında bilinen daha azdır. Bu multimodal korteks görsel, duysal, işitsel asosiasyonların yarattığı soyut bilgiyi taşır ve semantik (anlamsal) bilgide, yüzdeki emosyonel ifadelerin tanınmasında, emosyonel ve sosyal işlevsellikte önemli rol oynar (Gorno-Tempini ve ark. 2002).

Serebral asimetri ile ilgili olarak sağ hemisfer atrofisinin emosyon ya da davranış değişiklikleri ile ilişkisi yıllardır bilinmektedir. Sağ hemisfer lezyonlu hastalar duygusal olarak künt bir afekt sergiler ve ses ya da mimiklerdeki emosyon yükünü anlayamadıkları gibi kendi konuşmalarının melodisiyle emosyonlarını dışa vuramazlar (aprozodi) (Miller ve ark. 1993).

Davranışsal Semptomlar ve Anatomik Korelasyonları

Apati: Apati azalmış motivasyon, emosyon cevabının azalması, yeni aktivitelere ilgi azlığı şeklinde belirtilerle seyreden bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Eski çalışmalarda apatinin özellikle medyal frontal (anterior singulat) kortekste veya ventral striatal (kaudat başı, Nucleus accumbens) lezyonlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Craig ve ark. 1996). Rosen ve ark'nın (2005) demanslı olgulardaki manyetik rezonans çalışmasında ise lateral orbitofrontal kortekste volüm kaybının apati, disinhibisyon, yeme bozukluğu, anormal motor davranış ile ilişkili ortak beyin bölgesi olduğunu belirtilmiştir. Apati ve yeme bozukluğu rostromedyal prefrontal korteks, ventral anterior singulat korteks ve ventromedyal superior frontal girusta gri cevher azalması ile ilişkili bulunmuştur. Apati ve anormal motor davranış ise dorsal anterior singulat kortekste volüm kaybı ile korelasyon gösterir. Büyük ve bilateral medyal frontal lezyonlarda hastalar immobil hale gelir. Ağır olan durumları Nielsen ve Jacobs tarafından (1951) abuli veya akinetik mutizm olarak adlandırılmıştır. Motivasyon kaybının ilk belirtisi sosyal içe kapanmadır. Bazen depresyon veya hasta yakınları tarafından bencillik olarak adlandırılabilen bu tablo nörodejeneratif bir hastalığın ilk belirtisi olabilir (Viskontas ve Miller, 2007). Frontal lob ile ilişkili apati, depresyon ile karışabilir; ancak buradaki temel fark hastalarda duygudurum değişikliğinin ya da kaygının bulunmayışıdır.

Ajitasyon ve Agresyon

Demanslı olgularda ajitasyon ve agresyon sık karşılaşılan bir bulgudur. Farmakolojik tedavi kararı verirken hastanın ve çevresindekilerin güvenliği en önemli noktadır. Eğer mümkünse altta yatan neden saptanarak ilaç tedavisi yerine davranışsal yaklaşımlar daha uygundur (Salzman ve ark. 2008). Örneğin gece televizyon haberlerindeki şiddeti evin içinde gerçek bir tehdit gibi algılayan ajite hasta için televizyonu kapatmak, ya da aynada kendi yüzünü tanımadığı için evde yabancı birinden korkan hasta için aynaları ortadan kaldırmak çözüm olabilir. Demans tedavisi asetilkolin esteraz inhibitörü ve memantin yeterli değilse davranışsal belirtilerde seçici serotonin geri alım inhibitörleri, trazodon gibi antidepresanlar ve karbamazepin gibi antiepileptikler önerilmektedir (Salzman ve ark. 2008, Alexopoulos 2009). Demansta ajitasyon ve agresyon için düşük doz antipsikotikler önerilmektedir. Risperidon 0.5-2 mg/gün ve olanzapin 5 mg/gün plasebodan daha etkili bulunmasına (Alexopoulos, 2009) rağmen serebrovasküler olay veya ekstrapiramidal yan etkiler daha yüksek oranda saptanmıştır (Ballard ve Waite, 2006). Haloperidol 1-2 mg/gün dozda plasebodan daha etkili iken, özellikle 2 mg'da parkinsoniyen yan etkiler fazla olduğu için 1 mg/gün doz önerilmek-

BÖLÜM 19
STUPOR, KOMA VE BEYİN ÖLÜMÜ

Dr. Yakup Krespi, Dr. Ebru Altındağ

UYANIKLIK DURUMUNUN ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Dr. Ebru Altındağ

Biyolojik olarak uyanıklığı nörotransmitter aracılığıyla işleyen nöronal ağlar ve devreler sağlar, ancak bilincin net sınırları belirlenmiş organları yoktur. Uyanıklık limbik sistem (emosyon ve motivasyon), temporal loblar, hipokampal sistem (bellek), prefrontal korteks (dikkat) ve asosiyasyon korteksleri gibi farklı sistem ve yolakların düzgün işleyişini gerektirir. Şimdiye kadar yapılan anatomo-fizyolojik çalışmalar uyanık olmamızı sağlayan 3 temel yapının varlığını anlamamızı sağlamıştır. Bu yapılar mezensefalon ve ponsdaki asendan retiküler aktive edici sistem (ARAS), talamus ve kortekstir

Retiküler formasyonun elektriksel uyarılması kortikal aktivasyon oluşturur. Mezopontin tegmentumda lokalize olan ARAS'ı oluşturan monoaminerjik nöron grupları talamus, hipotalamus, bazal ön beyin ve kortekse projekte olurlar. Bu monoaminerjik hücre grupları noradrenerjik, serotonerjik, dopaminerjik, histaminerjik nöronlardan oluşur. Oreksin hipokretin yolu ile posterior lateral hipotalamustan eksitatuvar uyarı alan bu nöronlar VLPO alandan da inhibitör uyarılar alır. Tüm bu sistemlerin düzgün işlev görmesi için talamus özellikle talamusun intralaminar nükleusu önemli bir rol oynar. Ayrıca hipotalamus uyanıklık merkezi, uyku-uyanıklık siklusunun başlatılması için de bazal ön beynin işlevi gerekir. Uyanıklıktaki herhangi bir düzeydeki bozukluk mezensefalon, pons, talamus veya kortekste lezyonu düşündürürken son yıllarda anterior singulat gyrus, prekuneus ve kuneus gibi özel kortikal yapıların uyanıklıktaki rolü daha fazla dikkat çekmeye başlamıştır. Daha sonra bahsedilecek olan minimal bilinçlilik durumu (MBD) veya akinetik mutizmden daha iyi bir uyanıklık durumuna geçişi bu lokalizasyonlardaki lezyonların iyileşmesi sağlar.

Koma Tabloları ve Koma ile Karışan Durumlar

Bilinç bozuklukları uyanıklık ve farkındalığın bozulma derecesine göre sınıflandırılır. Her bir durumun klinik olarak ayırtedilebilen sınırları vardır ancak klinik pratikte sıklıkla örtüşürler. Birbiriyle bilgi alışverişinde bulunan hekimlerin ortak bir dil kullanmaları için gereksiz tanımlamalardan kaçınılmaları gereklidir. Somnolans, stupor ve koma dışında başka terimler mümkünse kullanılmamalıdır. Hastanın durumu adlandırıldıktan sonra tarif edilmelidir. Bu bölümde hem bilinç bozukluklarını tarif etmek için kullanılan tanımlamalardan hem de koma ile karışan tablolardan söz edilecektir. Akut metabolik ve endokrin ensefalopatilerin en önemli klinik tablosu olan akut konfüzyonel durum ve deliriumdan ön planda bir dikkat bozukluğu tablosu olduklarından dolayı bu bölümde bahsedilmeyecektir.

Somnolans, Stupor ve Koma

Komayı uyanıklık bozukluğunun ağırlığına göre sınıflandırmak mümkündür. Ağrılı uyaranı göz açma ve belirgin olarak lokalize etmekten gözü kapalı, gevşek bir tonusta hareketsiz kalmaya uzanan bir klinik spektrum söz konusudur. **Somnolans** durumundaki bir hasta uykuya eğilimlidir, sesli uyaranlarla doğru cevaplar verir, fakat kendi haline bırakılınca yeniden uyuklamaya başlar. **Stuporda** sesli uyaranlara cevap alınmazken ilişki kurabilmek için kuvvetli uyaran uygulamak gerekir. Hasta güçlü ağrılı veya ısrarlı taktil uyaranı amaçlı hareketlerle lokalize edebilir ancak uyarılmadıklarında tekrar cevapsız hale gelirler. **Koma** en basit olarak hastanın uyanmadığı, konuşmadığı, göz açmadığı klinik bir durum olarak tanımlanabilir; görülen motor hareketler refleks hareketler olabilir, amaca yönelik değildir. Plum ve Posner komalı hastaları uyandırılamayan, cevapsız ve gözü kapalı yatan hastalar olarak tanımlamıştır. Bu hastalar dışardan herhangi bir uyarana cevap vermezler ve uygun iletişim kuramazlar. Beyinsapı refleksleri sağlam olabilir veya çeşitli düzeylerde kayıp mevcuttur. Hafif ve orta dereceli komada ağrılı uyaranı lokalize edip eliyle uzaklaştırmak ister, yüz buruşturma gibi genel bir cevap verebilirken derin komada her türlü uyarıya refleks düzeyde bile cevap alınmayabilir (Plum ve ark. 1980).

Koma ile Karışan Durumlar

Locked-in Sendromu (Kilitlenme sendromu): Hastanın uyanıklık kusuru olmadığı halde koma tablosundaymış gibi göründüğü klinik durumdur. Hasta uyanık,

hareketsiz ve gözleri kapalıdır ancak göz kırpma ve vertikal göz hareketleri dışında iletişim kurulamamaktadır. Mezensefalik yapıların sağlam olmasına karşın III. sinir nükleusu altında tüm istemli motor aktivitede kayıp mevcuttur. Hastalar konuşmaları duyarlar ve çoğu spontan göz açabilir. Locked-in sendromu en sık baziler arter okluzyonu ve pons hematomunda görülür. Botulizm, Guillain-Barre sendromu, nöromuskuler blokaj yapan ilaçların kullanımı, genel anestezi sırasında uygun sedasyonun yapılmaması gibi durumlarda locked-in sendromu benzeri tablolar görülebilir ancak bu hastalarda göz kırpma ve vertikal göz hareketi dahil tüm istemli motor aktivitede kayıp mevcuttur.

Hipersomni: Hipersomni terimi tüm gün boyunca uyuyan, kolay uyandırılamayan hastaları tanımlamak için kullanılır. Hasta yalnız bırakıldığında veya uyaran verilmediğinde hemen uyur ancak stupordan farklı olarak onları rahat ettiren pozisyonda yattıkları dikkati çeker. Nöroloijk muayeneleri tama yakın normaldir, uzun uyumaya bağlı olarak zaman yöneliminde bozukluk saptanabilir. Dikkat süresi belirgin kısalmıştır. Sedatif ilaç kullanımı, akut ya da kronik karaciğer veya böbrek yetersizlikleri, hiperkapni gibi sistemik nedenlerin yanısıra hipotalamik, talamik ve dorsal pontin lezyonlara bağlı da hipersomni görülebilir.

Uzamış Bilinç Bozuklukları: Çoğu koma hastası zaman geçtikçe iyileşir. İyileşme hipoglisemi komalarında olduğu gibi hipogliseminin düzeltilmesi ile çok hızlı olabileceği gibi yapısal beyin lezyonuna bağlı koma tablolarında yavaştır. Ancak ilk 3-4 hafta boyunca bilinci düzelmeyen ve nörolojik bulguları aynı kalan daha şanssız bir grup da vardır ki bu durum persistan vejetatif durum (PVD) olarak tanımlanır. Komadan PVD'e geçiş ilk olarak göz açma ile farkedilir. Uyanıklığı düzelmeye başlayan hastalarda boş bir bakış ve ifadesiz yüz hemen ilk bakışta farkedilir. Göz kontağı kurulmaz. Uyku-uyanıklık siklusu mevcuttur. Rutin hemşirelik girişimleri sırasında kalp hızı ve solunum hızında artma gibi minör yanıtlar gözlenebilir.

Uzamış koma tablolarını sınıflandırmak güçtür. Spontan göz açan ancak tehditle göz kırpmayan, ekstremitelerini hareket ettirmeyen, iletişim kurulamayan ama örneğin ağrıya dakika solunum sayısı, nabız, kan basıncı gibi vejetatif cevaplarda değişiklikler izlenen bir hasta nasıl isimlendirilmelidir? Persistan vejetatif durum bu durumu tanımlamak için en çok kabul görmüş terimdir, özellikle iyileşme göstermeyen tablolar için kullanılması önerilir.

Yapısal beyin lezyonuna bağlı uzamış koma tablolarının nörolojik sonuç ve prognozları değişkendir. Anoksi, iskemi, travma, inme, meningo-ensefalit gibi yaygın yapısal hasarlanmalara bağlı koma tablolarında hasta ilk birkaç hafta içinde nörolojik tabloda hiç iyileşme göstermezse bu genellikle kötü prognoz göstergesidir. Hastanın uyanıklığı hiç düzelmeyebilir ve beyin ödemi, herniasyon veya sistemik komplikasyonlara bağlı olarak kaybedilir. Hastaların çok azı minimal defisitle düzelirken çoğunlukla gözlerini açan, göz takibi yapamayan ancak uyku-uyanıklık siklusu izlenen PVD tabloları gelişir. Son yıllarda daha fazla literatüre giren minimal bilinçlilik durumu (MBD) major kognitif defisiti olan uyanıklık durumuna karşılık gelmektedir.

Persistan Vejetatif Durum: PVD ve MBD'da tanı yanlışlıkları sıklıkla yapılmaktadır. Doğru ve kesin tanı için tekrarlayan klinik değerlendirmeler yapılmalıdır. Böyle hastalar çoğunlukla yoğun bakım ünitelerinde izlenir ve sıklıkla sedatif ilaç uygulanmaktadır. Benzer şekilde metabolik, infeksiyöz ve endokrin bozukluklar da klinik tabloyu daha da içinden çıkılmaz hale getirmektedir. Ayrıca klinisyenler arasında görülen motor ve/veya göz hareketlerini yorumlama farklılıkları da tanıyı daha da güçleştirmektedir. Uzamış koma tablosuna kesin PVD demek için nörolojik değerlendirme tablonun üzerinden en az 1 ay geçtikten sonra yapılmalı ve hastada yeni gelişmekte olan bakteriyemi veya erken sepsis bulguları olmamalı, hasta sedatif ilaç kullanmıyor olmalıdır. Kesin olmasa da daha erken bir dönemde tahmini bir tanı yapılabilir. Amerikan nöroloji akademisinin bildirdiği kılavuzdan adapte edilen tanı kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Nörolojik muayenede göz hareketlerinin değerlendirilmesi tanısı sadece klinik olarak konulabilen PVD tablosunda çok önemli bir yere sahiptir. Hasta dokunulduğunda gözlerini açabilir ancak gözle takip yoktur varsa da rastlantısal olmuştur, tekrarı görülmez. Görsel fiksasyon yoktur zaman geçtikçe görülse de diğer iyileşme belirtileri olmadan izlenmesi nadirdir. Aile bireyleri ya da hemşiresinin oda içinde hareket ettiğinde baş dönme hareketi şeklinde görsel oryantasyon refleksi görülebilir. Büyük objelerin ya da kişilerin hastaya aniden yaklaşması odaklıyormuş hissi oluşturacak şekilde gözlerinde ani dönmeye neden olabilir, ama cevap hızla kaybolur. Hastanın gözlerinde optokinetik nistagmus oluşturulamaz. Gözler genellikle diskonjugedir, gezici göz hareketleri ve nistagmoid hareketler izlenebilir. PVD'da nörolojik muayene bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Minimal Bilinçlilik Durumu: Minimal bilinçlilik durumu terimi ağır kognitif hasarı olup minimal bir farkındalık veya bilinçlilik izlenen, PVD kriterlerini doldurmayan has-

Tablo 1 — PVD'nin Amerikan Nöroloji Akademisinin Kılavuzundan Modifiye Edilmiş Tanı Kriterleri

• Hastanın bilinçli olduğunu düşündüren bulgu olmamalı
• Görsel, işitsel, taktil ve ağrılı uyarana sebat eden, tekrarlanabilen, amaçlı, istemli motor cevap alınmamalı
• Gezici, nistagmoid göz hareketleri izlenebilir
• Normal dil fonksiyonları olmamalı
• Çoğunlukla kranyal sinir refleksleri korunmuş olabilir
• Uyku-uyanıklık siklusu izlenir, sıklıkla gün boyu hastanın gözleri açık olabilir
• Hemodinamik destek gerekmez, solunum yolları açıktır, kalp hızı fluktuasyon gösterir
• Mesane ve barsak inkontinansı mevcuttur

PVD: persistan vejetatif durum.

KISIM 4
NÖROLOJİK TEDAVİNİN ANA PRENSİPLERİ

Dr. Turgay Dalkara

NÖROFARMAKOLOJİNİN TEMEL İLKELERİ

Dr. Mert Ertunç, Dr. Müge Yemişci, Dr. Turgay Dalkara

Santral sinir sistemi (SSS) üzerine etkili olan farmakolojik ajanlar en sık kullanılan ilaçlardandır. Bir kısmının etki mekanizmaları halen tam olarak aydınlatılmamıştır ve araştırılmaktadır. Genellikle nöron membranında bulunan iyon kanalları ve özgün reseptörler üzerine etkilidirler. Gelişen elektrofizyolojik teknikler ile birlikte moleküler biyoloji yöntemlerinin de birlikte uygulanması makro moleküllerin yapı-fonksiyon (aktivite) ilişkilerinin aydınlatılmasını sağlamış, nörolojide kullanılan ilaçların etki mekanizmalarının aydınlatılmasına ve benzer sinyal yollarını kullanarak etki gösterebilecek yeni ilaçların geliştirilmesine olanak vermiştir. Son yıllarda geliştirilen yüksek verimli ilaç tarama yöntemleri ve hastalıkların patofizyolojisine ilişkin bilgilerimizin artması ise yepyeni ilaç gruplarının artan bir hızla nöroloji pratiğine girmesine yol açmaktadır. Nörolojide kullanılan ilaçların etki mekanizmalarını ve vücuda alındıktan sonraki akıbetlerini anlayabilmek için genel farmakoloji ile ilgili bazı temel kavramların anlaşılması gerekir. Kitabın bu bölümünde farmakoloji ile ilgili bu temel kavramlar özetlenecektir.

Farmakodinamik, ilacın organizmadaki fizyolojik ve patolojik olaylara etkilerini, etki kalıbını, bu etkilerin mekanizmalarını ve yapı-etkinlik ilişkilerini inceler. Farmakokinetik ise, temel olarak, ilacın uygulama yerinden emilimini, organizmada dağılımını, ilaçların biyotransformasyonunu (metabolizma) ve vücuttan atılımını (eliminasyon) inceler. Yaygın bir deyimle farmakokinetik vücudun ilaca ne yaptığı, farmakodinamik ise ilacın vücuda ne yaptığı olarak özetlenebilir.

Farmakokinetik ve İlişkili Kavramlar

Minimum Etkin Konsantrasyon: İlaçların organizmada etkili olabilmeleri için ilacın etki yerine ulaşması ve burada "minimum etkin konsantrasyon" (MEK) olarak adlandırılan belirli bir konsantrasyon eşiğini aşması gerekir. İlacın konsantrasyonu, bu eşiğin üzerinde kaldığı sürece ilaç etkisi sürer. Etki şiddeti de ulaşılan konsantrasyon büyüklüğü ile ilişkilidir. Tekrarlayan dozlarda kullanılan ilaçların (ör: antibiyotikler, antiepileptikler) tek kullanımlık dozları genellikle MEK'in altında plazma konsantrasyonu sağlarlar, dolayısıyla etkisizdirler. Etkili konsantrasyonlara ancak tekrarlanan dozlardan sonra erişilir.

Farmakokinetik, ilaçların organizmaya alınmalarından atılmalarına kadar geçen dönemde, ilacın değişiminin zaman boyutunda incelenmesi esasına dayanır. İlaç emilerek kana geçer ve kan dolaşımı ile dağılır. Bu dokuların bazılarında enzimatik olaylar sonucu biyotransformasyona uğrar veya vücuttan atılır. Bu olaylar, ilacın etki yerindeki konsantrasyonunun sürekli değişimine yol açar. Sonuçta herhangi bir andaki ilaç konsantrasyonu, verilen ilaç dozuna ve farmakokinetik olayların hangi hızda gerçekleştiğine bağlı olacaktır. İlaçların kompartmanlar arasındaki hareketlerini düzenleyen esas mekanizmalar ve farmakokinetiğin temel parametreleri olan emilim, dağılım, metabolizma ile atılım aşağıda açıklanmıştır.

İlaçların Biyolojik Membranları Aşması: İlaçların emilimi, etki yerine ulaşması ve atılımı ile ilgili olayların gerçekleşebilmesi için bu moleküllerin doku kompartmanlarını birbirinden ayıran membran sistemlerini aşmaları gerekir. Bu membranlar yapısal olarak birbirlerine benzerler ama aralarında niceliksel ve niteliksel farklar bulunur. İlaçlar, lipoprotein yapısındaki hücre membranlarını esas olarak pasif difüzyon veya taşıyıcı aracılı geçiş

mekanizmaları ile aşarlar. Pasif difüzyon, ilaçların hücre membranlarının lipid fazında çözünmeleriyle gerçekleşir ve enerji gerektirmez. Pasif difüzyonda ilacın geçiş hızı, membranın iki tarafı arasındaki konsantrasyon farkının fonksiyonudur. Taşıyıcı aracılı geçiş mekanizmaları yani aktif transport ise enerji gerektiren ve belirli sayıda taşıyıcı molekülün taşınma hızını belirlediği, sınırlı kapasitesi olan (doyurulabilir) mekanizmalardır. İlaç molekülleri, aynı taşıyıcı için yarışabilirler, bu durumda taşınma önceliğini, moleküllerin taşıyıcıya afinitesi belirler. Örneğin L-Dopa, ince barsağın proksimalinden büyük nötral amino asit taşıyıcı sistem ile hücre içine girebilir. Dolayısıyla barsaktan emilimi besinlerle alınan aminoasitlerden etkilenebilir.

Emilim: İlaçların uygulama yerlerinden dolaşıma geçmesine denir. İlaçların emilim hızları, ilaçların uygulama yeri (ör: oral, i.m., i.v., sublingual, rektal), ilaç konsantrasyonu ve doku kan akım hızına bağlıdır. Örneğin barsak hareketlerinin azalması, hipovolemik şok, vazokonstriksiyona neden olan durumlarda ilaçların emilimi azalır. Bazı ilaçlar uygulama yeri ve şekline göre daha hızlı etkilerini gösterebilirler. Örneğin nitratların sublingual uygulanması ile çok hızlı etki elde edilir. Oral yolla metamizol solüsyon kullanımı tabletten çok daha hızlı etki sağlar. Benzer şekilde çocukluk çağı epilepsilerinde rektal uygulanan diazepam; aynı ilacın intravenöz yolla uygulanmasına yakın etki gösterir.

Dağılım: İlaçların; plazma kompartmanı, ekstraselüler kompartman ve intraselüler kompartmanlar arasındaki geçiş dinamiklerini ifade eder. İlaçların dağılımı kompartmanlar arasındaki pH farklılığı, ilacın kompartman içeriklerine bağlanma oranı, dokuların perfüzyon hızı ve dokuların geçirgenlik farklılıkları gibi faktörlere bağlıdır. Örneğin yağda çözünürlüğü yüksek ilaçlar beyinde ve yağ dokusunda daha yüksek oranda bulunur. Plazmada ilaçların büyük bir kısmı plazma proteinlerine bağlıdır ve bu proteinlerin en önemlisi albumindir. Ancak ilaçların aktif hali plazma proteinlerine bağlı olmayan yani serbest fraksiyonlarıdır. Kan dolaşımında plazma proteinine bağlanma düzeyinde birçok ilaç etkileşimi olabilir. Örneğin fenilbutazon, klofibrat, salisilat gibi ilaçlar plazma proteinlerine bağlanmasını etkileyerek varfarinin serbest fraksiyonunun, dolayısıyla antikoagülan etkisinin artmasına neden olur.

Kan Beyin Bariyeri (KBB): Kan ile beyin dokusu arasında yer alan ve SSS'nin normal fonksiyon görebilmesi için gerekli olan özelleşmiş bu yapı, SSS'ne etkili ilaçların dağılımları açısından önemlidir. Diğer dokulardakinden farklı olarak beyindeki kapillerlerin endoteli sıkı kavşaklarla birbirine bağlıdır ve hücreler arasında açıklıklar bulunmadığından suda çözünen ilaçların difüzyonla beyine ulaşmaları engellenmiştir. KBB, hidrofilisitesi yüksek olan ilaçların beyine ulaşmasını önler ama lipofilik ilaçlar bu engeli kolayca geçebilirler. SSS'nin bazı bölgelerinde (area postrema, nörohipofiz, eminentia medialis) bu yapı zayıftır. Bu nedenle kusma merkezi olarak bilinen area postremadaki kemoreseptörleri inhibe edebilen ama kan beyin bariyerini (KBB) geçmeyen ajanlar anti-emetik olarak kullanılırlar. Örneğin, anti dopaminerjik bir ajan olan domperidon, KBB'ni geçmediğinden Parkinsonlu hastalarda rahatlıkla dopaminerjik tedaviye bağlı bulantıyı engellemek için kullanılır. KBB'den ilaçların geçişini, lipofilisite yanında molekül büyüklüğü, iyonizasyon derecesi ve proteinlere bağlanma oranları da belirler. Diğer bir önemli nokta ise beyin omurilik sıvısında ilaçların bağlandığı proteinlerin miktarının plazmadakinin %0.2'si kadar düşük olmasıdır.

Metabolizma (biyotransformasyon): İlaçlar, çeşitli dokularda bulunan enzim sistemleri tarafından substrat olarak kullanılarak, moleküllerine ayrışırlar. Bu olayla kimyasal maddelerin vücuttan atılması daha kolay olan hidrofilik hale gelmeleri sağlanır. Biyotransformasyon sonucunda oluşan yeni moleküle metabolit denir. Metabolitler genellikle fizyolojik ve farmakolojik aktiviteleri olmayan suda çözünür (hidrofilik) bileşiklerdir ama bazı ilaçlar metabolizma sonucunda aktif hale gelebilirler. Bunlara aktif metabolitler denilir. Örneğin metil prednizolon bir ön ilaçtır, prednizolona dönüştükten sonra etkilidir. Metabolizmanın büyük bir kısmını karaciğerdeki hepatositlerin endoplazmik retikulumunda yerleşmiş olan sitokrom P450 (CYP)'ye bağlı olarak çalışan enzim sistemleri gerçekleştirirler. CYP enzimlerinin bir çok izoenzimi bulunmaktadır. Nörolojide kullanılan ilaçların büyük kısmı CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 enzimleri tarafından metabolize edilir. Örneğin barbitüratlar, deksametazon, fenitoin, karbamazaepin gibi ilaçlar CYP3A4'ü indüklerler; bu da izoenzimin metabolize ettiği diğer ilaçların metabolizmasını artırarak ilaç düzeylerinde istenmeyen düşüşlere neden olabilir. CYP3A4 izoenzimini inhibe eden bazı antidepresanlar (fluvoksamin, nefazodon), bazı kortikosteroidler (metilprednizolon, prenizolon, prednizon), kalsiyum kanal blokörleri (nifedipin, verapamil, diltiazem) gibi ilaçlar da bu enzimi kullanan örneğin klopidogrel, benzodiazepinler gibi ilaçların plazma konsantrasyonunun artmasına ve istenmeyen etkilerinin ortaya çıkmasına yol açabilir.

Atılım: Biyotransformasyon sonrasında daha polar yani daha hidrofilik hale gelen metabolitler, başta böbrekler olmak üzere çeşitli dokulardan vücuttan atılırlar. Böbreklerde idrar oluşumu sırasında glomerüler filtrasyon ile filtrata geçen ilaçların bir kısmı tübül hücreleri tarafından geri alınabilirler (tübüler reabsorbsiyon). Bazı ilaçlarda aktif transport ile filtrata geçebilirler (tübüler sekresyon). Böbrek yetmezliğinde ilaçların dozları glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek fonksiyonu değerlendirilerek hesaplanmalıdır, aksi takdirde ilaçlar ve metabolitleri plazmada yüksek konsanstrasyonda bulunmalarından

dolayı toksik etkilere neden olabilirler. İlaçların eliminasyonunda önemli rolleri olan doku ve organlardan bazıları karaciğer, akciğer ve süt bezleridir. Genellikle oral alınıp metabolize olmayan ilaçlar feçes ile, ilaçların glukronik asit ile konjügatları karaciğer ve safra yolu ile atılırlar. Anestezikler gibi bazı ilaçlar ise alveollerdeki kapillerlerden alveollere geçerek akciğerler yolu ile atılırlar. Bunun yanında süte geçerek ve süt bezleri yolu ile atılım da özellikle emziren annelerde önemlidir. Örneğin, benzodiazepinler bu yolla elimine edilerek bebekte sedatif etkinlik veya diğer yan etkilere yol açabilirler.

Farmakodinamik ve İlişkili Kavramlar

Farmakodinamik, ilaçların biyolojik sistemleri üzerine olan etkisini konu alır. Farmakodinamiğin prensipleri *in vitro* deney koşullarında veya laboratuvar ortamında izole edilmiş reseptörlerden, deney hayvanlarına ve klinikte karşılaşılan hastalara kadar tüm biyolojik sistemler için niceliksel ve niteliksel anlamda aynı şekilde işlerlik gösterir.

Reseptörler: Biyolojik sistemlerde ilaçların etkileştiği ve sistemin fonksiyonlarında değişikliğe neden olan özel moleküllere verilen isimdir. Reseptörler ligand bağlama karakteristiklerinde selektif olmalıdırlar. Aynı zamanda reseptörler ilaç molekülleri ile bağlandıkları zaman modifiye edilebilmeli, böylece fizyolojik fonksiyonel değişiklikler gerçekleşebilmelidir. Bugüne kadar birçok reseptör pürifiye edilmiş, kimyasal olarak karakterize edilmiş, klonlanmış ve farklı dokularda ifade edilen alt grupları tanımlanmıştır. Reseptörlerin büyük bir kısmı protein yapısındadır. Çoğunlukla hücre membranlarında yerleşmiş olmakla birlikte bir kısmı da hücre altbirimlerinde bulunurlar. Örneğin, steroid reseptörleri sitoplazmik, tiroid hormonu reseptörleri hücre çekirdeğindedirler. ***Reseptör bölgesi*:** Reseptör makromolekülü üzerinde belirli bir ilaç veya endojen ligand için relatif yüksek selektivite ve yüksek afinite gösteren bağlanma bölgelerine denir. İlaçların reseptörler ile etkileşmesi, organizmada ilaç etkisinin başlaması ve devamlılığı için esastır. ***Efektörler*:** İlaç-reseptör etkileşmesinin hücresel aktiviteye dönüşümünü sağlayan aracı moleküllerdir. Bu moleküllere adenilat siklaz gibi enzimler örnek olarak verilebilir. Bazı reseptörler, efektörleri de içerir. Bu reseptörlere bağlanan bir molekül hem ilaç bağlanma bölgesini ve hem efektör mekanizmayı düzenler. Örneğin tirozin kinaz bir efektör ve aynı zamanda insülin reseptörü molekülünün bir parçasıdır. ***İzoreseptörler*:** Biyolojik sistemlerde aynı endojen ligand veya ilaç için birden fazla reseptör bulunabilir. Bu reseptörlerin uyarılması sonucunda farklı yerleşim yerlerinde farklı farmakolojik etkiler oluşabilir. Örneğin bronşiyal düz kaslardaki α-adrenoseptörlerin uyarılması bronkodilatasyona, pankreastaki α-adrenoseptörlerin uyarılması insülin sekresyonuna neden olur. Bazı izoreseptörlerin tek bir endojen agonisti olabileceği gibi (örnek: H1, H2 ve H3 reseptörleri için histamin) diğer bazı izoreseptörler farklı endojen ligandlar tarafından uyarılabilirler (örnek: α-adrenoseptörler için adrenalin, noradrenalin ve dopamin). Endojen ligandlar veya ilaçlar reseptörlere değişik bağlar ile bağlanırlar. Bunlar Van der Waals bağları, hidrojen bağları, iyonik bağlar ve kovalent bağlardır. Van der Waals bağları dipoller arasında oluşur ve en zayıf bağlardır. Kovalent bağlar ise elektron çiftlerinin paylaşılması sonucu oluşurlar ve kuvvetli bağlar oldukları için kırılmaları yüksek düzeyde enerji gerektirir. Dolayısıyla ilacın etkisi daha uzun süreli veya geri dönüşümsüz olabilir.

Reseptör-Ligand Etkileşmesinin Değerlendirilmesi

Dereceli Doz-Cevap İlişkisi: Farmakolojide, reseptör aracılı cevapların değerlendirilmesinde genellikle doz-cevap eğrileri kullanılır. Belirli bir reseptör-efektör sisteminde, bir farmakolojik ajanın artan konsantrasyonlarda oluşturduğu farmakolojik etkinin grafiklenmesi ile elde edilen eğrilere dereceli doz-cevap eğrileri denir. Bu eğrilerde doz ekseninin logaritmik olarak verilmesi ile bir sigmoid eğri elde edilir ki bu şekilde doz-cevap ilişkisinin matematiksel olarak değerlendirilmesi daha kolay olur. Belirli bir farmakolojik ajan için "efikasi" (Emaks) ve "potens" (ED50) parametreleri bu grafiği oluşturan verilerden elde edilir. Efikasi (Emaks), bir ilacın alınan dozdan bağımsız olarak oluşturduğu maksimum etkiyi ifade eder. Maksimum etkinin %50'sinin oluşması için gerekli olan ilaç dozunu ifade eden ED50 değeri ne kadar düşük ise o ilacın potensi o kadar yüksektir. Bu değerler benzer etkileri gösteren ilaçların karşılaştırılmasını sağlar. Örneğin bumetanid ve furosemid sodyum atılımını artıran diüretik ilaçlardır. Furosemid, bumetanidden 40 kat güçlü olduğu için iki ilacın aynı etkiyi gösterebilmesi için furosemidin 40 mg verilmesi gerekirken bumetanidin 1 mg verilmesi yeterlidir.

Agonistler ve Parsiyel Agonistler: Agonistler belli bir reseptör ile bağlandığında efektör sistemini tam olarak aktive edebilen farmakolojik ajanlardır. Parsiyel agonistler ise tüm reseptörleri işgal ettiklerinde bile maksimum etkiden daha düşük bir farmakolojik etki ortaya çıkarabilen ilaçlardır. Ortamda tam agonistin varlığında parsiyel agonistler inhibitör olarak davranırlar ve maksimum etkinin oluşmasını önlerler.

Yedek Reseptör Kavramı: Belli bir reseptörün bir agonist ile maksimum işgali durumunda (Bmaks), o ilaç için beklenen maksimum etki (Emaks) oluşmaması durumunda yedek reseptörlerin varlığı söz konusudur. Pratikte, yedek reseptörlerin varlığı, EC50 ve Kd değerleri karşılaştırılarak yapılır. EC50 değerinin Kd değerinden düşük olduğu durumlarda, yedek reseptörlerin varlığından söz edilebilir. Diğer yandan EC50 ve Kd değerleri birbi-

rine eşit ise, bu ligand-reseptör-efektör sistemi için yedek reseptörün olmadığı kabul edilir.

Farmakodinamik İlaç Etkileşmeleri: Çoğu zaman, özellikle yaşlı hastalar, kombine veya birden fazla ilaç kullanmak zorunda kalırlar. Bu ilaçlar gerek farmakokinetik düzeyde gerekse farmakodinamik düzeyde birbirleriyle etkileşirler. İki ilacın birlikte kullanıldıklarında aynı dozda tek başına kullanılması durumunun iki katı etki ortaya çıkmasında "aditif etki"den söz edilir. Örneğin, parasetamol ile birlikte aspirin kullanılmasında analjezik aditif etki oluşur. Farklı etki mekanizmaları olan iki ilacın birlikte kullanılmasında ortaya çıkan etki eğer tek başlarına kullanıldıklarında ortaya çıkan etkinin toplamı kadar ise bu duruma da "sinerjik etkileşme" denir. Örneğin bazı nöromüsküler blokörler ve morfin sinerjistik etki göstererek solunum depresyonu yaparlar. "Potensiyasyon" ise iki ilacın birlikte kullanılması durumunda ortaya çıkan etkinin tek başlarına kullanıldıklarında oluşacak etkilerin toplamından daha büyük olması durumudur ve bu durumda ortaya çıkan etki sinerjik etkileşmeden çok daha fazladır. Örneğin fenotiyazinler, narkotik analjeziklerin etkisini potansiyalize ederler. Diğer yandan, ilaçlar birlikte kullanıldıklarında birbirlerine zıt etkili de olabilirler. Bu durumda ilaçlar birbirlerinin etkinliklerini azaltabilirler veya tamamen ortadan kaldırabilirler. Bu duruma antagonizma denir. Kimyasal antagonizma, iki ilacın birbirleriyle kimyasal olarak bağlanarak yeni bir bileşik oluşturması ve farmakolojik etkilerinin ortadan kalkmasıdır. Örneğin, protaminin heparine bağlanarak bu molekülü inaktive etmesi bir kimyasal antagonizmadır. İki agonist ilaç farklı mekanizmalar ve/veya reseptörler üzerinden birbirlerine zıt etki göstermesine ise fizyolojik antagonizma denir. Örneğin, pilokarpin muskarinik reseptörler aracılığı ile miyozis yaparken, efedrin ise adrenoresepörler aracılığı ile midriyatik etki oluşturur; bu iki madde gözde birbirlerinin fizyolojik antagonistidir. Farmakolojik antagonizma ise iki ilacın aynı reseptör üzerinden etkinlik göstermesidir. Antagonist reseptöre bağlandığında etki göstermeksizin diğer agonist ilacın reseptöre bağlanmasını ve etki oluşturmasını önler. Bu durum iki şekilde gerçekleşebilir. Bunlardan birincisi, kompetitif antagonizmadır. Bu durumda antagonist ve reseptör bağlanması geri dönüşümlüdür ve ortamdaki agonistin konsantrasyonuna bağlı olarak agonist-reseptör bağlanması ve dolayısı ile farmakolojik etkinlik azalır. Yeterli konsantrasyonda agonist varlığında, antagonist-reseptör bağlanmasının azalmasına bağlı olarak agonist-reseptör bağlanması ile farmakolojik etkinlik artar. Örneğin flumazenil, GABAA reseptörününün benzodiazepin bağlanma bölgesi için kompetitif antagonisttir. Nonkompetitif antagonizmada ise antagonist reseptöre geri dönüşümsüz bağlanır ve agonistin reseptörle bağlanması gerçekleşemez. Örneğin feokromasitoma tedavisinde kullanılan fenoksibenzamin alfa-adrenerjik reseptörler için nonkompetitif antagonisttir. Nonkompetetif antagonistler klinikte genellikle nadiren ilaç olarak kullanılırlar.

Terapötik İndeks ve Terapötik Pencere: Terapötik indeks, kuantal doz-cevap eğrilerinden hesaplanan TD50 (popülasyonun %50'sinde belirli bir toksik etkiyi oluşturan ilaç dozu) veya LD50 değerinin ED50 (popülasyonun %50'sinde beklenen belirli bir etkiyi oluşturan ilaç dozu) değerine oranıdır. Terapötik indeks ilacın güvenliği hakkında fikir yürütmek açısından önemli bir parametredir. Güvenliği yüksek olan ilaçların toksik dozlarının yüksek ve efektif dozlarının düşük olması beklenir. İlaçların plazmadaki konsantrasyonu, minimum etkin konsantrasyon ve minimum toksik konsantrasyon arasında kalmalıdır, bu aralık ilacın terapötik indeksine uyan güvenlilik aralığıdır ve terapötik pencere olarak adlandırılır. Terapötik penceresi dar olan ilaçlarda doz ayarlanmasının çok dikkatli yapılması gerekmektedir çünkü bu ilaçlar kolaylıkla doz aşımına bağlı olarak toksik yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açabilirler. Örneğin anti-epileptik ilaçlar kan düzeyleri ile yakından takip edilmelidir.

Yan Etki: İlaçların tavsiye edilen dozlarda kullanılması sonucu ilacı alan kişilerde meydana gelen istenmeyen etkilere denir. Bu etkilerin kullanılan ilacın yan etkisi sayılabilmesi için plasebo kullanımı ile olan etkilerden anlamlı bir farklılık göstermesi gerekir.

Özellikle birden fazla ilaç kullanmak zorunda olan hastalarda, ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin yeni yayınlanan bir çalışmada da gösterildiği gibi koroner arter, periferik arter veya serebrovasküler hastalıkları olanlarda sıklıkla kullanılan klopidogrelin, proton pompa inhibitörleri ile birlikte kullanılırsa myokard enfaktüsü veya iskemik inme gibi iskemik olayları arttırabildiği saptanmıştır (the FRENA Investigators, 2010).

NÖROLOJİK HASTALIKLARDA CERRAHİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

SEREBRAL BYPASS CERRAHİSİ

Dr. Hakan Oruçkaptan

Serebral dolaşıma katkıda bulunan bir veya birden fazla damarın ileri derecede daralması, tıkanması veya feda edilmesinin gerektiği durumlarda uygun alıcı (host) ve verici (donör) damarlar arasında anastamoz yapılarak ilgili damarın sulama alanında yeterli kan akımının sağlanması için kullanılan yöntemler genel anlamda *serebral bypass cerrahisi (veya serebral revaskülerizasyon)* olarak isimlendirilir. İlk olarak 1967 yılında Yaşargil ve Donaghy ta-

rafından superfisiyal temporal arter (STA) ile orta serebral arter (MCA) arasında serebrovasküler hastalıkların tedavisi amacıyla uygulanmıştır (Chater N, 1983, Yasargil MG ve ark. 1970). Buna karşın ilk ekstrakraniyal-intrakraniyal (EC-IC) bypass akut internal karotid arter (ICA) tıkanması olan bir hastada Lougheed ve ark. tarafından 1971 yılında yapılmış (Lougheed WM ve ark. 1971) ve bypass prosedürleri bu tarihten sonra gerek tıkayıcı tipte serebrovasküler hastalıklarda kollateral beslenmeyi sağlamak için gerekse bir ana serebral damarın feda edilmesini gerektiren durumlarda giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlamıştır. Günümüzde serebral bypass cerrahisinde akım gereksinimine bağlı olarak muhtelif intraserebral alıcı damarlar, çeşitli ekstrakraniyal veya intrakraniyal (insitu) verici damarlar, ven veya arter greftleri ve farklı anastamoz teknikleri kullanılabilmektedir. Serebral revaskülarizasyon gereksinimi başlıca iki grupta toplanabilir (Amin-hanjeniS, Charbel FT, 2008); 1) Mevcut akımın değiştirilerek yeniden oluşturulması; 2) Var olan akımın desteklenmesi. Mevcut akımın iptal edilerek yeniden farklı bir akım oluşturulması daha çok geleneksel yöntemlerle kapatılamayan anevrizmaların tedavisinde ve bazen ana damarın feda edilmesini gerektiren kafa kaidesinde yerleşmiş tümörlerin cerrahi rezeksiyonu esnasında kullanılır ve bu nedenle bazen 'seçilmiş revaskülerizasyon' olarak da isimlendirilebilir. Var olan akımın desteklenmesi ise genellikle serebral hemodinamik yetmezliğe neden olan tıkayıcı tipte serebrovasküler hastalıkların ve moya moya hastalığının tedavisi amacıyla kullanılmaktadır (destekleyici revaskülerizasyon).

Anevrizma Tedavisinde Serebral Bypass

Anevrizmaların ideal tedavi yöntemi kliplenerek kapatılmasıdır. Bununla birlikte özellikle dev ya da kompleks ICA ve MCA anevrizmalarının kliplenerek kapatılması sıklıkla mümkün olmayıp, bunların bir kısmı endovasküler yöntemlerle dolanım dışında bırakılabilmekte, yine bir kısmı proksimal arteriyal segment kapatılarak tedavi edilmektedir (Choi IS ve David C, 2003, Drake CG ve ark. 1994). Proksimal arteriyal segmentin kapatılması Willis poligonunda mevcut kollateral dolaşım nedeniyle önemli oranda tolere edilebilmekle birlikte, bu hastaların yaklaşık 1/3 ünde erken ya da geç dönemde iskemi bulguları ortaya çıkmaktadır (Nishioka H, 1966). Yine intrakraniyal anevrizmaların basit proksimal oklüzyon yöntemiyle tedavisi hastaların %10 ila %20'sinde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir (Roski RA ve ark. 1981). Günümüzde proksimal oklüzyonun tolere edilebilirliği için en sık kullanılan yöntem endovasküler yolla yapılan balon oklüzyon testidir (BOT). 20 dakikalık kapama süresince aşağıda belirtilen farklı kriterlerden birkaç tanesi bir arada kullanılarak hastanın parent arter oklüzyonuna toleransı belirlenebilir (Amin-Hanjani S ve Charbel FT, 2008, Sekhar LN ve ark. 2008);

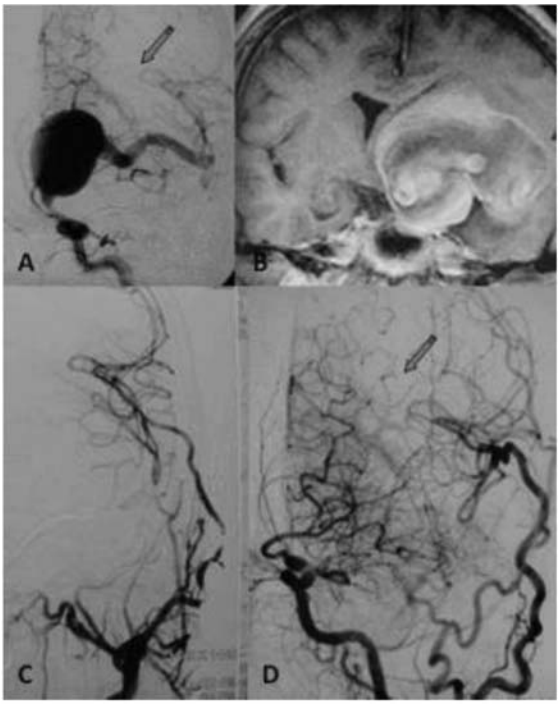
- Eş zamanlı nörolojik değerlendirme
- Radyolojik değerlendirme (yeterli anjiografik çapraz dolumun gösterilmesi)
- Perfüzyon çalışmaları (Pozitron emisyon tomografi (PET), radyonüklid sintigrafi (SPECT), Zenon tomografi (Xenon-BT), BT-perfüzyon, MR-perfüzyon)
- Elektrofizyolojik değerlendirme (EEG ve/veya uyarılmış potansiyeller)
- Hipotansif provokasyon (20 dakika boyunca ortalama kan basıncının bazal değerin %70'ine düşürülmesi)
- Transkraniyal doppler (MCA kan akım hızında %30 dan fazla azalma iskemi kanıtı olarak kabul edilebilir) sayılabilir.

Genel anlamda klinik uygulamalara bakıldığında BOT sırasında nörolojik değerlendirme ve hipotansif provokasyon hemen daima birlikte kullanılmakta ve bu iki teste sıklıkla aynı veya yakın ortamda uygulanabilmesi nedeniyle BT perfüzyon çalışması eklenerek sonuçlar birlikte değerlendirilmektedir. PET ve Zenon-BT cihazlarının birçok merkezde olmaması, SPECT için hastaların genellikle farklı departmana transfer edilme gereksinimi bu yöntemlerin uygulanmasındaki başlıca güçlüklerdir. Yine perfüzyon çalışmalarının sonuçları aynı hemisfer içinde farklı alanların veya iki hemisferin karşılaştırılması ile (göreceli olarak) yorumlanabildiği için BOT sonrası serebral perfüzyonun simetrik azalma gösterdiği nadir durumlarda elde edilen sonuçların güvenilirliği azalabilmektedir. Başka bir ifade ile BOT ile birlikte yapılan serebral perfüzyon çalışmaları kollateral dolaşımın yeterliliği konusunda mutlak doğru sonuçlar vermemektedir. Bir çalışmada BOT ve birlikte hipotansif provokasyon ve serebral perfüzyon çalışmalarının sonuçlarına dayanarak ICA'sı kapatılan 58 hastalık bir seride %10 geçici, %5 kalıcı inme riski ve yaklaşık %4 mortalite oranı bildirilmiştir (Larson JJ ve ark. 1995). Benzer şekilde serebral perfüzyon çalışmaları gözönüne alınarak yapılan parent arter oklüzyonlarında geçici veya kalıcı inme oranı yaklaşık %20 olarak verilmektedir (Origitano TC ve ark. 1994). Bu nedenlerle özellikle son yıllarda yeni teknik ve görüntüleme yöntemlerinin de katkısı ile bazı yazarlar parent arter oklüzyonundan önce her ne olursa olsun serebral bypass yapılmasının gerektiğini ve bu işlemin morbidite ve mortalitesinin yukarıda belirtilen yöntemlerle desteklenen BOT sonuçlarından daha düşük olduğunu savunmaktadır (Sekhar LN ve ark. 2008). Sonuç olarak, parent arter oklüzyonundan önce rutin bypass yapılması gerek BOT'nin kendisine bağlı tromboembolik komplikasyonların gerekse geç dönemde gelişebilecek geçici veya kalıcı potansiyel iskemi riskinin önlenmesini sağlayabilir. Öte yandan baypass'ın BOT sonuçları göz önüne alınarak gerekliyse yapılması (selekfif bypass) cerrahiye bağlı morbidite ve mortalitenin önlenmesini sağlayacaktır. Özellikle genç ve halen asemptomatik olan kompleks ya da dev anevrizmalı hastaların tedavi edilmesi veya iz-

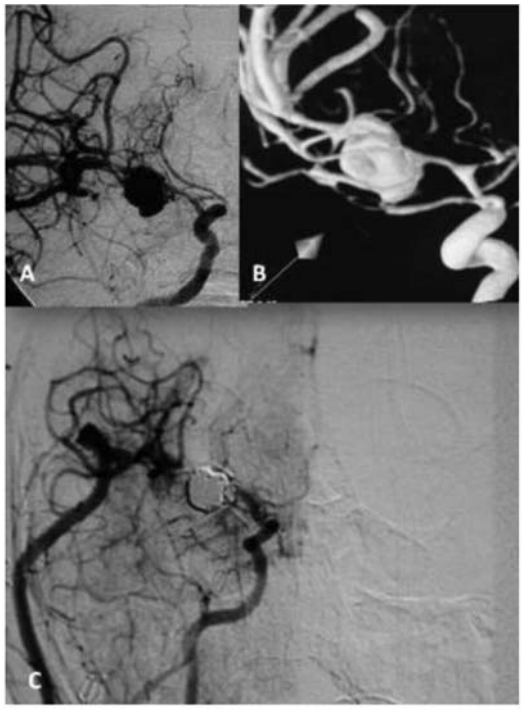
lenmesi tartışmalı olmakla birlikte, 'uluslararası kanamamış intrakraniyal anevrizma çalışması (ISUA)' sonuçları (Wiebers DO ve ark. 2003) göz önüne alındığında 5 yıllık kümülatif kanama riski 12 mm'den büyük anevrizmalarda belirgin olarak yüksektir ve bu nedenle erken tedavi birçok cerrah tarafından öncelikli seçenek olarak kabul edilmektedir (Origitano TC, 2008).

İntrakraniyal anevrizmaların tedavisinde altın standart anevrizmanın cerrahi olarak kliplenmesidir. Buna karşın bilinen standart tedavi yöntemleri ya da endovasküler tekniklerle kapatılması veya dolaşım dışı bırakılması mümkün olmayan ileri derecede büyük, geniş boyunlu ve/veya kalın duvarlı, içinde aşırı trombüs oluşumu gözlenen bazı anevrizmalar (bkz. Şekil 1), boyun içermeyen küçük veziküler (blister) anevrizmalar, semptomatik dissekan (bkz. Şekil 2) veya ileri derecede fuziform yapı gösteren anevrizmalar ve son olarak içinden önemli yan dal veya perforan damarlar çıkan serpentin anevrizmalar (bkz. Şekil 3) serebral bypass cerrahisi ve takip eden proksimal veya segmental oklüzyon için aday lezyonlardır. Anevrizma morfolojisinin yanı sıra, alıcı ve verici damarların uygunluğu ve ulaşılabilirliği, hastanın yaşı ve klinik durumu ve yine cerrahi ekibin deneyim ve teknik yeterliliği anevrizmaların tedavisine yönelik bypass uygulamalarını etkileyen diğer önemli faktörlerdir.

Serebral bypass hemodinamik gereksinim yönünden verici damarın ilettiği kan akımı miktarına göre düşük ve yüksek akımlı olarak ikiye ayrılabilir. Düşük akımlı bypass sıklıkla saçlı deriyi besleyen ve eksternal karotid arterin dalları olan STA veya oksipital arter (OA) kullanılarak yapılır ve bu damarlarda akım miktarı 50 ml/dk dan (ortalama 30 ml/dk) düşüktür (Sekhar LN ve ark. 2008). Buna karşın ICA veya proksimal MCA gibi geniş damarların feda edilmesinin gerektiği durumlarda yüksek akımlı EC-IC bypass gerekir ve bu amaçla boyundaki büyük damarlarla intraserebral damarlar arasındaki bağlantıyı sağlamak için safen ven veya radial arter gibi damar



Şekil 1 — Embolik sol MCA süperior trunk tıkanmasına neden olan dev sol ICA anevrizmasının ön-arka planda anjiyografik görünümü **(A)**. Sol MCA alanında belirgin perfüzyon azlığı (ok) dikkat çekmektedir. Aynı hastanın FLAIR sekansda koronal MR görüntüsü **(B)** anevrizma içinde farklı akım dinamikleri, trombüs oluşumu ve kitle etkisini göstermektedir. Sol STA-MCA inferior trunk arasında bypass sonrası erken anjiyografik görüntü **(C)**. Bu hastada bypass sonrası 12. saatde yapılan anjiografi anevrizmanın kendiliğinden akut olarak kapandığını göstermiş ve endovasküler oklüzyona gerek kalmamıştır. Aynı hastanın 6 ay sonraki anjiyografisinde **(D)** STA greftinin genişlediği ve preop perfüzyon defektinin düzeldiği görülmektedir (ok). Hastada preop var olan disfazi ve sağ hemiparezi tamamen düzelmiştir.



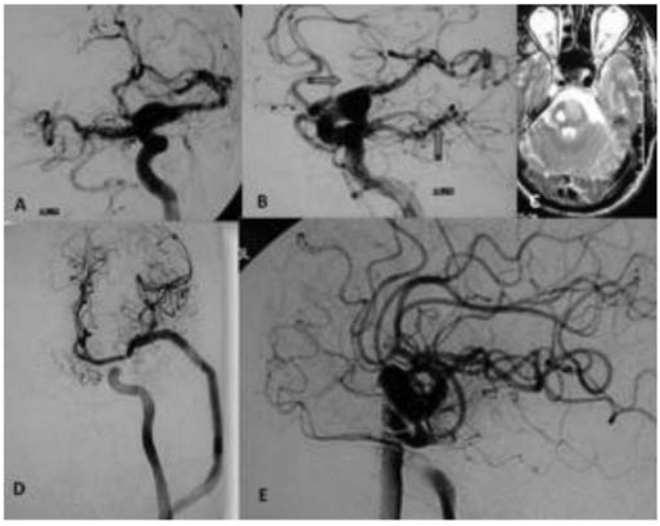
Şekil 2 — Travmatik sol MCA proksimal segment dissekan anevrizmasının ön-arka planda anjiyografik (A) ve üç boyutlu işlenme sonrası (B) görüntüsü. Safen ven grefti ile sağ ECA-MCA (inferior trunk) arasında bypass ve takiben endovasküler yolla dissekan segmentin koil ile kapatılması sonrası ön-arka anjiyografik görünüm (C). Hastada preop var olan sol hemiparezi kısmen düzelmiş, sekel olarak sadece sol kolda distalde hakim parezi kalmıştır.

greftleri kullanılır (Şekil 1 ve Şekil 3). Anevrizma ve kaide tümörlerine yönelik cerrahi tedavilerde genellikle geniş bir dağılımı besleyecek yüksek akımlı bypass yapılması gerekir. Nadir görülmekle birlikte, distal MCA veya anterior serebral arter (ACA) ya da distal posterior serebral arter (PCA) anevrizmalarının tedavisinde düşük akımlı bypass kullanılabilir (Şekil 2). BOT sırasında nörolojik fonksiyon kaybının gelişmesi, anjiografik çapraz dolumun yetersiz olması veya serebral perfüzyonun belirgin olarak azalması yüksek akımlı bir revaskülerizasyonun gerekli olduğunu düşündürür. Nörolojik kaybın veya perfüzyon azalmasının sadece provokatif süreçte ortaya çıkması ise düşük akımlı bir revaskülerizasyon işleminin yeterli olabileceğini gösteren önemli bir bulgudur (Chater N, 1983).

Kompleks serebral anevrizmaların tedavisinde bypass cerrahisinin mortalitesi deneyimli ellerde %2-11, morbiditesi ise %5-15 arasında değişmektedir (Diaz FG ve ark. 2000, Lawton MT ve ark. 1996, Sundt TF ve ark. 1986). Bu oranlar oklüzif serebrovasküler hastalıklarla karşılaştırıldığında oldukça yüksek olup, bunun başlıca nedenleri vasküler anatominin ileri derecede kompleks olması ve bazı hastaların klinik performans seviyelerinin anevrizmaya bağlı geçirilmiş kanama veya iskemik komplikasyonlar nedeniyle cerrahi öncesi dönemde ileri derecede düşük olmasıdır.

Oklüzif Serebrovasküler Hastalıkların Tedavisinde Bypass (Destekleyici Revaskülerizasyon)

Serebral iskemi sonrası kollateral dolaşımı arttırmaya yönelik serebral bypass uygulamaları ilk defa Yaşargil ve Donaghy tarafından sunulmasını takiben hızla benimsenmiş ve 1980 li yılların başına kadar belirli merkezlerde çok sayıda vaka birikimi oluşmuştur (Gratzl O ve ark. 1976, Yasargil MG ve ark. 1970). Bu döneme kadar yapılan çalışmalar belli bir vaka birikimi sağlamakla birlikte vakaların uzun süreli takip bilgilerinin olmaması, endikasyonlar ve bununla ilgili belirleyici yöntemler konusunda tam bir görüş birliği sağlanamaması ve greftlerin açık kalma oranının bilinmemesi nedeniyle bu yöntemin etkinliğini tam olarak belirlemek mümkün olamamıştır. Chater tarafından yapılan 400 vakalık geriye dönük tara-



Şekil 3 — Tekrarlayan iskemik ataklar ve sağ hemiplejiye yakın pareziye neden olan, sol ICA bütününü tutan serpentin anevrizmanın ön-arka **(A)** ve yan **(B)** anjiyografik görünümleri. Etkilenen ICA'in her iki ACA'i beslediği ve yine serpentin karakterde fötal tip posterior komünikan arterin varlığı dikkati çekmektedir (oklar). Aksiyal T2 ağırlıklı MR kesitlerinde mezensefalon sol kısmında geniş enfarkt alanı **(C)** görülmektedir. Sağ ECA ve proksimal MCA arasında safen ven grefti ile yapılan bypass ve etkilenen segmentin kliple kapatılması sonrası ön-arka **(D)** ve yan (E) anjiyografik görüntüler anevrizmanın dolaşım dışı kaldığını göstermektedir.

mada endikasyonlar lateralize veya generalize düşük perfüzyon sendromları olarak 2 grupta toplanmış ve bypass sonrasında geçici iskemik atak şikayeti olan hastaların %86'sında semptomatik düzelme olduğu, yine bypass yapılan hastalarda cerrahi sonrası dönemde geç inme riskinin anlamlı olarak azaldığı vurgulanmıştır (Chater N, 1983). Buna karşın 1985 yılında yayınlanan 1377 hastayı içeren çok merkezli randomize EC-IC bypass çalışması (The EC/IC bypass study group, 1985) özellikle orta serebral arter daralmalarında klinik düzelme ve tedaviye bağlı mortalite ve morbidite yönünden tıbbi tedavinin bypass cerrahisine göre daha iyi sonuç verdiğini gösterirken, özellikle takibeden bir veya birden fazla inme riski medikal tedavi grubunda %29, cerrahi grupta %31 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada 4 yıldan uzun bir sürede baypass'ın açık kalma oranı %96, cerrahiye bağlı morbidite ve mortalite %3 olarak bildirilmiş ancak cerrahi sonrası inme riskinde belirgin bir yararlanım saptanmaması nedeniyle takibeden ilk on yılda bypass uygulamaları önemli ölçüde azalırken, antiplatelet tedavi birinci basamak tedavi yöntemi olarak ön plana geçmiştir. 90'lı yılların sonlarında tekrarlanan geriye dönük analizlerde çalışmanın dizaynı, vasküler rezervin belirlenme kriterleri ve hasta seçimi gibi konularda önemli metodolojik eksiklikler olduğu gösterilmiş ve aslında serebrovasküler rezerv kapasitesinde ciddi azalma olan bir alt grupda serebral revaskülerizasyonun gerekli ve etkili olabileceği vurgulanmıştır (Kleisser B ve Widder B, 1992, Sundt TM Jr, 1987). Günümüzde yaygın olarak kabul edilen görüş serebral revaskülerizasyonun öncelikle oklüzif serebrovasküler hastalıklarda etkili olabileceği ancak embolik süreçte anlamlı bir klinik yararlanımın beklenmemesi gerektiği ve son durumda antikoagülan ve/veya antiagregan tedavinin öncelikli seçenek olması gerektiğidir (Anderson DE ve ark. 1992) kuroda S ve ark. 1993, Sasoh M ve ark. 2003).

Geçici iskemik atak (GİA) sonrası karotid oklüzyon riski oldukça yüksek olup, özellikle semptomatik hastalarda 1 yıl içinde %50'lere varan oranlar bildirilmektedir (Balow J ve ark. 1966, Mead GE ve ark. 1997). Diğer taraftan semptomatik karotid oklüzyon sonrası tekrarlayan inme riski normal popülasyona göre oldukça yüksektir ve etkilenen tarafta iskemik atak geçirme riski yılda %2-5 arasında değişmektedir (Derdeyn CP ve ark. 2005, Hankey GJ, 1991). Asemptomatik karotid oklüzyonda takibeden dönemde majör iskemik atak geçirme riski semptomatik oklüzyona göre cok daha düşük olmakla birlikte, prospektif çalışmaların sonuçları birbiri ile çelişen sonuçlar vermektedir (Derdeyn CP ve ark. 2005). Aterosklerotik serebral oklüzif hastalıklarda serebral bypass gereksinimini ve bundan yararlanma olasılığını belirleyen en önemli faktör kollateral dolaşımın yeterli olup olmamasıdır. Yeterli kollateral dolaşımın varlığında serebral perfüzyon basıncı normal sınırlar arasında sürdürülebi-

KISIM 5
NÖROLOJİK HASTALIKLAR

BÖLÜM 1
NÖROLOJİK HASTALIKLARIN KÖKENLERİ VE SINIFLANDIRMALARI

Dr. Murat Emre

Sinir sistemi, vücudun diğer organ sistemlerini tutabilen tüm etyolojik faktörlerden etkilenebilir. Bu anlamda siniri sisteminin bir ayrıcalığı yoktur. Diğer yandan sinir sistemini etkileyen geniş bir grup hastalık bu sisteme özgündür. Bunlar nörodejeneratif hastalıklar olarak adlandırılan, fonksiyonel olarak birbirleriyle bağlantılı hücre gruplarını etkileyerek seçici nöron ölümüne sebep olan hastalıklardır.

Sinir sisteminin bozukluk ve hastalıklarının kökenlerini oluşum şekilleri açısından iki ana gruba ayırmak doğru olur. Birinci grupta beynin ve onunla ilintili yapıların normal gelişmelerini tamamlayamadıkları gelişimsel bozukluklar ve anomaliler vardır. İkinci grupta ise normal gelişimini tamamlamış sinir sistemi yapılarının ikincil olarak değişik etyolojik faktörlerle tutulduğu kazanılmış hastalıklar vardır. Bu liste oldukça uzun olup metabolik hastalıklar gibi endojen mekanizmaları ya da infeksiyon, intoksikasyon veya travma gibi eksojen faktörleri içerir (Tablo 1).

Tablo 1 — Nörolojik Hastalıkların Kökenleri: Sinir Sistemini Etkileyebilen Etyolojiler

Gelişimsel bozukluk ve hastalıklar
Mental veya motor retardasyona yol açan serebral kranyal bozukluklar
Omuriliğin gelişimsel bozuklukları
Kazanılmış bozukluk ve hastalıklar
Travma
İnfeksiyonlar
İntoksikasyonlar
Eksiklik durumları
Metabolik ve endokrin hastalıklar
İnflamatuvar ve granulamatöz hastalıklar
İmmün kökenli ve oto-immün hastalıklar
Neoplastik ve tümöral hastalıklar
Dismyelinizan ve demyelinizan hastalıklar
Nörodejeneratif hastalıklar
Merkez Sinir Sistemi ve Omuriliğin vasküler hastalıkları
İdyopatik hastalık ve bozukluklar

Nörolojik Hastalıkların Sınıflandırmaları

Hastalıkların sınıflandırılması iki ana amaca hizmet eder: tıp eğitimine, yani hastalıklarla ilgili bilgilerin daha etkin ve sistematik bir şekilde iletilebilmesine ve tıp pratiğine, yani hastaların teşhis ve tedavi süreçlerine daha sistematik bir şekilde yaklaşabilmeye. Çevresinde gördüklerini, yaşadıklarını kategorize etmek ve sınıflamak evrensel bir insan davranışıdır. Bu davranış insanlara nesnelerin ve olayların ortak özelliklerini anlamada, oluşabilecek seyir ve sonuçları öngörmede ve diğer insanlara aktarmalarında yardım eder. Sınıflandırmalar genellemeleri mümkün kıldıkları kadar tek tek hastalara yaklaşımda da yararlıdırlar. Ortak bulgu ve belirtiler gösteren hastalıkların birlikte sınıflandırılması teşhis sürecinde, sendromik tanıda ve etyolojiye yönelik ayırıcı tanıda yardımcıdır. Aynı gruptaki hastalıkların ortak mekanizmalarının anlaşılması ise hem tedavi açısından doğru yönelimi sağlar hem de hastalığın seyrini öngörmeye yardımcı olur (Tablo 2).

Bu ki önemli yararından dolayı modern tıbbın oluşmaya başlamasından itibaren sınıflandırmalar da kullanılmaya başlanmıştır. Sınıflandırmaların en basit olanı benzer semptomlar gösteren hastalıkları aynı gruba koyarak yapılanıdır; "ateşli hastalıklar", "titreme yapan hastalıklar" gibi. Bu sınıflamaya "*semiyolojik temelde sınıflama*" da denebilir. Doğrudan bir ya da birkaç semptoma dayandırıldığı için hastaya pratik yaklaşımda yararlı bir sınıflama şeklidir. Ancak belirli bir semptoma sebep olabilen hastalıkların sayısı arttıkça hem klinik pratikte teşhis amaçlı kullanımdaki hem de eğitim amacıyla kullanımdaki yararı giderek düşer.

Tablo 2 — Nörolojik Hastalıkları Sınıflandırmada Yaklaşımlar
Semptomatik-semiyolojik sınıflama
Sendromik sınıflama
Topoğrafik (tutulan bölge ya da işlev sistemine göre) sınıflama
Etyolojik Sınıflama
Mekanistik sınıflama
Patofizyolojik Sınıflama
Mikropatolojik ve moleküler sınıflamalar (kanalopatiler, mitokondropatiler, proteinopatiler)

Semiyolojik temelli sınıflamaları, "Parkinson sendromu" gibi "*sendromik temelde sınıflandırmalar*" takip etmişlerdir. Tek bir semptom yerine belirli bulgu ve belirtileri bir araya getiren, böylelikle hastaya ve eğitime yaklaşımda tek tek belirtilerden ziyade sık rastlanan konstellasyonları kullanarak yapılan bu sınıflamalar hala pratik olarak kullanılmaktadır. Tutulan fonksiyenel sistemleri ya da sinir sistemi yapılarını temel alan "*topoğrafik sınıflama*" ("Bazal gangliyonların hastalıkları", "Omurilik hastalıkları" gibi…), nörolojik düşünme sistematiği ve teşhis yaklaşımında topoğrafik tanı (ya da lokalizasyon) basamağının oynadığı geleneksel rol düşünüldüğünde pratikte oldukça yararlıdır.

"*Etyolojik sınıflamalar*" hem teşhis sürecinde olasılıkları gözden geçirirken bir düşünme sistematiği sağlamaları, hem de özellikle prognozun belirlenmesi ve yapılacak tedavilerin seçilmesi yönünden yararlıdırlar. "Nörodejeneratif hastalıklar" örneğinde olduğu gibi bazen etyolojik sınıflama ile "*mekanistik sınıflamalar*" iç içe geçer.

Hastalıkların oluşum mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla son yıllarda, daha mikro seviyede "*patofizyolojiye yönelik sınıflamalar*" yapılmaya başlanmış, bu bağlamda yeni yeni kavramlar tanımlanarak bazı hastalıkların sınıflandırmalarının temeli olarak kullanılmışlardır. Örneğin hücrelerarası ya da hücre içinde anormal proteinlerin birikmesiyle karakterize hastalıklar "proteinopatiler" olarak tanımlanmış, bazı hastalıklar beyinde biriken proteinlerin tipine göre sınıflandırılarak belli gruplarda toplanmışlardır. "Sinnukleopatiler", "tauopatiler", "TD-43 proteinopatiler" bu yaklaşıma örnekleri oluştururlar. Patofizyolojiye yönelik sınıflandırmaların diğer örneklerini ortak özellikleri mitokondri disfonksiyonu olan "mitokondropatiler", tek bir iyon kanalı tipindeki genetik bir bozukluğun oluşturduğu "kanalopatiler", ya da genetik bozukluğun mekanizmasını bir trinükelotidin çoklu tekrarının oluşturduğu "trinükleotid tekrar hastalıkları" oluşturur. Bu sınıflamalar sonucunda eskiden klinik özellikleri temelinde birlikte gruplanan hastalıkların bir kısmı ayrıştırılmaya başlanmış, buna karşın kanalopatilerde olduğu gibi fenotipleri büyük farklılıklar gösteren bazı hastalıklar aynı grupta toplanmışlarıdır. Başlangıçta makro patolojileri ve klinik özellikleri ile sınıflanan hastalıklar, böylelikle giderek mikroskopik, hücresel ve moleküler düzeyde tanımlanmaya ve sınıflandırılmaya başlamışlardır. Daha da yeni bir kavramı sinaps disfonksiyonunun patofizyolojik sürecin ilk basamağı olduğu varsayımından yola çıkarak tanımlanan "sinaptopatiler" oluşturur. Öte yandan hastalıklar değişik sınıflamalar kullanılarak farklı özellikleriyle, daha deskriptif olarak tanımlanabilirler. Örneğin Alzheimer hastalığı patofizyolojisi açısından bir sinaptopati, biriken proteinler açısından bir amyloidopati, topoğrafik- fonksiyonel bağlamdaki seçici hücre kaybından dolayı da bir nörodejeneratif hastalıktır.

Bu yeni sınıflamalar özellikle hastalıkların mekanizmalarını anlamak, ortak patofizyolojik mekanizmalarla oluşanlar için ortak teşhis ve tedavi yöntemleri geliştirmeye çalışmak açısından yararlıdırlar. Ancak bunların klinik pratikteki yararları etyolojik veya sendromik temelde oluşturulan klasik sınıflamalara kıyasla bazen daha sınırlı olabilir: örneğin bazı proteionopatiler belli bulgu ve belirtileri daha sık göstermelerine karşın bazen de klinik belirtilerden yola çıkarak hangi protein birikiminin tablodan sorumlu olduğunu öngörmek ve bir hastalığı sınıflamak güç olabilir.

Bu kitapta, temel nörolojik hastalıkların sınıflamasında tek bir sınıflama yerine değişik sınıflama sistemleri harmanlanarak pragmatik bir yaklaşımla kullanılmışlardır. Nöroloji eğitiminde ve klinik pratikte daha anlamlı ve yararlı olacağı düşünülen yaklaşıma göre bazen etyolojik sınıflama temel olarak alınmıştır. Buna örnek olarak "Merkez Sinir Sisteminin İnfeksiyonları"nın bir bölüm olarak birlikte ele alınmaları gösterilebilir. Diğer yandan "Hareket Bozuklukları" etyolojik olarak heterojen bir grup oluşturmalarına karşın, pratik kullanımdaki kolaylık ve terimin kullanımındaki yaygınlık göz önüne alınarak bir bölümde toplanmışlardır. Bu gruptaki hastalıklar alternatif olarak "nörodejeneratif hastalıklar", "bazal gangliyonaların vasküler tutulumları" gibi etyolojik temelde ele alınıp farklı bölümlerde gözden geçirilebilirlerdi. Bu ikinci yaklaşımın pratik anlamda daha az yararlı olacağı düşünülerek birincisi tercih edilmiştir. Benzer şekilde topoğrafik teşhisin klinik pratikte özellikle ön planda olduğu omurilik hastalıkları da tek bir bölümde incelenmişlerdir.

BÖLÜM 2
NÖROLOJİK HASTALIKLARIN ANA GRUPLARI

KAS VE NÖROMUSKÜLER KAVŞAK HASTALIKLARI

Dr. Piraye Oflazer, Dr. Feza Deymeer

KAS HASTALIKLARI

Dr. Piraya Oflazer

Hareketin son ortak yolu olan kasların hastalıkları miyopati adını alır. Kas hastalıklarının ortak özellikleri değişken ölçüde ve kombinasyonda ortaya çıkan kas güçsüzlüğü, kas atrofisi, kas ağrısı, kramplar gibi bulgu ve belirtilerdir. Sinir sistemine ait başka yapılar tutulmadıkça kas hastalıklarında duysal belirti görülmez.

Gerek edinsel, gerek kalıtımsal kökenli birçok değişik etyolojik faktör kas hastalığına yol açabilir ve kas hastalıkları, altta yatan bu etyopatolojik faktörler dikkate alınarak iki büyük gruba ayrılırlar. Edinsel kas hastalıkları, kalıtımsal kas hastalıkları (Tablo 1). Bu bölümde önce edinsel, daha sonra kalıtımsal kas hastalıklarının özellikleri, en sık görülenlerine vurgu yapılarak anlatılacaktır.

Tablo 1 — Miyopatilerin Sınıflaması

- **Edinsel miyopatiler**
  - İnflamatuvar kas hastalıkları
    - İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler
      - Polimiyozit
      - Dermatomiyozit
      - İnklüzyon cisimcikli miyozit
    - Diğer inflamatuvar miyopatiler
  - Edinsel metabolik ve endokrin miyopatiler
  - Toksik ve ilaca bağlı miyopatiler
  - Diğer.....
- **Kalıtımsal miyopatiler**
  - Kas distrofileri
    - Kavşak tipi kas distrofileri ("*Limb girdle muscular dystrophies*" (LGMD)
      - X'e bağlı resesif geçişli (xp21)
        - Distrofinopatiler
      - Otozomal dominant geçişli
        - LGMD 1A-G
      - Otozomal resesif geçişli
        - LGMD 2A-N
    - Özel kas zaafı dağılımı veya klinik özellik gösteren kas distrofileri
      - X'e bağlı resesif geçişli
        - Emery-Dreifuss kas distrofisi (Otozomal dominant ve resesif formları da var)
      - Otozomal dominant geçişli
        - Miyotonik distrofi (DM)
        - Fasyoskapulohumeral distrofi (FSHD)
        - Okülofaringeal kas distrofisi (OFMD)
        - Okülofaringodistal miyopati (OFDM)
      - Otozomal resesif geçişli
        - Konjenital kas distrofileri
      - Özgün distal miyopatiler
  - Non-distrofik miyopatiler
    - Konjenital miyopatiler
    - Herediter metabolik veya endokrin miyopatiler
      - Glikojen depo hastalıkları
      - Lipid depo hastalıkları
      - Mitokondriyal miyopatiler
    - İskelet kasının herediter iyon kanalı hastalıkları
      - Periyodik paraliziler
      - Non-distrofik miyotonik sendromlar
      - Malin hipertermi

Edinsel Miyopatiler

İnflamatuvar Miyopatiler

İdiyopatik İnflamatuvar Miyopatiler

Kas dokusunda inflamasyonla karakterize olan inflamatuvar miyopatiler diğer birçok miyopatinin tersine subakut seyirlidirler. Kas ve çevre dokularda inflamasyona yol açan nedenler çok çeşitlidir. İnfeksiyonlar, sistemik inflamatuvar hastalıklar, vaskülitler, bu nedenlerin bazılarıdır (Dalakas, 2007). Bu bölümde yalnızca idiyopatik inflamatuvar miyopatiler konusu derinlemesine işlenecektir.

Polimiyozit (PM), dermatomiyozit (DM) ve inklüzyon cisimciği miyoziti (İCM) bu grup içinde yer almaktadır (Mastaglia, 2008). Polimiyozit ve dermatomiyozitin ortak özellikleri subakut (haftalar veya aylar içinde gelişen) proksimal kas zaafı ve yüksek serum CK değeri ile seyretmeleridir. Dermatomiyozitte ek olarak deri bulguları da vardır. Bu benzerliğe rağmen iki miyopati patogenez açısından birbirinden tümüyle farklıdır. Her iki inflamatuvar miyopatide de miyozite özgü olan veya olmayan bazı antikorların düzeyi yüksek bulunur. Miyozite özgü antikorlar bazı hücre içi yapılara karşı oluşmuştur ve bazı klinik tablolarla birlikte görülmeleri sıktır. Anti-sentetazlar (anti-Jo1), anti-SRP ve anti-Mi2 en iyi bilinenleridir.

Polimiyozit

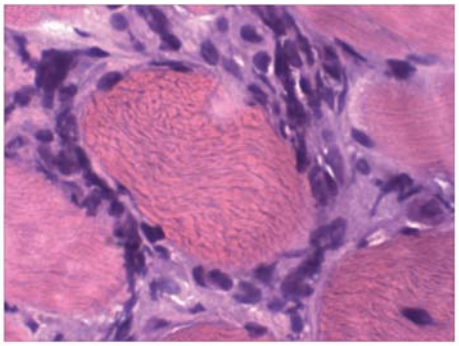
Her iki cinste ve genellikle 20 yaştan sonra her yaşta görülebilen ancak kadın predominansı olan (K:E, 2:1) poli-

miyozitin en sık görüldüğü yaş grubu 45-60 arasıdır. Kadın baskınlığı 15-44 yaş arası en belirgindir. Çocukluk çağında çok ender görülür.

Kas zaafı genellikle alt ekstremitelerin kök kaslarından başlar. Hasta haftalar veya aylar içinde ilerleyen merdiven çıkma, oturduğu yerden kalkma, giderek yürüme güçlüğünden yakınır. Omuz kavşağı kaslarının da zaafı eklendiğinde hasta kollarını kaldırmakta da zorlanmaya başlar. Tedavi edilmediğinde hastalığın varacağı nokta hastanın yatağa bağımlı hale gelmesi, kasların atrofiye uğramasıdır. Boyun ekstansör kaslarının zaafı da klinik tablonun önemli bir parçasıdır. Özofageal disfonksiyona bağlı yutma güçlüğü olabilir (özofagus 1/3 üst bölümü zaafı). Olguların %20-50'sinde kas ağrıları da mevcuttur. Tüm bulgular subakut yerleşebileceği gibi ender olarak akut yerleşen, yaygın kas nekrozu ile seyreden bir klinik tablo da sergileyebilir. Polimiyozitte malinite ile ilişki dermatomiyozitte olduğu kadar açık gösterilememiştir veya daha seyrektir (Engel, Franzini-Armstrong, 2004).

Serum CK değeri normalin 10-20 katına çıkabilir. Polimiyozitte zaaf olmaksızın CK yüksekliği görülmez ancak, belki hastalığın başlangıcında söz konusu olabilir. Elektromiyografide miyopatik motor ünit potansiyelleri yanısıra bol miktarda patolojik spontan aktivite görülür. Tanının kesinleştirilmesi kas biyopsisi ile olur. Kas biyopsisindeki tanı koydurucu tipik özellik, non-nekrotik kas lifleri çevresindeki lenfosit infiltrasyonudur. Endomizyumdaki bu inflamasyonun ana özelliği başlıca CD8(+) T lenfositlerinden oluşmasıdır. Çok daha geri planda CD4(+) T lenfositleri ve çok az B lenfositleri de bunlara eşlik edebilir. İnflamasyon giderek kas hücresini işgal eder ve lifin nekrozuna yol açar. Normalde kas hücrelerinde ekspresyonu olmayan MHC-1, polimiyozitte hemen tüm kas liflerinde eksprese olur. Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde polimiyozitteki inflamasyonun başlıca kas lifinin kendisine yönelmiş, sitotoksik T hücrelerine bağımlı bir hücresel immun yanıt olduğu görülmektedir.

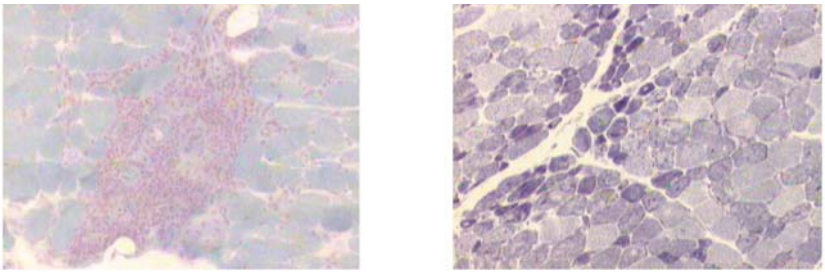
Hastalığın tedavisinde immunsupresyon yer alır ancak, tüm tedavi süreçlerine fizyoterapinin eşlik etmesi zorunludur. İmmünsupresyon amacıyla 1-1,5 mg/kg başlangıç dozunda prednizolon ilk seçimdir. Ağır olgularda tedaviye 1000 mg/gün metil prednizolon ile başlayıp sonra prednizolona geçmek daha yararlı olabilir. Yanıt almak için 2, bazen 3 ay beklemek gerekebilir. Hastalığa yanıt almadan ilaç dozunu azaltmamak gerekir. Düzelmeye klinik bulguların gerilemesi, ayrıca başlangıçtaki CK düzeyinin düşmesi ile karar verilir. Ancak sonraki izlemlerde CK değerini sürekli gözlemek ve tedaviyi buna göre yönlendirmek yanlıştır. Genel olarak önemli olan kas zaafının düzelmesidir. Klinik yanıtın başlamasından sonra tedavi dozu giderek ama yavaş olarak azaltılır ve bir idame dozuna inildiğinde bu düzey çok uzun süre (bazen yıllarca) korunur. Bu tedaviye yanıtsız olgularda ek olarak Azatioprin 2,5-3mg/gün veya Metotreksat 20 mg/hafta başlanabilir. Bazı durumlarda bu immunsupresif ilaçlara, kortikosteroidlerle eşzamanlı olarak da başlanabilir (Tournadre ve ark. 2010). Bu ilaçların eklenmesi, toksik etkilerin yakından izlenmesini gerektirir. IVIg kullanımı da polimiyozitte yararlı olabilir. Mikofenolat mofetil, FK506 göreceli olarak yeni tedavilerdendir.



Şekil 1 — Polimiyozitte non-nekrotik bir lif çevresinde inflamasyon (Hematoksilen Eozin).

Dermatomiyozit

Dermatomiyozit de her yaşta görülebilmesine rağmen iki yaş grubunda en sıktır: çocukluk çağı ve 40 yaş sonra-



Şekil 2 — Dermatomiyozitte perimizyal inflamasyon (*Solda:* Modifiye Gomori Trikrom) ve perifasiküler atrofi (*Sağda:* NADH-TR)

PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNİN HASTALIKLARI

Dr. A. Emre Öge

PERİFERİK SİNİR HASTALIKLARINDA TANI YÖNTEMLERİ

Dr. Kubilay Varlı, Dr. Sevim Erdem Özdamar

Santral sinir sisteminde oluşan nöronal uyarılar, motor ve otonomik efferent liflerle visseral ve somatik kaslara ve diğer visseral, endokrin organlara iletilirler. Periferik sistemin afferent lifleri ise gene bu son organlarda oluşan sinyalleri duyu lifleri ile merkezi sinir sistemine ulaştırırlar. Periferik sinir sistemi bu işlevlerini, akson çapları, miyelin kılıf kalınlıkları farklı olan veya miyelin kılıfı olmayan, değişik histo-anatomik yapıya sahip olan değişik yapılardaki lifleri aracılığıyla yapar. Bu nedenle periferik sinir sisteminde oluşan bozukluklar, afferent veya efferent sistemde oluşuna, bozulan sinir lifinin histo-anatomik yapısına, bozukluğun yerine ve şiddetine göre belirtiler ve bulgular verirler. Periferik sinir sistemini tutan hastalıkların her biri, yukarıda sözü edilen sinir lifi gruplarında değişik dağılım, ağırlık ve yerlerde bozulma yaparlar. Muayenenin hedefi bu bozuklukların dağılımının, yerinin ve ağırlığının bulunmasıdır. Ancak bu şekilde, bozukluğa yol açan sayısız nedenler arasından esas sorumlu olan neden bulunabilir.

Periferik sinir sisteminin muayenesinde kullanabileceğimiz araç ve yöntemler dört ana grupta toplanabilir: 1) Hastalık öyküsü, 2) Klinik muayene, 3) Elektrofizyolojik inceleme yöntemleri, 4) Diğer laboratuvar incelemeleri

Hastalık Öyküsü

Periferik sinir sisteminin hastalanması durumunda temel olarak motor sistemde kuvvetsizlik ve atrofi, duyu sistemlerinde uyuşma-karıncalanma-yanma-batma, derin tendon reflekslerinde azalma, otonomik sistemde ise terleme bozuklukları, kalp ritminde değişiklikler, midebarsak hareket bozuklukları ortaya çıkar. Hastalık öyküsünde öncelikle bu bozuklukların hangilerinin, nasıl bir sıra ile, nasıl bir dağılımda, hangi şiddette olduğu sorgulanmalıdır (Amato, 2002) (Tablo 1).

Polinöropatilerde genel olarak, ekstremitelerin distal kaslarından başlayıp, zaman içinde proksimallere yayılan kas kuvvetsizliği vardır. Bu kuvvetsizliğe kısa zamanda eşlik eden kas atrofileri de eklenebilir. Çok nadir durumlarda (porfiride olduğu gibi) proksimal kasların kuvvetsizliği ile başlayan nöropatiler de vardır (Harati, 2002). Kas kuvvetsizliği genelde simetrik olmakla birlikte, "mononöropati multipleks" türü nöropatilerde ve" tuzak nöropatileri"nde olduğu gibi asimetrik, dağınık kas kuvvetsizliği de olabilir. Bu nedenlerle öyküde, kuvvetsizliğin başlama yeri, ilerleme şekli ve dağılımı tarihsel sıraya özen gösterilerek sorgulanmalıdır.

Duyu bozuklukları da kuvvet kayıplarına eşlik edebilir veya kuvvet kusuru olmaksızın sadece duyu bozuklukları olabilir. Bu nedenle duyu bozukluğu olup olmadığı, varsa nerelerde olduğu, başlangıcı ve yayılımı gene zamansal sıraya göre sorgulanmalıdır. Duyu bozuklukları genel kurala uygun olarak polinöropatilerde, distallerden başlayıp proksimale doğru simetrik olarak ilerleme gösterir. Ancak gene "tuzak nöropatileri"nde ve "mononöropati multipleks"de duyu bozuklukları da asimetrik dağılım gösterirler.

Her iki tip bozukluğun da yayılım hızı esas hastalığın niteliği konusunda bilgi vereceği için yayılım hızı da sorgulanmalıdır. Örneğin herediter nöropatilerde yıllar alan çok yavaş bir ilerleme söz konusu iken, "Guillain-Barré sendromu"nda (GBS) günler içinde hızlı bir ilerleme söz konusudur. Toksik nöropatilerde ise, toksin türüne ve toksine maruz kalma şiddetine göre yavaş veya hızlı ilerleme olabilir. Kolayca tahmin edilebileceği gibi, "karpal tünel sendromu" (KTS) türünden tuzaklanmalarda nöropati gelişmesi bazen aylar alabileceği gibi, "cumartesi gecesi felci" denilen basıya bağlı tuzak nöropatilerinde ise saatler içinde nöropati oluşabilir.

Bir diğer anamnez unsuru kalp hızı değişiklikleri, terleme bozuklukları gibi otonomik bozuklukların olup olmadığı, tırnak bozuklukları, deride ülserleşmeler gibi trofik bozuklukların olup olmadığı konusunda yapılan sorgulamadır.

Soygeçmişte herediter polinöropatiler yönünden, anne-baba akrabalığı, aynı köyden olup olmadığı, ailede benzer hastalık olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Hastalık öyküsünde, sebebi aramaya yönelik sorgulama da yapılmalıdır. Herhangi bir tuzaklamayı telkin edebilecek uğraşlar (örneğin, KTS için bileği sürekli kullanmayı gerektiren uğraşlar, tuzaklanmaya yol açabilecek şekilde uyuyakalma vb.), ilaç kullanımı, toksik madde ile teması veya solumayı gerektiren uğraşlar, bilinen diğer hastalıklar, enfeksiyonlar sorgulanmalıdır.

Klinik Muayene

Hastalık öyküsünde hastalık ve yayılımı hakkında önemli ip uçları elde edilmiş olmalıdır. Buna rağmen ayrıntılı bir klinik muayene yapılması zorunludur. Klinik muayenede öncelikle, kraniyal sinir tutuluşu olup olmadığının anlaşılması için tüm kraniyal sinirler muayene edilmelidir. Özellikle GBS'nda fasial sinir tutulumu, göz hareketleri bozuklukları, yumuşak damak hareket bozuklukları, bazı herediter nöropatilerde sağırlık (Refsum) olabileceği akılda tutulmalıdır.

Motor sistem muayenesinde; bir veya birden fazla tek sinirin, belli bir veya birkaç spinal kökün, pleksusun veya pleksusun belli bir bölümünün veya tüm motor sinirlerin etkilenip etkilenmediğinin anlaşılmasına yönelik kuvvet muayenesi yapılmalıdır. Kaslarda atrofi olup olmadığı, varsa atrofinin dağılımına dikkat edilmeli, saç, cilt, tırnak değişiklikleri gibi trofik bozukluklar olup olmadığına bakılmalıdır. Motor sistem muayenesinde kuvvet kaybı olup olmadığı, varsa kuvvetsizliğin bir kasta, bir kas grubunda mı olduğu, belli bir sinir veya belli bir sinir kökünde olup olmadığı, alt veya üst ekstremite baskınlığı, distal veya proksimal hakimiyet olup olmadığı, asimetrik özellikler gösterip göstermediği anlaşılmalıdır. Tüm derin tendon reflekslerine bakılarak refleks kaybının olup olmadığı, varsa hangi reflekslerin kayıp olduğu anlaşılmalıdır. Duyu muayenesinde de yukarıdakine benzer şekilde, duyu kaybı olup olmadığı ve eğer varsa duyu kaybının, kök, pleksus, sinir dağılımına uyup uymadığı veya simetrik-asimetrik, proksimal-distal ağırlıklı olup olmadığı anlaşılmalı, hangi duyu modalitelerinin (dokunma, ağrı, ısı, vibrasyon, pozisyon) nerede bozulduğu anlaşılmalıdır. Demiyelinizasyonla giden polinöropatilerde refleks kaybının yaygın, kuvvetsizliğe göre kas atrofisinin daha az olduğu, motor belirti ve bulguların duyusal belirti ve bulgulara göre daha baskın olduğu hatırda tutulmalıdır. Oysa aksonal polinöropatiler klasik polinöropati belirti ve bulgularına daha çok uyan belirtiler verirler: duyu, motor ve refleks kayıpları daha distal yerleşimlidir, motor ve duyu bulgularının şiddeti birbirine daha yakındır ve kas atrofisi daha belirgin olur (Raynor, 1995).

Elektrofizyolojik İncelemeler

Tablo 1'in incelenmesinden hemen anlaşılacağı gibi, patolojik sürecin ne olduğunu hastalık öyküsü ve muayeneden tahmin etmek mümkün olsa bile, daha kesin bilgilere ulaşabilmek için bazı ek incelemelerin yapılması gereklidir. Yapılması gerekli ilk inceleme elektronöromiyografidir (ENMG/EMG). Elektronöromiyografi ile olası başka hastalıkların (miyopati, radikülopati vb.) dışlanması yanında, polinöropatinin varlığı gösterilebilir. Elektrofizyolojik inceleme ile tutulan liflerin tanımlanması (duyusal/motor), polinöropatinin şiddetinin anlaşılması, altta yatan patolojik sürecin tanımlanması (nöronopati, aksonal dejenerasyon, diffüz veya segmenter demiyelinizasyon) sağlandığı gibi (Oh, 1994), nöropatinin dağılımı (distal-simetrik, tuzak nöropatisi, mononöropati multipleks, proksimal nöropati) anlaşılabilir ve hastalığın seyri de takip edilebilir (Gooch, 2007).

Elektrofizyolojik incelemelerde motor ve duyusal sinir ileti çalışmaları ve kas elektromiyografisi en sık başvurulan inceleme yöntemleridir. Demiyelinizasyon ile seyreden polinöropatilerde sinir iletim hızlarında normalin alt sınırını %20'den fazla aşan yavaşlamalar, distal motor latansda uzama, F cevabı latansında uzama tespit edilen esas bozukluklardır. Motor sinirlerde iletim bloğu (distal uyarımda elde edilen kas cevabı genliğinin, aynı sinirin proksimal uyarımı ile elde edilen genliğe göre, basitçe %30-40'ı aşan düşme göstermesi durumu) bulunması fokal demiyelinizasyon varlığını gösterir. Aksonal tutuluşla seyreden polinöropatilerde ise esas bozukluk kas cevabı genliğindeki düşmedir. Sinir iletim hızlarında %20'yi aşmayan yavaşlamalar olabilir ancak, kas cevap genliğindeki düşmeler normalin alt sınırının %20'sini aşı-

Tablo 1 — Polinöropati Hastasının Değerlendirilmesi

Yakınmaların başlama ve ilerleme hızı nedir?
- Akut
- Subakut
- Kronik

Polinöropatinin paterni nedir?
- Distal-simetrik
- Proksimal
- Asimetrik (mononöropati multipleks)

Ağırlıklı semptom ve bulgular nelerdir?
- Motor
- Duyusal
- Otonom

Bulgular nerede hakim?
- Alt/ Üst ekstremitelerde
- Tek ekstremitede
- Tek sinirde
- Kranial sinirler tutulmuş mu?

Aile hikayesi var mı?

Ağrı var mı?

Bilinen sistemik hastalık var mı?

Patolojik süreç nedir?
- Aksonal
- Demiyelinizan
- Nöronopati

MOTOR NÖRON HASTALIKLARI

Dr. Filiz Koç

Motor sistem hastalıklarının terminolojisi ilk bakışta kafa karıştırıcı olabilir. Bunun sebebi kas harabiyetine yol açan ön boynuz hastalığı kavramının tarihsel gelişimidir. "Progresif müsküler atrofi" (PMA) 19. yüzyıl başlarında hekimler tarafından iyi bilinen bir klinik tablo olup hastalık 1849 yılında Duchenne tarafından tanımlanmıştır. PMA terimi ise ilk kez, bu sendromun bir kas hastalığı olduğuna inanan Aran tarafından 1850 yılında kullanılmıştır (Swash 2000). Anterior spinal köklerin inceliğini vurgulayan Cruveiljier (1843), bu gözlemi ile PMA'yi miyelopatik bir hastalık olarak değerlendiren Bell'i desteklemiştir. Lusy (1860) ve Lockhort Clarke (1860) birbirlerinden bağımsız olarak bu hastalıkta omurilik ön boynuz hücrelerinde dejenerasyon (atrofi) olduğunu bildirmişlerdir. Aynı yıl içerisinde Duchenne, PMA'nin Glosso-labio-laringeal formunu tanımlamıştır. Charchot ve Joffroy (1869), daha önceki veriler ışığında hastalığın klinik ve patolojik özelliklerini çalışmışlar, elde ettikleri bulgulara dayanarak Duchenne tarafından tanımlanan Glosso-labio-laringeal paralizinin bulber nükleusların atrofisi sonucu (Progresif Bulber Felç-PBF) geliştiğini göstermişlerdir. Charchot kortikospinal sistemin de bu olaylarda rol oynadığını vurgulayarak amiyotrofik lateral skleroz (ALS) terimini önermiştir. Spiller ise müsküler atrofi olmaksızın gelişen miyelopatik güçsüzlük ile karakterize "Primer lateral skleroz" 'u tanımlamıştır. Motor Nöron Hastalığı (MNH) terimi ise, aşağı ve yukarı motor nöronların tutulumu ile oluşan spektrumda PMA, ALS ve PBF sendromları arasındaki ilişkiye istinaden Brain tarafından literatüre tanıtılmıştır. Rowland tüm klinik tabloyu yansıtırken MNH teriminden faydalanmış fakat çoğul terimin de (Motor Nöron Hastalıkları) genel kullanımda kalmasının önemini vurgulamıştır.

MOTOR NÖRON HASTALIKLARININ SINIFLAMASI

Dr. İhsan Şengün

Motor Nöron Hastalıkları tutulan motor sistem elemanlarının yeri ve niteliğine göre sınıflandırılırlar. Yaygın olarak kabul gören bu sınıflama Tablo 1'de gösterilmiştir.

MNH'nın Etyopatogenezi

İdyopatik MNH'nın altında yatan primer patojenik süreç olasılıkla multifaktöriyeldir. Ancak başlatıcı mekanizma halen bilinmemektedir. Genetik faktörler, oksidatif stres, glutamat eksitotoksisitesi, protein agregasyonu, mitokondiri gibi hücre organelleri ile aksonal transport gibi kritik hücresel süreçlerin hasarı şeklinde çok sayıdaki mekanizma arasında kompleks bir etkileşim olduğu düşünülmektedir (Şekil 1). Son zamanlarda motor nöron hasarının patogenezinde özel moleküler sinyalleme yolaklarının disfonksiyonuna yol açabileceği düşünülen nöron dışı komşu hücreler üzerine ilgi yoğunlaşmıştır. Motor nöron ölümünün son aşamasında apoptosis benzeri kaspaz bağımlı programlı bir hücre ölüm mekanizmasının yer aldığının kanıtları artmaktadır. Motor nöron hastalıklarının fizyopatolojisinde suçlanan nedenler aşağıda sıralanmıştır:

1. Genetik faktörler
2. Oksidatif stres
3. Protein agregasyonu
4. Glutamat eksitotoksisitesi
5. Mitokondiriyal disfonksiyon
6. Bozulmuş aksonal transport
7. Enflamasyon-mikrogliaların etkisi
8. Sinyalleme yolaklarında bozulma
9. RNA işlemleme defektleri
10. Hücre organelleri arasındaki trafiğin bozulması
11. Nörotrofik faktörler şeklinde sıralanabilir

Oksidatif Stres: Familyal amiyotrofik lateral skleroz (fALS)'lu hastaların bir kısmında, hücre içi serbest radikallerin temizlenmesinde rol oynayan Cu/Zn süperoksid dismutaz (SOD1) enziminin geninde mutasyon saptanmasından sonra MNH patogenezinde oksidatif stresin rol oynayabileceği düşünülmüştür (Rosen ve ark. 1993). SOD enzim ailesi iyonize radyasyon ve oksidatif süreçler gibi çeşitli olaylar sonucu ortaya çıkan süperoksid (O-2) radikallerinin ortadan kaldırılmasında özelleşmiştir. Memelilerde üç farklı izoformu bulunmaktadır. Bunlardan Cu/ZnSOD (SOD1) sitoplazma, çekirdek, mikrozomlar ile

Tablo 1 — Motor Nöron Hastalıklarının Sınıflaması

I. NÖRONOPATİLER

A. Kalıtımsal nöronopatiler

I. Ailesel Amiyotrofik Lateral Skleroz

1. ALS 1: SOD1; 21q — AD
2. ALS 2: Alsin; 2q33 — AR
3. ALS 3: 18q21 — AD
4. ALS 4: Senataxin; 9q34 — AD
5. ALS 5: 15q15 — AR
6. ALS 6: 16q12 — AR
7. ALS 7: 20p13 — AD
8. ALS 8: VAPB; 20q13 — AD
9. ALS 9: Angiogenin; 14q11 — AD
10. ALS 10: TDP-43; 1p36 — AD
11. ALS 11: FIG4; 6q21 — AD
12. ALS 12: OPTN; 10p15 — AD
13. ALS: DAO; 12q24 — AD
14. ALS: VCP; 9p13 — AD
15. ALS-FTD 1: 9q21-q22 — AD
16. ALS-FTD 2: 9p21 — AD
17. ALS-FTD-3: CHMP2B; 2p11 — Sporadik
18. Bulbar ALS — AD
19. Dynactin: 2p13 — AD
20. ALS X: Xp11-12 — X'e bağlı
21. Diğer
    a. Nörofilament (ağır zincir): 22q12 — AD/Sporadik
    b. Peripherin: 12q12 — Sporadik
    c. Western-Pasific — Toksik/Çevresel/sporadik
        i. ALS-PD1
        ii. ALS-PD2
    d. Bulbar ALS
    e. Tip2 ALS

II. Spinal Muskuler Atrofi (SMA)

1. SMA1: Survival Motor Neuron (SMN) proteini ilişkili Spinal Muskuler Atrofi (SMA5q); 5q12.2-q13
    a. Artrogripozisle giden konjenital SMA
    b. Werdnig-Hoffmann (Tip I)
    c. Kugelberg-Welander (Tip II-III)
    d. Geç başlangıçlı SMA (Tip IV)
2. X'e bağlı SMA
    a. Bulbo-Spinal Muskuler Atrofi (BSMA; Kennedy Sendromu); Xq12
    b. Artrogripozisle giden infantil SMA; Xp11.3-q11.2
    c. X'e bağlı Distal SMA; Xq13.1-21
3. Proksimal SMA
    a. Kontraktürlü benign konjenital SMA; 12q23-24
    b. Jinekomastili Bulbo-SMA
    c. Bacakları tutan nonprogressif konjenital SMA; 12q23-24
    d. Herediter Motor Duysal Proksimal Nöropati (HMSN-P; CMT 2G); 3q13.1
    e. Yetişkin başlangıçlı: VAPB; 20q13
    f. Bacaklarda hakim: (SMALED): 14q32
    g. Skapuloperoneal sendromlar: 12q24 ve diğerleri
4. Distal SMA
    a. Distal Herediter Motor Nöropatiler (dHMN)
        i. dHMN 1; 7q34
        ii. dHMN 2A: HSPB8 (HSP22); 12q24
        iii. dHMN 2B: HSPB1 (HSP 27); 7q11
        iv. dHMN 2C: HSPB3 (HSPL27); 5q11;
        v. dHMN 5A: GARS; 7p14
        vi. dHMN 5B: BSCL2 (Seipin); 11q13
        vii. dHMN 6: Diyafragma Paralizili Distal İnfantil SMA (SMARD1): IGHMBP2; 11q13
        viii. dHMN 7A (Kord Vokal): 2q14
        ix. dHMN 7B (Kord Vokal): Dinactin; 2p13
        x. dHMN (DSMA2)Jerash tipi (HMNJ): 9p21.1-p12
        xi. dHMN: 11p
        xii. dHMN: 16p
        xiii. Herediter Distal Ulnar-Median Muskuler Atrofi
    b. Çocukluk başlangıçlı distal SMA: PLEKHG5; 1p36
5. Diğer SMA
    a. Spinal Muskuler Atrofi 2 (SMA2): SMN protein ilişkisiz
    b. Konjenital kemik kırıklarıyla giden SMA: Letal konjenital kontraktür sendromu (LCCS): GLE1: 9q34
    c. Pontoserebellar Hipoplazili SMA (PCH1): VRK1; 14q32
    d. Mitokondriyal SMA
        i. SCO2: 22q13
        ii. TK2: 16q22
    e. Skapuloperoneal Sendromlar: TRPV4; 12q24.1

III. Spastik parapleji (SPG): AR, AD ve X'e bağlı olabilen toplam 56 tip

IV. Brown-Vialetto-van Laere

V. Fazio-Londe

VI. Madras tipi Motor Nöron Hastalığı

VII. Worster-Drought Sendromu (Konjenital suprabulbar paralizi)

VIII. Kortikal Suprabulbar Paralizi (Foix-Chavany-Marie)

IX. Heksosaminidaz A eksikliği (Tay Sachs)

X. Poliglukosan Cisim Hastalığı; GBE1

XI. Katarakt ve iskelet anormallikleri ile giden motor nöronopati

XII. Dizinhibisyon-Demans-Parkinsonizm-Amiyotrofi Kompleksi (DDPAC)

XIII. Demans ve oftalmopleji ile giden motor nöron hastalığı

XIV. Akalazya-Addisonizm-Alakrimi (AAA) Sendromu (Allgrove)

B. İdiopatik (sporadik) nöronopatiler

I. Sporadik (klasik) Amiyotrofik Lateral Skleroz

II. Progressif Bulber Felç

III. Progressif Spinal Muskuler Atrofi

IV. Primer Lateral Skleroz

V. Distal Sporadik Fokal Spinal Muskuler Atrofi (Monomelik Amiyotrofi / Hirayama Sendromu)

VI. Benign alt ekstremite amiyotrofisi

VII. Atipik juvenil başlangıçlı MNH (sporadik Madras formu)

C. Edinsel nöronopatiler

I. Enfeksiyöz

1. HTLV-1 ilişkili myelopati (HAM)
2. HIV ilişkili MNH sendromu
3. Lyme
4. Akut polyomyelit
5. Creutzfeld-Jacob Hastalığı

II. Toksik

1. Kurşun
2. Bakır
3. Latirizm
4. Konzo

devam ediyor

OMURİLİK HASTALIKLARI

Dr. Suat Topaktaş

Omurilik hastalıklarının klinik görünümleri çok çeşitlidir. Bu nedenle konunun ilk bölümleri omurilik anatomisi, genel özellikler, genel yaklaşımlar, omurilik sendromları gibi semiyolojik konulara ayrılmıştır. Omurilik hastalıkları bölümünde ise omuriliğin çeşitli hastalıklarının yanı sıra travma ve gelişimsel bozukluklar dahil cerrahi hastalıkları da geniş olarak ele alınmıştır.

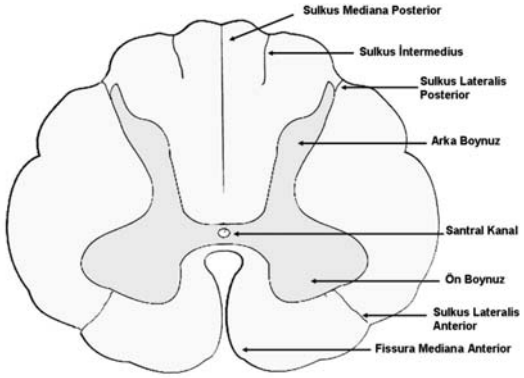
OMURİLİK ANATOMİSİ

Dr. Hatice Balaban

Omurilik, medulla oblangatanın devamı olarak atlas kemiğinin üst kenarı hizasından başlar; 12.torakal ile ikinci lomber vertebra seviyeleri arasında sonlanır. Embriyonel dönemin başlangıcında vertebra gelişimi ile omurilik gelişimi eş zamanlı iken embriyonel gelişimin geç dönemlerinde kemik gelişimin ön planda olması sonucu omurilik daha üst seviyelerde sonlanmaktadır. Omurilik gelişimi nöral tabaka aşamasında başlar ve nöral tübün ön ve arka kutuplarında organize olarak devam eder (Barson, 1970; Kintner, 2002). Ortalama uzunluğu kadınlarda 2-3 cm daha kısa olmak üzere 45 cm ve ağırlığı 30 gramdır. Omuriliğin sonlanma bölgesine konus medullaris adı verilir. Konus medullarisin ucu sıkı bağ dokusu ile devam eder ve filum terminale adını alır, distale doğru uzanarak koksiks kemiğine yapışır. Kauda ekuina konus medullaristen kaynaklanan lomber ve sakral sinir köklerinin bir araya gelmesiyle oluşur. Omurilik seyri boyunca ilki servikalde, ikincisi alt torakal bölgede olmak üzere iki yerde genişleme gösterir. Bu genişlemeler üst ve alt ekstremitelere gidecek spinal sinirlerin kaynaklandığı bölgelere karşılık gelmektedir (Grossman ve Yousem, 2003; Gray ve ark. 2005).

Omurilik vertebraların cisimleri ile arkuslarının oluşturduğu veretebral kanal içerisinde yer alır. Ana hatlarıyla bir vertebra; silindire benzer gövde, arkuslar, transvers ve spinöz yapılardan oluşur. Yedi servikal, 12 torakal, beş lomber, beş sakral ve dört koksigeal olmak üzere 33 vertebra bulunmaktadır Sakral ve koksigeal vertebralarda dorsal eklemler kaynaşmıştır (Odar, 1986).

Transvers kesit alınarak incelendiğinde; omurilik içerisinde, ortada kelebek şeklinde gri madde ve çevresinde beyaz madde yer alır. Gri madde önde daha kalın ve kısa (ön boynuz), arkada uzun ve ince (arka boynuz) şekildedir. Her iki tarafta ön ve arka boynuzları birleştiren gri cevher kitlesine pars intermedia denir. Gri madde ortasında merkezi kanal yer alır. Merkezi kanalın şekil ve büyüklüğü kanal boyunca bir miktar değişkenlik gösterir. Gri maddenin etrafını saran beyaz madde oluk ve çizgilerle bölümlere ayrılmıştır. Her iki ön boynuz arasında yer alan kısma funikulus anterior (ön kordon) denir. Funikulus anterior önde derin bir yarık ile sağa ve sola ayrılır. Funikulus anterioru iki kısma ayıran bu bu yarığa fissura mediana anterior denir. Yaklaşık üç milimetre derinliğinde olan ön fissur, lomber bölgeye doğru inildiğinde derinliği artar. Bu bölümde pia mater çift katlıdır ve tabanı komissura albayı (beyaz bağlantı) oluşturur (Odar, 1986; Gray ve ark. 2005). Arkada iki arka boynuz arasında kalan beyaz madde kısmına funikulus posterior (arka kordon) denir ve bu beyaz madde kısmı ince bir oluk ile ikiye ayrılır. Funikulus posterioru ayıran bu oluk sulkus mediana posterior olarak adlandırılmıştır. Her bir funikulus posterior servikal ve üst torakal bölgede posterior intermedial sulkus denen ince bir sulkus ile tekrar iki kısma ayrılır. Bu kısımların içte olanına fasikululus grasilis (Goll), dışta olanına ise fasikulus küneatus (Burdach) denir. Ön ve arka boynuzlar arasında kalan beyaz madde kısmına funikulus lateralis, bu kısmın ön boynuzundan ön köklerin çıktığı yerde yer alan ince çizgiye ise sulkus lateralis anterior adı verilir. Arka köklerin giriş yerinde yer alana ise sulkus lateralis posterior denir (Şekil 1) (Odar, 1986; Gray ve ark. 2005). Funikulus anterior ve lateralis kısımlarının fonksiyonlarının benzer olması nedeni ile bu ak madde kısımları sıklıkla birlikte anılmış ve bu nedenle birleştirilerek funikulus anterolateralis ismi verilmiştir (Ersoy ve Kalkan, 1996).



Şekil 1 — Transvers kesitte ön ve arka boynuzlar, omuriliğin fissür ve sulkusları.

Gri Maddenin İnce Yapısı

Gri madde, nöronlar, uzantıları ve nöronların arasını dolduran glia hücrelerinden oluşmuştur, çevresini ise beyaz madde sarar (Weiss ve ark. 1996). Gri maddenin önde yerleşim gösterenine ön (ventral) boynuz, omurilik dorsalinde yerleşim gösterenine arka (dorsal) boynuz denir (Şekil 1). Ön boynuzda yer alan motor nöron hücreleri tüm omurilik boyunca yerleşim gösterir ve gruplar halinde toplanarak motor nöron çekirdeklerini oluşturur. Gövde ve ekstremite kaslarına gidecek nöronların çekirdekleri belirli bir düzende yerleşmişlerdir. Özellikle dış ve ön kısmında bulunurlar ve gövde kaslarına gidecek olanlar içte, ekstremite kaslarına gidecek olan nöronların nükleusları ise dış kısımda bulunurlar. Arka boynuz omurilik arka kısmındadır; arkaya ve hafif dışa, posterolateral sulkusa doğru uzanım gösterir. Bu kısımda Lissauer traktı denilen ince bir beyaz madde katmanı ile çevrilidir. Ön boynuzla komşuluğu olan kısmına taban (base), devamına baş (head) ve posterolateral sulkusa uzanan kısmına ise tepe (apex) adı verilir. Arka boynuz apex kısmı substantia gelatinosa posterior (Rolando) denen, diğer kısımlara göre daha şeffaf olan bir yapı gösterir, bu bölge nöroglia hücreleri ve sinir hücreleri içerir.

Ön ve arka boynuzları birleştiren gri cevher kitlesi olan pars intermedianın iç kısmında parasempatik sinir sisteminin spinal preganglinik nöronları bulunmaktadır (kolumna intermedia medialis). Bu nöronlar pars intermediada bütün omurilik boyunca yerleşim gösterir Dış kısımda ise sempatik sinir sisteminin başlangıç preganglionik nöronları yer alır. Sempatik preganglionik nöronlar servikal ve üst torakal bölgelerde yer alır (Odar, 1986). Bu bölümde yer alan hücrelerin dopaminerjik nöronlar da içerdiği gösterilmiştir (Lindvall ve ark. 1983).

Ön ve arka boynuzlar arasında yer alan gri madde lateral funikulusa doğru bir takım uzantılar göstererek bir tür ağ ("network") yapısını oluştururlar. Bu uzantılara formasyo retikularis adı verilmiştir.

Gri maddenin ortasında kalan merkezi kanalın ön kısmındaki gri madde kısmına anterior gri komissur, arkasında kalan gri madde kısmına ise posterior gri komissur adı verilir. Merkezi kanal yukarıda medulla oblongataya doğru uzanır ve beyinde dördüncü ventriküle açılır. Aşağıda ise konus medullarisin alt kısmında hafif, genel bir genişleme gösterir ki buna terminal ventrikül adı verilir. Omurilik seyri boyunca merkezi kanal servikal ve torakal bölgede bir miktar önde, lomber bölgede orta hatta, konus medullariste ise arka kısma yakın yerleşim gösterir (Grossman ve Yousem, 2003).

Gri madde çeşitli sinir hücreleri ve glia hücrelerini içerir. Hücreler çok kutuplu olup şekil ve büyüklükleri ise değişkendir. Ön ve arka boynuz hücreleri birbirinden farklılık gösterirler. Ön boynuz hücreleri daha büyüktür, servikal ve lomber bölgede sayıları daha fazladır. Ön boynuz motor nöronları ön kökü oluşturarak innerve edeceği kaslara giderler. Bir kısım hücreler ak maddeye geçerek yukarı ve aşağı segmentlerde ilerler ve tekrar gri maddeye geçerler. Bu hücrelere asosiasyon hücreleri ya da intersegmental hücreler denir. Bir grup ön boynuz hücresi ise anterior kommissur yolu ile karşı taraf ön boynuz bölgesine geçerler ki, bu hücrelere çaprazlaşan (kommmissural) lifler denir. Arka boynuz substansia jelatinosa da tip II Golgi hücreleri vardır. Bu hücrelerin aksonları kısadır ve gri maddeye sınırlıdırlar. Bu hücreler çok sayıda lif verir ve gruplar halinde yerleşim göstermeye meyillidirler (Wall ve Werman, 1976). Ön ve arka boynuz hücreleri arasındaki en önemli farklılık fonksiyonel düzeydedir. Ayrıca periferik travma sonrası retrograd aksonal hasarlanma yanıtlarında da ön ve arka boynuz hücreleri arasında farklılıklar bulunduğu, periferik sinir kesisi sonrasında ön boynuz motor nöron hücrelerinin kro-

KAN-BEYİN BARİYERİ VE NÖROLOJİK HASTALARDA TUTULUMU

Dr. Mehmet Kaya

Kan-beyin bariyeri (KBB) kavramı bir asır önce ortaya atılmış ve 1960'lı yıllarda elektron mikroskobun biyolojide kullanıma girmesiyle KBB'nin ultrastrüktürel yapısı iyice belirlenmiştir. Beyin dokusu normal işlevini gerçekleştirmek için sağlam bir KBB ve kan-beyin omurilik sıvısı bariyerine (KBOSB) ihtiyaç duyar. Beyin kapiller endotel hücreleri tarafından oluşturulan KBB, kan ile beyin dokusu arasındaki madde alış verişini düzenleyen dinamik bir yapıdır. KBB anatomik olarak başlıca perisit, astrosit ve nöronlar tarafından desteklenir. KBB'deki sıkı bağlantı ("*Tight Junction*"-TJ) yapılarının varlığı, normal koşullarda paraselüler yolun çalışmasını oldukça kısıtlar. Bu kısıtlamaya rağmen, beynin ihtiyaç duyduğu veya uzaklaştırmaya çalıştığı birçok madde kapiller endotel hücrelerinin luminal ve abluminal yüzeyinde yerleşik taşıyıcı proteinler tarafından transsitozise uğratılır. Normal koşullarda, nöronların uygun bir homeostatik ortamda çalışmasını sağlayan KBB, birçok patolojik koşulda fonksiyonunu yerine getirmede yetersiz kalabilir ve böylece beyinde ortaya çıkan herhangi bir patolojik durum giderek kötüleşebilir. Beyin parankiminden kaynaklanan bir hastalığın tedavisinde etkili olduğu düşünülen bir ilaç kullanılacağı zaman KBB'nin tüm özelliklerinin dikkate alınması da büyük bir önem arz eder. Bu bölümde KBB'nin anatomik yapısı, işleyişi ve bazı hastalıklarda ortaya çıkan değişiklikler ele alınacaktır.

Kan-Beyin Bariyerinin Özellik ve Fonksiyonları

Beyin dokusu başlıca KBB ve KBOSB olmak üzere iki bariyer sistemine sahiptir. Ancak, KBB yüzey alanının KBOSB yüzey alanından 5000 kat daha fazla olması, maddelerin beyin parankimine veya kana ulaştırılmasında KBB'nin KBOSB ile kıyaslanamayacak kadar önemli olduğunu göstermektedir (Pardridge 2006; Lichota ve ark. 2010). KBB, belli maddelerin beyin dokusuna geçişini kesinlikle sınırlayan bir yapı olarak tanımlanmış ve nöronal homeostazisi korumak için sıkı bir şekilde çalıştığı ortaya konulmuştur. Buna karşılık, beyin damar endotel hücrelerinin bariyer özelliğini yitirmesi sonucu, kanda bulunan ve normal koşullarda beyin dokusuna geçemeyen birçok amino asit, hormon, iyon ve makromoleküller beyin dokusuna geçer ve nöronal homeostazisin bozulmasına neden olur. Dolayısıyla beyin dokusu ancak iyi gelişmiş bir KBB sayesinde kanda bulunan ve yukarıda bahsedilen birçok maddenin miktar dalgalanmalarından etkilenmez.

KBB, beyin dokusunu periferik etkilere karşı korumak ve optimal nöronal çevre sağlamak için fiziki ve metabolik düzeyde özel yapı ve fonksiyonlara sahiptir (Abbott ve ark. 2010). Böylece, dolaşımdaki birçok maddenin kapiller yataktan beyin parakimine veya beyin parankiminden kapiller damar lümenine geçişi, beyin kapiller endotel hücrelerinin sahip olduğu fiziki ve enzimatik (metabolik) bariyerler tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. KBB'nin sahip olduğu bu bariyer özelliğindeki yapıların fonksiyonları ile nöronal homeostazis korunmaya çalışılır. Beyin kapiller endotel hücrelerinde bariyer özelliği ve fonksiyonu gösteren başlıca yapılar; TJ'lerın varlığı ile oluşturulan fiziki bariyer, endotel hücre sitoplazmasında bulunan parçalayıcı enzimler ile sağlanan enzimatik bariyer ve beyinden kana ve/veya kandan beyine maddeleri aktaran taşıyıcı proteinler olarak sıralanabilir.

KBB sahip olduğu taşıma mekanizmaları aracılığı ile besin maddeleri, elektrolit ve nörotoksinlerin geçişini iki yönlü olarak kontrol ederek nöronal yaşam için mutlak gerekli olan ortamı hazırlar. Aynı zamanda, beyin dokusunu yemek sonrası, egzersiz sırasında veya patolojik koşullarda ortaya çıkan kan biyokimyasındaki ani değişmelere karşı korur. Örneğin, besin alımı sonrası başta glutamat olmak üzere eksitatör nörotransmitter düzeyinin arttığı, ancak KBB sayesinde bu artışın beyine yansımadığı bilinmektedir. KBB oldukça stabil bir yapı gibi görünmesine rağmen, ortaya çıkan değişikliklere karşı oldukça hızlı bir adaptasyon yeteneğine sahiptir. KBB, bu adaptasyon yeteneğini sahip olduğu yapısal ve fonksiyonel özelliklerinden alır. Bu bilgilere ilaveten, son yıllarda, bir nörovasküler ünite tanımı ortaya atılmış ve bu ünitenin yapı bileşenlerinin başlıca endotel hücresi, ekstrasellüler matriks, bazal lamina, perisit, damar düz kası, mikroglia, perivasküler makrofaj, astrosit ve nörondan oluştuğu ileri sürülmüştür (Hawkins ve Davis 2005).

Bu hücreler arasındaki temas ve karşılıklı etkileşimin beyin gelişimi ve sinaptik aktiviteyi düzenlediği ve aynı zamanda KBB'nin geçirgenlik özelliklerini etkilediği gösterilmiştir (Banerjee ve Bhat 2007; Guo ve Lo 2009). Nörovasküler ünitenin özellikle KBB bölümü, nöronal fonksiyonlar için stabil bir çevre sağlarken, sahip olduğu iyon kanalları ve taşıyıcılar sayesinde sinaptik sinyal fonksiyonlarını da optimum seviyeye taşır.

KBB'yi oluşturan endotel hücrelerinin beyindeki total hacmi, total beyin hacminin %0,1'ni oluşturur. Beyin kapiller ağında yaklaşık 100 milyar kapiller, toplamda 650 km uzunluk ve 20 m^2 total kapiller yüzey alanı mevcuttur. Herbir kapillerin ortalama lümen çapı 4-10 mikron ve bir nörona uzaklığı yaklaşık 8-10 nm kadardır (Schlageter ve ark. 1999). Çapları 5 ila 100 mikron arasında değişen beyindeki mikrodamarların yaklaşık %95'i KBB özelliğindedir. Aynı zamanda, hemen hemen her nöronun bir kapiller damara sahip olduğu tahmin edilir (Pardridge 2003).

Kan-Beyin Bariyerinin Gelişimi ve Olgunlaşması

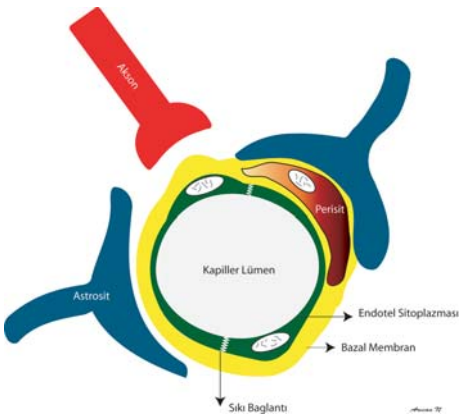
Bariyer özelliklerine sahip beyin kapiller endotel hücreleri beynin normal gelişimine katkıda bulunur. Kemirgenlerde beyin doku gelişimi sırasında kan damarları görülmeye başlarken, bunların bariyer özelliklerine sahip olmadıkları bilinmektedir. Sıçanda, KBB bütünlüğünün yapısal olarak fötal hayatın 16. gününde tamamlandığı, fonksiyonel olarak geçirgenliği sıkı bir şekilde kontrol etme görevini tam olarak yerine getirebilmesinin ise ancak post-natal 24. günde gerçekleştiği bilinmektedir (Schulze ve Firth 1992; Stewart ve Hayakawa 1994). Farede embriyonal gelişim sürecinde KBB'nin embriyonik 9. günde mezoderm kaynaklı anjioblastlar tarafından oluşturulduğu, beyin dokusundaki anjiyogenezin 11. günde başladığı ve erken post-natal periyoda kadar devam ettiği bildirilmiştir (Engelhardt 2003).

Beyin Mikrodamarlarının Bariyer Özellikleri

Beyin mikrodamar endotel hücrelerinde bulunan başlıca spesifik bariyer belirteçleri; endotel bariyer antijeni (EBA), glikoz taşıyıcı (Glut)-1 ve gamma-glutamil transpeptidaz'dır (gGTP). Aynı zamanda, endotel hücrelerinin TJ yapılarında bulunan okludin ve klaudin gibi proteinler de bariyer belirteçleri olarak kabul edilir. Bu belirteçlerin dışında, Na^+-K^+-ATPaz ve sodyum bağımlı nötral amino asit taşıyıcı proteinlerin de endotel hücresinin abluminal tarafına yerleşik olduğu bilinmektedir. Fonksiyonel olarak KBB özelliklerinde herhangi bir değişikliğin olup olmadığı çeşitli metodolojik yaklaşımlarla uygulanan birçok işaretleyici maddenin ("tracer") takibi sonucunda tespit edilebilir. Normal koşullarda uygulanan bir işaretleyicinin bariyer özelliğine sahip olan beyin kapiller endotel hücre zarını aşarak beyin dokusuna geçişi mümkün değildir. Ancak, beyin kapiller endotel hücreleri bariyer özelliklerini kaybettiği zaman, farklı moleküler ağırlığa sahip olan işaretleyicilerin beyin dokusuna geçişi söz konusudur. KBB çalışmalarında kullanılan başlıca işaretleyiciler aşağıdaki gibidir: C^{14}-alfa aminoizobutirik asit (MW 103), iyonik lantanum (MW 138.9), sodyum fluoresan (MW 376), C^{14}-metotraksat (MW 455), mikroperosidaz (MW 1900), C^{14}-inulin (MW 5000), horseradish peroksidaz (MW 40000) floresan izotiyosinat-dekstran (MW 62000), floresan izotiyosinat-albumin (MW 67000), iyod^{125}-işaretli serum albumin (MW 67000), C^{14}-işaretli dekstran (MW 70000).

Kan-Beyin Bariyerinin Morfolojisi

Olgun bir KBB, kendi faaliyetini düzenleyen en az dört farklı hücre tipinden oluşmaktadır. Bu hücre tipleri; bir bazal membran içine gömülü ve oldukça özelleşmiş endotel hücreleri, sayıca fazla miktarda perisit, endotel hücrelerinin abluminal tarafını kuşatan astrosit ve nöronlardan meydana gelmektedir (Correale ve Villa 2009; Şekil 1). Endotel hücresi ile perisit, kan ile beyin arasında bir ara yüz oluşturur. Perisit ve astrositlerce kuşatılan beyin kapiller endotel hücreleri, bu hücrelerden morfolojik ve fonksiyonel anlamda destek alır. Bir veya birden fazla endotel hücre TJ'lerinin birbirine temas etmesi ile kapiller lümen kuşatılır ve endotel hücreleri birbirleriyle sıkı bir şekilde temasa geçer. Perivasküler astrosit ayakları endotel hücre bazal membranına kadar uzanır. Bariyer tip endotel hücreleri, komşu perisit ve astrositlerce



Şekil 1 — Kan-beyin bariyer yapısını oluşturan beyin kapiller endotel hücreleri ve bu yapıya destek veren perisit, astrosit ve nöron.

HİDROSEFALİ, BEYİN ÖDEMİ VE KAFAİÇİ BASINÇ DEĞİŞİKLİKLERİ SENDROMLARI

Dr. Talat Kırış

HİDROSEFALİ

Dr. Altay Sencer, Dr. Talat Kırış

Yunanca "su dolu kafa" anlamına gelen hidrosefali nöroşirürji pratiğinde sık görülen bir rahatsızlıktır. Basitçe hidrosefalinin, beyin omurilik sıvısı (BOS) fizyolojisindeki bir problem sonucu ortaya çıktığı söylenebilir. Koroid pleksuslardan BOS salgısı ion pompaları ve enzim sistemlerinin yardımıyla gerçekleşen aktif bir işlemdir ve erişkinlerde saatte 20ml'lik oldukça sabit bir üretim hızı vardır. Sekresyonun aksine BOS emilimi tamamen pasif bir işlemle, subaraknoid aralıkla, kranyal büyük venöz sinüsler arasındaki basınç farkına bağlı olarak gerçekleşir (Wikkelsø ve ark. 1986; Bateman, 2008; Hamilton, 2009).

Hidrosefalilerin, emilim bozukluğuna bağlı (kommünikan) ve tıkayıcı (nonkommünikan) olarak ayrılması, Walter Dandy'nin geliştirdiği pnömoensefalografi döneminde kullanılmaya başlanmış eski bir sınıflandırma olması nedeniyle eleştirilse de, tanım kolaylığı ve tedavi seçimi için yönlendirici (şant ya da endoskopik üçüncü ventrikülostomi) olması nedeniyle bugün de oldukça yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir. Ayrıca edinsel – konjenital, intraventriküler – ekstraventriküler, basit – karmaşık hidrosefali gibi sınıflandırmalar da önerilmiş ama yaygın kullanıma girmemiştir (Rekate, 2009; Bradley, 2001; Oi, 2010).

Hidrosefali, primer bir hastalık olarak ortaya çıkabileceği gibi intrakranyal kanama, beyin tümörü veya menenjit gibi hastalıklar sonrasında da görülebilir (Bergsneider ve ark. 2008). Bu bölümde, kitabın amacına uygun olarak, başlıca erişkin yaşta görülen hidrosefalilerden bahsedilecek, çocukluk çağı hidrosefalilerine bölümün sonunda kısaca değinilecektir.

Erişkinlerde görülen hidrosefaliye de, çocuklarda olduğu gibi, farklı nedenler yol açabilir. Anevrizmal subaraknoidal ya da intraventriküler kanama, intraparenkimal kanamalar, emilim bozukluğuna bağlı olarak kommünikan tipte hidrosefaliye neden olabilir. Yine menenjit (bakteryel veya ülkemizde öncelikle akla gelmesi gereken tüberküloza bağlı) sebep olduğu iltihabi yanıta ve büyük olasılıkla subaraknoid aralıkta ve araknoid villilerde skar doku oluşumuna bağlı olarak emilim bozukluğuna ve hidrosefaliye neden olabilir. Genellikle bu tip hidrosefalilerde dördüncü ventrikül de genişlemiştir. Tektal tümörler veya konjenital akuadukt stenozu, daha çok çocuklarda görülmesine rağmen, erişkin yaşta semptom veren, tıkayıcı tipte triventriküler hidrosefaliye yol açabilirler. Yine intraventriküler kitleler (tümör, kist) veya ventriküllerde itilmeye neden olan her türlü lezyon hidrosefaliye sebep olabilir (Bergsneider ve ark. 2008; Rekate, 2009).

Normal Basınçlı Hidrosefali

1965'te Solomon Hakim ve arkadaşları tarafından ortaya atıldığından beri bu terim, psikomotor yavaşlama ile ilerleyici kognitif kayıplar, yürüme apraksisi ve dengesizlik ile üriner inkontinansın eşlik ettiği, genellikle lomber ponksiyon açılış basıncının normal olduğu bir kommünikan hidrosefali tablosunu tanımlamak için kullanılmıştır (Adams ve ark. 1965; Hakim ve Adams, 1965). Bu üç ana bulgudan, kognitif işlev bozukluklarının, dikkat ve kısa süreli hafıza kaybı şeklinde ortaya çıkması, tablonun diğer demanslarla karışmasına neden olmaktadır. Normal basınçlı hidrosefali (NBH) araknoidde enflamatuar reaksiyona neden olan subaraknoid kanama, kafa travması ya da menenjit gibi hastalıklardan sonra ortaya çıkabileceği gibi hastaların yaklaşık yarısında kendiliğinden ortaya çıkar ve bu durum genellikle idiopatik NBH (iNBH) veya primer NBH olarak adlandırılır. iNBH'da BOS açılış basıncının daha normal düzeylerde olması beklenir, hastalar ileri yaş grubundadır (Bergsneider ve ark. 2008; Hamilton, 2009).

Kuzey Avrupa istatikleri, olası iNBH hastalığının insidansının 100.000'de 5.5, prevalansının ise 100.000'de 21.9 olduğunu, prevalansın 50-60 yaş arasında 100.000'de 3.3'ten, 60-69 yaş arasında 49.3'e, 70-79 yaş arasında ise 181.7'ye çıktığını göstermektedir (Brean ve Eide 2008; Marmarou, Young ve Aygok, 2007).

Tanımlanmasından beri geçen 40 yıldan uzun sürede yapılan tüm araştırmalara rağmen, iNBH'nın patofizyolojisi halen tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Araknoid granülasyonlardan BOS emiliminin bozulması ya da subaraknoid aralıkta BOS akışının bozulması, ven-

triküllerin genişlemesindeki en önemli etken olarak görülmüştür. Eşlik eden bulgular da, periventriküler dokudaki perfüzyon bozukluğu ve iskemiye, periventriküler ak maddenin gerilmesine, ventrikül içi ile parenkim arasındaki basınç farkına, asemptomatik fibrozan menenjite ya da kortikal ekstrasellüler boşluğun, BOS'un subaraknoid boşluğa geçmesi için yetersiz kalmasına bağlanmıştır. Ayrıca ventriküllerdeki genişlemenin, BOS'taki emilim bozukluğuna değil de, periventriküler küçük damar hastalığının neden olduğu ensefalomalaziye bağlı olduğunu ileri sürenler de vardır. Bu hipotez, genellikle, iNBH ile hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve diabet gibi rahatsızlıklar arasındaki ilişkiye dayandırılmaktadır. Yine, son yıllarda, iNBH'lı hastalarda superior sagittal sinüste gösterilmiş olan venöz kompliyans kaybının, hem BOS pulsasyonlarını (ve buna bağlı olarak akuaduktan BOS geçişini), hem de araknoid granülasyonlardan BOS emilimini bozduğuna dair yayınlar vardır (Bateman, 2008; Schwalb ve Kurlan, 2008).

Kognitif işlev kaybı, yürüme bozukluğu ve üriner inkontinans gibi üç belirgin bulgusu olmasına rağmen, klinik tablonun cerrahi müdahaleden yarar görmeyecek birçok demans tablosuna yakın benzerlik göstermesi iNBH'nin tanısını güçleştirmektedir. Bu durum 2005'te iNBH'nın tanı ve tedavisi için kriterler yayınlanmasına da yol açmıştır (Klinge ve ark. 2005; Marmarou ve ark. 2005; Relkin ve ark. 2005).

Klinik Belirti ve Bulgular: Yürüme bozukluğu hastadan hastaya farklılık gösterdiği için kesin bir tanımlama yapmak zordur. Cerrahi tedaviden en çok yarar görenlerin, yürümeyi başlatmada güçlük çeken, küçük adımlarla ilerlemeye çalışan hastalar olduğu bildirilmiştir (Bergsneider ve ark. 2005). Parkinson yürüyüşünü andıran donma fenomenlerinin genellikle sözlü uyarılarla aşılabilmesi; NBH'de otomatik yürüme yollarının bozulduğunu düşündürmektedir. Yürüme bozukluğunu, korona radyatanın medialinden geçen üst motor nöron liflerinin genişlemiş ventriküller nedeniyle itilmesine bağlayan eski bir teori vardır; ancak uyarılmış motor potansiyel ölçümlerinin kullanıldığı bir çalışmada piramidal yolların tutulumu gösterilememişse de premotor yolların tutulmuş olma olasılığı mevcuttur (Bech-Azeddine ve ark. 2001; Relkin ve ark. 2005). Yine subkortikal motor kontrolün kaybolduğunu gösteren çalışmalar ve beyin sapı basısını suçlayan yayınlar da vardır (Mocco ve ark. 2006; Shprecher, Schwalb ve Kurlan, 2008). Cerrahi tedavinin başarılı olması durumunda, yürüyüşte belirgin düzelme görülür ve hasta günlük bağımsız yaşam şekline geri dönebilir. NBH hastalarında sıklıkla görülen trunkal ataksi ve yürüme yavaşlaması ise tedaviden daha az yarar görür (Bergsneider ve ark. 2005; Williams ve ark. 2008).

Üç ana klinik bulgunun ikincisi olarak anılan idrar inkontinansı, başlarda, daha çok yetişememe şeklinde kendini belli eder. Fark etmeden idrar kaçıran hastalarda, genellikle ileri demans vardır. Fekal inkontinans, NBH'de çok seyrek görülür (Sakakibara ve ark. 2007).

Kognitif işlevlerde görülen kayıpların en belirgini unutkanlıktır. Hastalar, genellikle, bu kısa dönem hafıza kayıplarını inkar eder ya da bunların üstünde durmazken, hasta yakınları ısrarla bunu vurgular. Psikomotor yavaşlama, ince motor hareket hızı veya etkinliğinde azalma, ilgisizlik ve apati, adlandırma ve kısa süreli geri çağırma problemlerine ek olarak kişilik ve davranış değişiklikleri gibi psikiyatrik bozukluklar görülebilir. Bu bulgulardan beynin hangi bölgesinin sorumlu olduğu konusunda halen kesin bir fikir birliği yoktur. Bazı araştırmacılar frontostriatal sistemi sorumlu tutarken bazıları da lateral ventriküllere komşu projeksiyon liflerini de içeren subkortikal yapıların önemine dikkat çekmektedir. Kognitif işlevlerin, nöropsikolojik testlerle değerlendirilip ölçülmesi, hem nörodejeneratif hastalıklar, inme, kafa travması, psikoaktif ilaç kullanımı gibi rahatsızlıklarla ayırım yapılmasına yardımcı olur, hem de ameliyat sonrası izlemdeki değerlendirmelere ışık tutar (Burnett, Sonnad ve Stein, 2006; Farace ve Shaffrey, 2005; Hellstrom ve ark. 2007).

iNBH'nin ayırıcı tanısı, ileri yaştaki hastalarda oldukça sık görülebilen birçok rahatsızlığı içerir (Tablo 1). Bu nedenle klinik değerlendirme sırasında, öykünün iyi alınması önemlidir. Serebrovasküler hastalık ve risk faktörleri bu rahatsızlıkların en önemlilerini oluşturur (Klinge ve ark. 2008). Bazı yayınlarda, semptomatik iNBH'ye paralel olarak hipertansiyon gelişebileceği bildirilmek-

Tablo 1 — iNBH'a Benzer Klinik Tablo Oluşturabilecek veya Eşlik Edebilecek Rahatsızlıklar

Vasküler hastalıklar
Serebrovasküler hastalık
Binswanger hastalığı
Serebral otozomal dominant arteriopati
Vertebrobaziler yetmezlik
Diğer hidrosefaliler
Akuadukt stenozu
Kronik hidrosefali
Nörodejeneratif hastalıklar
Alzheimer hastalığı
Parkinson hastalığı
Lewy cisimcikli demans
Huntington hastalığı
Frontotemporal demans
Kortikobazal dejenerasyon
Progressif supranukleer palsi
Süngerimsi ensefalopati
İnfeksiyonlar
Lyme hastalığı
HIV
Sifiliz
Diğerleri
B12 yetmezliği
Kollajen hastalıklar
Depresyon
Servikal spondilopati

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Dr. Turgay Dalkara

İNME EPİDEMİYOLOJİSİ

Dr. Şerefnur Öztürk

İnme epidemiyoloji alanında yapılan ve yapılacak olan çalışmalar, toplumlarda beklenen yaşam süresinin artışı ve dolayısı ile yaşlı nüfusun da artışı ile giderek daha fazla önem kazanan serebrovasküler hastlalıkların ve bu hastalıklara neden olan risk faktörlerinin dünyada ve ülkemizde yaygınlığının belirlenmesi, risk faktörleri ile ilişkisi, işgücü kaybı, ölüm hızlarındaki etkisi ve gelecekteki durumun tahmin edilebilmesi açısından çok önemlidir. Bu alanda edinilen bilgiler ulusal kaynakların akılcı kullanımı ve yönetimi için giderek daha da önem kazanmaktadır.

Epidemiyolojik verileri günümüz sağlık planlamalarına daha uygun sunan yeni yaklaşımlar da hastalık veya risk faktörlerinin sadece yaygınlık ya da ölüm hızları değil, çağımız insanı için artık kaçınılmaz olan işgücü ve sağlıklı olarak geçirdiği yaşam yılları da dikkate alınmak üzere çeşitlenmiştir. Prevalans, belirli bir zamanda, bir populasyondaki olguların toplam sayısı; insidans; belirli bir zaman periyodunda, bir populasyondaki ortaya çıkan yeni olgu sayısı olarak bilinen ve yerleşmiş tanımlardır. Bu verilere ek olarak; DALY (Disability Adjusted Life Years); sağlıklı olarak geçirilen bir yılın kaybı: İnsidans/prevalans perspektifine dayalı kalarak çeşitli hastalıkların neden olduğu erken ölüm veya sakatlıklardan dolayı kaybedilen sağlıklı yılları gösterir. YLL (Years of Life Lost); erken mortaliteye bağlı kaybedilen yılları ifade eder (Yaşam beklentisi X ölüm sayısı). YLD (Years with Lived Disability) ise; sakatlık nedeniyle kaybedilen sağlıklı yıllar olarak kullanılır. DALY= YLL + YLD olarak hesaplanır. Epidemiyolojik veri olarak DALY, YLL, YLD de insidans ve prevalans kadar değerli veriler sağlar ve uzun yaşam beklentisi ile birlikte, kaliteli bir yaşam süresi için de beklentisi artmış olan günümüz topluluklarında artık dikkatle izlenen verilerdir (Frost ve ark. 2007, Ünivar ve ark. 2007; Fox 2003, Hong ve ark. 2010; Hyder ve ark. 1998).

Kardiyovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi

Serebrovasküler hastalıkları kardiyovasküler hastalık grubu içinde, ülkemiz ve dünya perspektifinden değerlendirmek, tabloyu daha açık görebilmek açısından önemlidir (Öztürk, 2010). İnme epidemiyolojini gözden geçirmeden önce ana grup olarak kardiyovasküler hastalıkların bütün dünyada yaygın olarak ortaya çıkan ve toplumlararası belirgin farklılıklar gösteren hastalık grubu olduğunu vurgulamak gerekir. Kardiyovasküler hastalıkların prevalansının ABD'de 18 yaş üzerindeki kişilerde dağılımı beyazlarda; kalp hastalığı %12, koroner kalp hastalığı %6,6, hipertansiyon %21, inme %2,3 olarak tespit edilmiştir (Pleis ve Lethbridge-Cejku, 2005). Kardiyovasküler hastalıklar birinci sırada ölüme neden olan hastalık grubudur ve bu yönüyle çok önemli bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. 2006 yılı için genel olarak KVH'lardan ölüm, bütün ölümlerin %34.3'ünü oluşturmakta, bu ise 38 saniyede bir KVH'dan ölüm olarak gündeme gelmektedir Kadınlarda bu oran %52,6 ile erkeklerden daha yüksek bir orana ulaşmıştır (Zhang, 2010).

Serebrovasküler hastalıklar bu grup içinde çok önemli bir yer tutmaktadır. Altmış yaş üstü nüfusta kardiyovasküler hastalıklardan sonra serebrovasküler hastalıklar dünyada ikinci sırada ölüm nedenidir, sakatlık ve işgücü kaybının ise birinci nedenidir. ABD'de her yıl yaklaşık 795000 kişi yeni veya rekürrent inme geçirmiştir. Bunların uyaklaşık 610000'i yeni, 185000'i ise tekrarlayan inmedir. İnme prevalansı toplumlararası belirgin değişkenlik göstermekle birlikte 500-600/100000 olarak ortaya çıkmaktadır. Aynı gelişme hızına sahip ülkeler arasında coğrafi farklılıklar da önem kazanmaktadır. Genetik olarak benzer bölgeler olan batı ve doğu Avrupa ülkelerindeki prevalans farklılıkları ise çevresel faktörlerin önemini göstermektedir. Erkeklerde inme oranı kadınlardan %41 daha fazla iken 85 yaştan sonra bu oran tersine dönektedir. Kadınlarda inme oranının 2050 yılında inmelerin %60'ını oluşturacağı ileri sürülmektedir (Appelros ve ark. 2009; Persky ve ark. 2010; Reeves ve ark. 2008).

Toplumları oluşturan etnik farklılıkların da inme epidemiyolojisinde önemli farklar yaratabildiği ve profilaksi stratejilerinde bu faktörlerin dikkate alınması gerektiğine dikkat çekilmektedir (Chiu ve ark. 2010). Toplumlar arası bu değişikliklere rağmen serebrovasküler epidemiyolojik verilerin benzer özellikle göstermeye başlamala-

rı çevresel faktörlerin önemini düşündürmektedir. Gençlerde inme prevalansı ve insidansı ise yaşlılara göre daha fazla cinsiyet, sosyoekonomik yapı ve coğrafi özelliklerden etkilenmektedir. Aynı ülkenin farklı bölgelerinde bile genç inme için belirgin farklılıklar gözlenebilmektedir. Doğu ve ortadoğu ülkeleri daha genç ve daha yüksek inme insidansına sahiptir. Çocuklarda ise inme insidansı (20 yaştan küçüklerde) ABD'de 2,4/100000 olarak bildirilmiştir (Agrawal ve ark. 2009).

Sessiz enfarktlar da inme epidemiyolojisinde serebrovasküler hastalık prevalansı ve insidansı hesaplanırken dikkate alınmalıdır. Sessiz enfakt sıklığı yaşla birlikte belirgin artış göstermekte ve 65 yaştan 80 yaşlara kadar iki kat artış göstermektedir. 1998 yılı itibariyle ABD de 13 milyon kişinin sessiz enfarkta sahip olduğu tahmin edilmektedir (Howard ve ark. 1998; Bryan ve ark. 1997).

Nörolojik hastalıklardan ölümde %85 ile serebrovasküler hastalıklardan ölüm birinci sıradadır (WHO, 2006). 1996 dan 2006 ya kadar inme ölüm hızı %33.5 olarak azalmıştır. Her yıl dünyada 3 milyon kadın, 2,5 milyon erkek inme nedeniyle kaybedilmektedir (Feigin, 2005; Lloyd-Jones ve ark. 2010). İnmeden ölümler ülkelere göre bakıldığında Rusya ve diğer doğu bloku ülkelerde 453/100000 gibi yüksek sayılara ulaşırken, batı Avrupa ülkelerinde belirgin olarak düşmekte ve kuzey Avrupa ülkelerinde daha da düşük değerler göstermektedir (WHO, 2009).

İnme alt türlerine göre iskemik, intraserebral hemoraji ve subaraknoid hemoraji olarak ayrıldığında dünya genelinde iskemik inmenin bütün inmelerin %80'ini, intraserebral hemorajilerin %15 ve SAK'nın da %5'ini oluşturduğu bildirilmiştir (WHO, 2006).

Türkiye'de Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi

Türkiye'de serebrovasküler hastalıklarla ilgili olarak elde edilen veriler, ölüm raporlarında ölüm nedeni olarak serebrovasküler hastalıkların yeterince işlenmemiş olması ve genel eğilim olarak kardiyopulmoner arrestin ölüm nedeni olarak gösterilmesi sebebiyle istatistikleri yanıltabilmekte ve gerçek değerlerden daha düşük değerlerin elde edilmesine neden olmaktadır. Kayıt sistemlerinde yapılmakta olan değişiklikler ve gelişmeler ile gelecekte daha doğru verilere ulaşabilmek mümkün olabilecektir.

Ülkemizde diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi beklenen yaşam süresi ve bununla bağlantılı olarak da yaşlı nüfus artmaktadır. DSÖ istatistiklerine göre yaşam beklentisi 1990, 2000 ve 2008 yılları için erkeklerde sırasıyla 63, 67 ve 72 iken bu değerler kadınlarda da yıllar içinde yükselme göstermiş ve 1990, 2000 ve 2008 yılları için 67, 72 ve 77 olarak bildirilmiştir (WorldHealthStatistics, 2010).

Serebrovasküler hastalık epidemiyolojisi ve risk faktörleri ile ilgili olarak en son yapılan ve en geniş kapsamlı verilere Sağlık Bakanlığı ve Hıfzıssıhha Enstitüsünün 2002-2004 yılları arasında yapmış olduğu Türkiye Hastalık Yükü Çalışması ile ulaşılabilmektedir (Ünivar ve ark. 2007). Bu çalışmada toplumsal yük oluşturan hastalıklar üç ana grupta değerlendirilmiştir. İkinci grubu oluşturan kardiyovasküler hastalıklar ve diğer sistemik hastalıklar grubunun oluşturduğu DALY Türkiye'de %63.9 ile %76.2 yükle Avrupa birliği ülkelerinden daha az bir değere sahipken, gelişmekte olan ülkelerden %40.1 ile daha yüksektir. Temel hastalık grupları ve cinsiyete göre ölüm oranları ise kardiyovasküler hastalıklar için erkeklerde %43.8, kadınlarda %52.8 olarak bildirilmiştir.

Serebrovasküler hastalıktan ölüm ülke genelinde erkeklerde %15,5, kadınlarda ise 15,7 olarak bulunmuştur. Türkiye'de serebrovasküler hastalıkların kentsel ve kırsal alanda dağılımına bakıldığında serebrovasküler hastalıklar kentsel alanda 15-59 yaş grubunda erkeklerde %10,7, kadınlarda %7,3 oranında ölüm nedeni olurken, 60 yaş üzerinde bu oran erkeklerde %20,8, kadınlarda ise %20,2'ye yükselmektedir. Kırsal alanlarda serebrovasküler hastalıklar erkeklerde %14,5, kadınlarda %16,2 ölüm nedenidir. Kardiyovasküler hastalıklar %21,7 ile Türkiye'de ölüme neden olan ilk 10 hastalık arasında birinci sırada, serebrovasküler hastalıklar ise %15 ile ikinci sırada yer almaktadır (Ünivar ve ark. 2007). Türkiye'de DALY yi oluşturan ilk 10 hastalığın dağılımına bakıldığında ise serebrovasküler hastalıklar %5,9 ile üçüncü sırada, kardiyovasküler hastalıkları ise %8 ile ikinci sıradadır. DALY hesaplamasında kaybedilen yıllar da dikkate alındığından ilk sırayı daha genç ölümlerle giden perinatal nedenler almıştır (Ünivar ve ark. 2007).

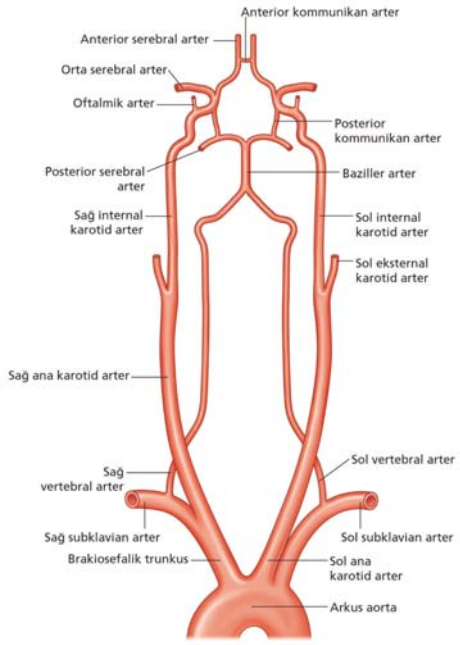
Türkiye'de inme alt tiplerinin dağılımı Avrupa ve ABD'ye göre farklılık göstermektedir. Hemorajik strok sıklığı dünya genelinde bildirilen değerlerden daha yüksek olarak ortaya çıkmaktadır. Türk Çokmerkezli Strok Çalışmasında bu oranlar %29 hemoraji, %71 iskemi olarak bildirilmiştir (Özdemir ve ark. 2000). Kumral ve arkadaşlarının çalışmalarında iskemik inme sıklığı %,77 hemorajik inme %17 ve SAK ise %4 olarak bildirilmiştir (Kumral ve ark. 1998).

Serebrovasküler Hastalık Epidemiyolojisinde Gelecek

Serebrovasküler risk faktörlerinin değişen ve benzeşen yaşam tarzları ile birlikte küreselleşmesi, geleceğin serebrovasküler olaylar açısından günümüzden daha iyi durumda olmayabileceğini ve çok daha önemli boyutlar kazanabileceğini düşündürmektedir. Ülkemizde de benzer düzeylere gelmiş olan risk faktörlerinin incelenmesi, serebrovasküler hastalıklara atfedilen ölüm ve sakatlık oranlarının yüksekliğine dikkati çekmeyi gerektirmektedir. Avrupa için 2000 yılında 1.1 milyon/yıl olarak verilen inme sayısı beklentisinin 2025 yılında sadece demogra-

olarak inme riskini arttırabilir. Uyku sırasında ortaya çıkan apneik süreçler hipertansiyonu arttırır, nokturnal oksijen satürasyonunu düşürür. İlaca dirençli hipertansiyon ile uykuda solunum bozuklukları arasındaki ilişki yüksek bulunmuştur. İleri derecede uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda, oksijen saturasyonu < %65'de, kardiyak aritmiler, AV blok ve AF atakları görülebilir. Oksijen desaturasyonu ile birlikte olan apneik olaylar, abdominal obezite ile derinleşebilir (Culebras 2004). Tedavide continuous positive airway pressure (CPAP) veya bi-level positive airway pressure (BiPAP)ventilasyonları kullanılmakta, cerrahi girişimler ve prostetik oral aygıtlar denenmektedir (Pepperell ve ark. 2002).

Goldstein ve ark. larının 2006 yılında hazırladıkları the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council'ün rehberi referans alınarak inme risk faktörlerinin prevelansı ve relatif risk oranlarını içeren tablo bu kaynaktan modifiye edilerek aşağıda özetlenmiştir (Tablo 5-6). Ancak bu değerler farklı gruplar ele alındığında değişebilmektedir. Son olarak dünya çapında özellikle düşük ve orta gelir düzeyi olan 22 ülkeden 3000 kişinin katıldığı INTERSTROKE çalışmasında iskemik ve hemorajik inme risk faktörleri araştırılmış; hipertansiyon 2.64, kardiyak nedenler 2.38, sigara 2.09, diyabet 1.36, alkol tüketiminin 1.51 oranında relatif risk oluşturduğu bildirilmiştir (O'Donnell ve ark. 2010).



Şekil 1 — Arkus aorta ve serebral arterler. (Drake L.D et al. Gray's Anatomi Atlası. Çeviri Editörleri; Sezgin İlgi ve Mehmet Yıldırım. Güneş Tıp Kitabevleri, 2009)

SEREBRAL VASKÜLER ANATOMİ

Dr. Sevin Balkan

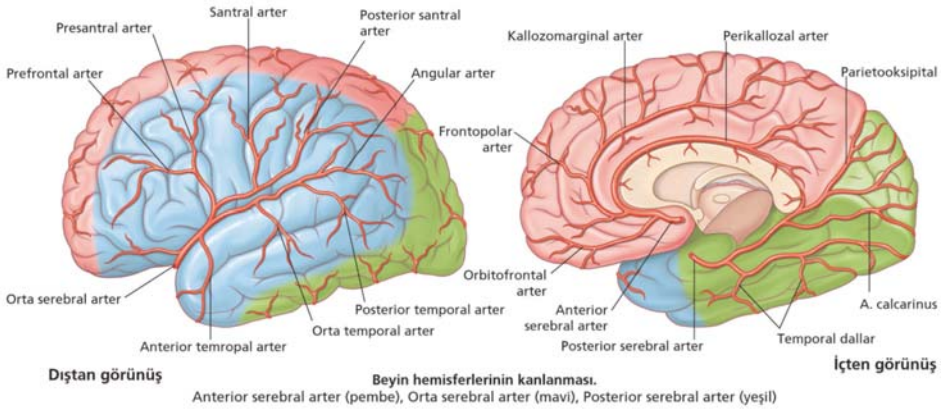
Beyin metabolik olarak vücutdaki en aktif organlardan biridir ve bu aktiviteyi sağlayabilmek için zengin bir kan akımına gereksinim duyar. Beyin arteriel kan akımını kökenlerini arkus aortadan alan başlıca 4 arteriel trunkusdan sağlar: iki internal karotid arter ve iki vertebral arter. Bu arterler, beynin ön kısmında 'karotis sistemi'ni yani 'ön sirkulasyon'u, arka kısmında ise 'vertebrobaziller sistem'i yani 'arka sirkulasyon'u oluştururlar (Şekil 1). İnternal karotid arterler solda arkus aortanın, sağda ise brakiosefalik trunkusdan çıkan ana karotid arterlerin dallarıdırlar. Vertebral arterler ise her iki tarafda arkus aortadan çıkan subklavian arterlerden kökenlerini alırlar ve foramen magnumdan geçerek birleşip baziller arteri oluştururlar. Ön sirkulasyonlar anterior, ön ve arka sirkulasyonlar ise posterior kommunikan arterlerle birleşerek beyin kaidesinde 'Willis poligonu'nu oluştururlar (Afifi A.K, Bergman R.A, 1998; Crossman A.R, Neary D, 2000).

Beynin esas arterleri internal karotid arterlerin ikiye ayrılması ile oluşan anterior ve orta serebral arterler ve baziller arterin ikiye ayrılması ile oluşan posterior serebral arterlerdir (Şekil 2). Bu arterlerin dallarının beyinde seyri superfisiyal ve penetrandır. Superfisiyal olanlar pia-araknoid arasındaki sub- araknoid aralıkda seyreden dallardır. Penetran arterioller ise korteks ve beyaz cevherde vertikal ve horizontal seyrederler. Her majör arterin sulama alanı belirlidir ve bu alanlar arasında sınır bölge (border-zone,watershed area) alanları vardır. Beyinsapı ve serebellumun arteriel dolanımlarını da vertebrobaziller sistemden ayrılan dallar sağlar.

Karotid Sistem

İnternal Karotid Arter

C4 düzeyinde ana karotid arterden eksternal karotid arterle birlikte çıkar ve karotid kanal içinden geçerek kafa kaidesinde orta kranial fossaya girer (Şekil 1). Buradan sonra kıvrımlar yapan ve karotis sifonunu oluşturan bu arter daha sonra kavernöz sinüs içinden geçerek durayı delip subaraknoid seyrine başlar. İnternal karotid arter, beynin yüzeyine optik kiazmanın lateralinde çıkar ve iki terminal dalına ayrılır, anterior serebral arter ve orta serebral arter. Böylelikle internal karotid arter bu seyrini başlıca 4 segmentde tamamlamış olur: *(1) Servikal Segment:* Ana karotid arterden karotid kanala girişine kadar olan segment. *(2) Petrozal Segment:* Temporal kemiğin petröz kısmı içindeki segment. *(3) Kavernöz Segment:* Kavernöz sinüs içindeki segment. Bu sinüs içinde internal karotid arter, 3 ve 4.ncü kranial sinirler, 5'in oftalmik ve maksiller dalları ve 6.ncı kranial sinirle komşudur. Kaver-



Şekil 2 — Beyin hemisferlerinin kanlanması. (Drake L.D et al. Gray's Anatomi Atlası. Çeviri Editörleri; Sezgin İlgi ve Mehmet Yıldırım. Güneş Tıp Kitabevleri, 2009)

nöz segment 'Karotid Sifon' olarak da bilinen kısımdır. *(4) Supraklinoid (Serebral) Segment*: Kavernöz sinüs çıkışından optik kiazmanın lateralinde, anterior serebral arter ve orta serebral arter dallarına ayrıldığı bifurkasyonuna kadar olan segment.

İnternal Karotid arter'in bu segmentlerinin dalları ve sulama alanları şunlardır:

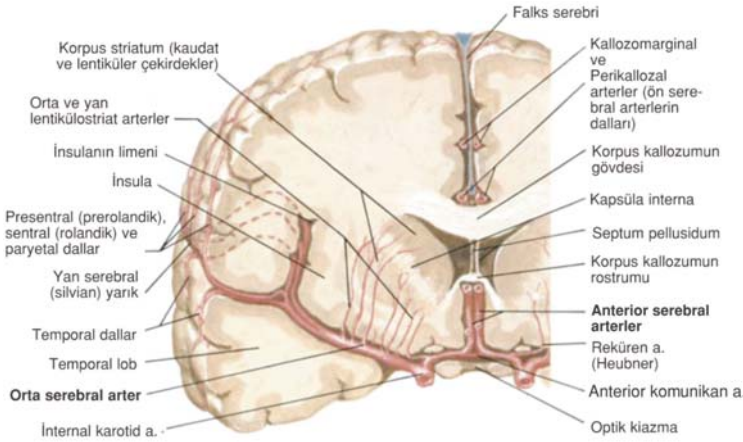
- *Servikal Segment*: Dalı yoktur.
- *Petröz Segment*: Kafa kaidesinden petröz kemiğin apeksine uzanır. Karotikotimpanik arter (timpanik kaviteye) ve pterigoid arterler (pterigoid kanala) bu segmentden çıkar. Foramen lacerum'dan geçerek kranial kaviteye girer.
- *Kavernöz Segment*: Bu segment kavernöz sinus içinden geçer ve hipofizeal arter (posterior nörohipofiz'e) ve anterior meningeal arter (anterior fossa tabanına) dallarını verir.
- *Supraklinoid Segment*: Bu segmentin oftalmik arter (optik sinir, retina, frontal ve etmoid sinüsler ve burun dorsumuna), superior hipofizeal arter (optik kiazma ve hipofizin anterior lobuna), posterior kommunikan arter (internal kapsülün genu ve posterior bacağı, talamusun anterior kısmı, hipotalamus ve subtalamus'a), ve son olarak da anterior koroidal arter dalları vardır. Anterior koroidal arterin iki segmenti vardır: a- Sisternal segment (optik traktus, lateral genikulat cisim, serebral pedünküller, kaudat nükleusun kuyruğu, pallidumun 2/3 mediali, unkus, amigdala, anterior hipokampal girus'a), b- Pleksal segment (lateral ventrikül temporal boynuzundaki koroid pleksus'a).

Bu dallardan, oftalmik arterin eksternal karotid arter dalları ile anastomotik bağlantısı vardır ve bu sayede internal karotid arterin servikal segment oklüzyonlarında kollateral sirkülasyon sağlanabilir. Posterior kommunikan arter ise internal karotid arteri posterior serebral artere bağlayarak ön ve arka dolaşım sistemlerinin ilişkisini sağlar (Groot J.de, Chusid J.G, 1998; Netter F.H. 2007; Rosenberg R.N. 1998; Truex C.R, Carpenter M.B. 1969).

Anterior Serebral Arter (ASA): Bu arterin *kortikal dalları* hemisferin medial yüzünde frontal polusdan parietooksipital fissürün 2.5 cm önüne kadarki kısmının ve frontobazal korteksin, lateral yüzde de az bir kısmın arteriel dolanımını (Şekil 2); *perforan dalları* ise korpus kallozumun ön 4/5' nin, anterior diensefalonun ve komşu derin yapıların dolanımını sağlar. ASA, vertebrobaziller sistemden posterior serebral arterin dalları ile anastomoz yaparak ön ve arka dolaşım sistemi ilişkisini de sağlar. Her iki ASA ise interhemisferik bölgede anterior kommunikan arter ile bağlanırlar. Böylelikle sağ ve sol karotis sistemi arasında da önemli bir ilişki sağlanmış olur. Anterior kommunikan arter bazı kişilerde hipoplastik olabilir.

ASA Fischer'e göre 5 segmente ayrılır. A1 (proksimal) ve A 2-5 (distal) segmentler. A1, ASA'nın internal karotid' den ayrıldığı yerden anterior kommunikan ile birleştiği yere kadarki kısmıdır. A2 ve A3 asendan, A4 frontaldeki ve A5 parietaldeki horizontal seyirli segmentleridir. ASA'nın perforan ve kortikal dalları şunlardır (Şekil 2,3):

I. Heubner'in Reküren Arter'i (Medial Striat Arter): Bu arter anterior kommunikan artere çok yakın olarak (proksimalinde veya distalinde) 1-3 adet olarak ayrılır ve arkaya A1 segmenti ile seyrederek beyine penetre olur. Birçok perforan dalı vardır. Sulama alanları, subkortikal olarak internal kapsülün anterior bacağı ve genusu, kısmen kaudat nükleus'un baş kısmı, globus pallidum ve rostral putamen; kortikal olarak da girus rektus ve orbitofrontal korteksin posterior kısımlarıdır.



Şekil 3 — Lentikülostriat arterler. (Netter F.H. The Ciba Collection of Medical İllustrations. Çeviri Editörü: Murat Emre; Cilt 1 Sinir Sistemi, Kısım 1 Anatomi and Fizyoloji, Güneş Tıp Kitabevleri, 2007)

II. Medial Orbitofrontal Arter: Anterior kommunikan arterin distalinden ayrılır. Sulama alanı, frontal lobun orbital girusları ve kısmen septal alandır.
III. Frontopolar Arter: Sulama alanı, frontal polus'dur ve orijini korpus kallosum'un genu'su düzeyindedir.
IV. Kallozomarjinal Arter: ASA'nın majör dalıdır. Parasantral lobüle giden 'parasantral arter' ile sonlanır ve yukarı, arkaya seyri esnasında internal frontal dallarını vererek superior frontal girusun posterior kısmı ve frontal lobun medial yüzünde presantral girusa kadar arterial dolaşımı sağlar.
V. Perikallozal Arter: Korpus kallosum ile singulat girus arasındaki sulkusta seyreder. ASA'nın terminal dalıdır. Bu arter parietal lobdaki prekuneus girusunun arteriel dolaşımını sağlayan prekuneal dalını verir ve sonra da hemisferin konveksitesini geçerek superior parietal lobül'ün dolaşımını sağlar.

Orta Serebral Arter (OSA): Bu arter internal karotid arterin en büyük dalıdır (Şekil 2) Anterior perfore substansın ventralinde horizontal ve laterale doğru bir seyir göstererek lateral (sylvian) fissüre girer ve burada dallarına ayrılır. Bu arterin başlıca 4 segmenti vardır: M1 (sfenoidal) segment: Sfenoid kanala paralel, posterior seyirlidir; M2 (insular) segment: insulada seyreder; M3 (operkular) segment: frontal, parietal ve temporal operkulaların üzerinde seyreder ve M4 (kortikal) segment: Lateral fissür içinde seyrederek frontal, parietal ve temporal lobların lateral yüzündeki kortekste yayılır. OSA'nın yukarıda söz edilen seyri boyunca verdiği santral (perforan) ve kortikal dalları vardır.

A. Santral (Perforan) Dallar (Şekil 3): Bu dallar orta serebral arterden ilk ayrılan dallardır ve anterior perfore substans'a girerler. Bunlar kaudat nükleus, putamen, internal kapsül, globus pallidum ve talamus'un majör kısımlarının arteriel dolanımını sağlayan *'lentikülostriat arterler'* dir ve bu bölgelerde oluşan infarkt ve hemorajiden sorumludurlar. Medial ve lateral olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Bunlardan biri de serebral hemoraji arteri olarak bilinen *'Charcot'* arteridir. Perforan arterlerin OSA'dan çıkışlarında da varyasyonlar olabilir.

B. Kortikal Dallar: Frontal, parietal ve temporal lobların lateral kısmlarının arteriel dolanımını sağlarlar (Şekil 2). Superior ve inferior dalları vardır.

1. *Superior Dallar*:
   - Lateral orbitofrontal arter: Anterior serebral arterin frontopolar dalı ile anastomoz yapabilir.
   - Assendan frontal arter
   - Pre-rolandik (presantral) arter
   - Rolandik (santral) arter
   - Post-rolandik (anterior parietal) arter
   - Posterior parietal arter
2. *İnferior Dallar:*
   - Angular arter
   - Anterior temporal arter: Sıklıkla posterior serebral arterin temporal dalları ile anastomoz yapar.
   - Posterior temporal arter
   - Temporopolar arter
   - Temporooksipital arter

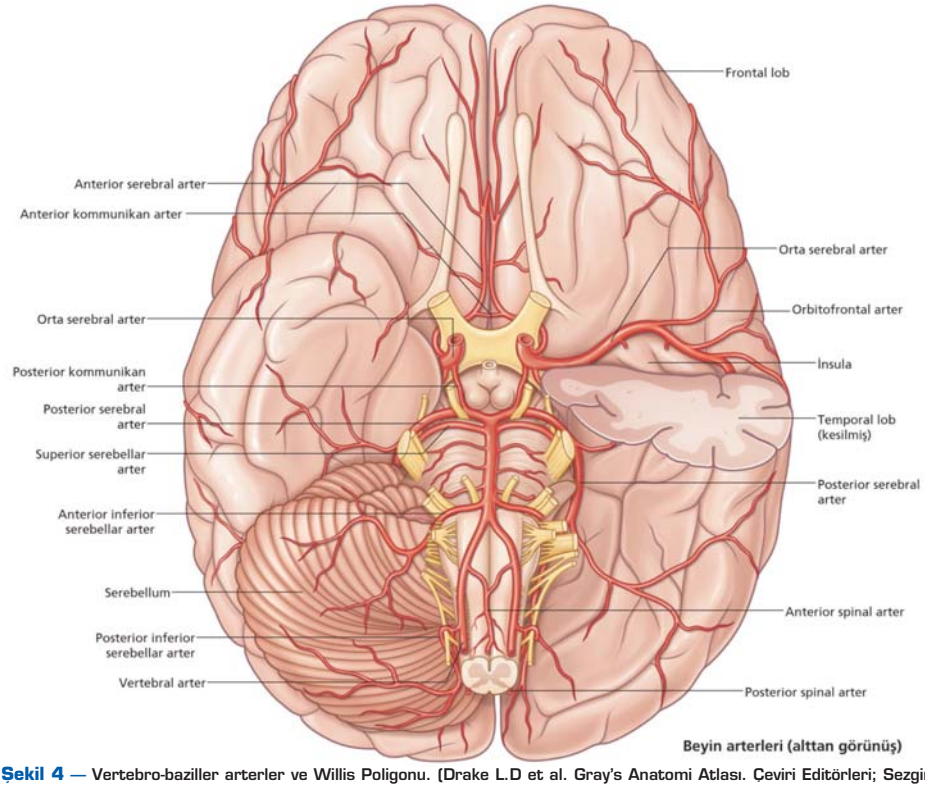
Vertebrobaziler Sistem

Bu sistem iki vertebral arter ve bunların birleşerek oluşturduğu baziller arter ve dallarından oluşmuştur.

Vertebral Arter: Vertebral arter, subklavian arterden genellikle tiroservikal trunkus yanında nadiren de arkus aortadan çıkar (Şekil 1). Subklavian arterin ilk verdiği daldır. Üst altı servikal vertebranın transvers foraminaları içinde yukarı doğru seyreder, atlasın arkasına doğru kıvrım yaparak kranium boşluğuna foramen magnumdan girer ve medullanın ventrolateralinde seyreder. Her iki vertebral arter, ponsun anterior yüzü üzerinde orta hatta bulunan baziller sulkusun kaudal ucunda birleşerek baziller arteri oluştururlar (Şekil 4).

Vertebral arterin servikal segmentinden spinal ve musküler dallar; kranial segmentinden ise menigeal, posterior spinal, anterior spinal, posterior inferior serebellar ve meduller dallar çıkar. Posterior spinal arter, medullanın ve spinal kordun posterior yüzünün (arka kordon ve arka boynuzlar) dolaşımını sağlarken; anterior spinal arter, medullanın piramidleri ve paramedian strüktürlerin ve spinal kordun 2/3 anterior kısmının; posterior inferior serebellar arter (PİCA) ise medullanın dorsolateral yüzü, serebellumun inferior yüzü, 4. ventrikülün koroid pleksusu ve serebellar nükleusların dolaşımını sağlar (Blumenfeld H, 2002; Warlow C.P. ve ark. 2001).

Baziller Arter: Ponsun ventral yüzünde kaudalden başlar ve rostral uçta ikiye ayrılarak posterior serebral arterleri oluşturur (Şekil 4). Baziller arterin kısa ve uzun sirkumferensiyal ve perforan dalları vardır (Şekil 5). Bu dallar, kaudalden rostrale doğru olmak üzere; anterior inferior serebellar arter (AİCA), internal oditer arter (labirentin arter), pontin arterler, superior serebellar arter ve posterior serebral arter'lerdir. Anterior inferior serebellar arter, serebellumun anteroinferior yüzünün, brakium pontisin, restiform cismin, ponsun tegmentumu ve üst medullanın; internal oditer arter, fasial sinirin kök lifleri ve iç kulağın; pontin arterler; ponsun anterolateral ve posterolateral kısımlarının; superior serebellar arter ise serebellumun superior yüzü, nükleus dentatusun bir kısmı, brakium pontis ve konjunktivum, üst ponsun tegmentumu ve inferior kollikulusların dolanımını sağlarlar Anterior ve posterior inferior serebellar arterler ve supe-



Şekil 4 — Vertebro-baziller arterler ve Willis Poligonu. (Drake L.D et al. Gray's Anatomi Atlası. Çeviri Editörleri; Sezgin İlgi ve Mehmet Yıldırım. Güneş Tıp Kitabevleri, 2009)

HAREKET BOZUKLUKLARI

Dr. Bülent Elibol

HAREKET BOZUKLUKLARINA GİRİŞ: SEMİYOLOJİ VE TANIMLAR

Dr. Esen Saka Topçuoğlu, Dr. Bülent Elibol

Yaklaşık bir asır önce S.A. Kinnier Wilson tarafından bazal gangliyonlarla ilişkilendirilerek "ekstrapiramidal bozukluklar" adı altında toplanan bir grup hastalığın "Hareket bozuklukları" adıyla (HB) modern anlamdaki kullanımı ilk kez S. Fahn tarafından 1968'de önerilmiş ve zaman içinde yaygın kabul görmüştür (Fahn, 2011). Hareket bozuklukları (HB) terimi, temel olarak klasik tanımıyla kuvvet kaybı veya spastisite olmaksızın istemli ve otomatik hareketlerde ortaya çıkan hareket azlığı veya yavaşlığı ya da fazlalığı ile giden nörolojik tabloları tanımlar. HB'nın klasifikasyonu modern anlamda ilk kez Lakke başkalığındaki bir komite tarafından 1981'de yapılmıştır (Lakke, 1981). Buna göre, bu bozukluklar hipokinezi (parkinsonizm) ve hiperkinezilerden (tremorlar, kore, ballismus, atetozis, tik, miyoklonus ve akatizi) oluşan grup I ile postür ve tonus bozuklukları olarak tanımlanan grup II (distoni, rijidite, Gegehalten, hipotoni) şeklinde sınıflandırılmıştır. Daha sonra Fahn, Marsden ve Jankovic tarafından önerilen ve yaygın kabul gören son sınıflamaya göre bu sendromlar hipokinetik ve hiperkinetik HB adı altında iki kategoride toplanarak hiperkineziler başlığı altına ilk sınıflamada olmayan ataksi, streotipi, huzursuz bacaklar, stereotipi, miyokimi, hemifasiyal spazm, paraoksismal diskinezi gibi bozukluklar eklenmiştir. Benzer olarak, hipokineziler başlığı altına ise apraksi, katatoni, sert ("stiff") kas, yürümede donma fenomeni gibi sendromlar toplanmıştır (Fahn ve ark. 2007).

Bu sınıflamadan da anlaşıldığı gibi artık HB'nın anatomik kökenleri sınıflamaya esas alınmamaktadır, bazal gangliyonlar yanı sıra korteksten periferik sinirlere kadar nöral aksın herhangi bir bölgesi bu bozukluklara kaynak olabilir. Fenomenoloji tanımlamaların temel belirleyenidir. Bu ilkeye uyularak ilk versiyona göre tabloya yeni başlıklar eklenmiştir ve zaman içinde başkaları da eklenebilir (Fahn, 2011).Bu bölümde de hareket bozuklukları, semiyolojik esaslara göre özetlenecek, ilerleyen bölümlerde ayrıntıları ile ele alınacak olan hastalıklar özel tanımlayıcı terimleriyle kısaca toplu olarak sunulacaktır

Hareket bozuklukları tanımsal olarak, kuvvet bozukluğu ya da duyusal bozuklukla ilişkisiz olarak ortaya çıkan hareketin bozukluğu durumudur. Burada bahsedilen hareket otomatik, istemli, yarı-istemli ya da istemsiz hareketler olabilir (Fahn, 2006). **Otomatik hareketler**, iyi öğrenilmiş hareketler olup, kişi bu hareketi gerçekleştirmek için bilinçli bir planlama ve hazırlık yapmamaktadır. Yürüme, yürürken kolların salınması bu hareketlerdendir. **İstemli hareketler**, kişinin dışarıdan gelen bir uyarıya cevap olarak ya da kendiliğinden planlı olarak başlattığı hareketlerdir: telefon çaldığında telefona cevap verme, bir objeyi almak için uzanma gibi. **Yarı-istemli hareketler**, kişinin istemli görünen ancak herhangi bir amaca uygun olmayan, daha çok içsel bir uyarı ile rahatlayabilmek amacı ile yapılan hareket ya da hareket dizileridir. Tikler, akatizi, kompülsiyonlar yarı-istemli hareketlerdendir. **İstemsiz hareketler**, genel olarak kişinin istencinden bağımsız olarak ortaya çıkan amaçsız hareketlerdir. Tremor, kore, distoni bu grup hareketlerdendir.

Hareket bozuklukları klasik olarak iki alt kategoride incelenir: 1- Hipokinetik bozukluklar ve 2- Hiperkinetik bozukluklar

Hipokinetik Bozukluklar

İdiopatik Parkinson hastalığı (İPH) ve değişik parkinsonizm sendromları hipokinetik hareket bozukluklarını oluştururlar. İPH en sık görülen hipokinetik hareket bozukluğudur. Daha az görülen ancak iyi bilinen parkinsonizm sendromları, monogenik Parkinson hastalığı, multisistem atrofi (MSA), progresif supranüklear palsi (PSP), Kortikobazal dejenerasyon (CBD), Lewy cisimcikli demans (DLB), ilaç ve toksinlere bağlı parkinsonizm (dopamin reseptör blokörleri, tetrabenazin gibi ilaçlar, MPTP, mangan, CO gibi toksik etkili ajanlar), vasküler parkinsonizm, postensefalitik parkinsonizm, normal basınçlı hidrosefali'dir. Aşağıda özetlenen bulgular değişik kombinasyonlarda ve kimi zaman farklı topografik dağılım ile İPH ve parkinsonizm sendromlarında bulunurlar.

Hipokinetik hareket bozukluklarının en önemli özellikleri hareketin genliğinin azlığı (***hipokinezi***) ve yavaşlığı (***bradikinezi***)dır. Bu özellikler hastanın mimiklerinde, yazmasında, konuşmasında diğer hareketlerinde olduğu gibi görülebilir ve sırası ile ***hipomimi, mikrografi, hipofoni*** olarak adlandırılır. Parkinsonizmde genelde hastanın göz kırpması azalmıştır. Diğer taraftan, glabella'nın muayene eden kişi tarafından tekrarlayan bir şekilde parmakla vurulması sonrasında normal kişilerde baskılanan refleks göz kırpma hareketi de bu hastalıklarda baskılanamaz, bu durum ***Myerson bulgusu*** olarak adlandırılır.

PH ve parkinsonizm sendromlarında görülen bir başka bulgu rijidite'dir. ***Rijidite***, pasif hareket sırasında gözlenen, fleksör ve ekstansör kasların eşit etkilendiği kas tonus artışı durumudur; kurşun boru ya da dişli çark rijiditesi şeklinde olabilir. Rijidite, kontrolateral ekstremitenin istemli hareketi sırasında artar ve buna Froment bulgusu denir.

Postüral refleks bozukluğu Parkinson hastalığının kardinal bulgularından biridir ve diğer parkinsonizm sendromlarına sıklıkla eşlik eder; hastalardaki düşmelerin en önemli nedenidir. Postüral refleks bozukluğu, ***çekme testi*** ile muayene edilebilir. Bu testte, muayene eden kişi hastanın arkasında bulunur ve hastaya onu geriye doğru çekeceğini belirtir ve düşmemesi için geriye doğru bir adım atmasını söyler. Takiben hastayı omuzlarından tutup, geriye çektiğinde dengesine bakar.

İPH'nın, bradikinezi, rijidite, postüral refleks bozukluğu dışında ana bulgulardan biri de ***istirahat tremoru***dur. Diğer parkinsonian sendromlarına daha az sıklıkla eşlik eder. En sık, ekstremite distallerinde (el, ayak ve parmaklarda) ve dudaklarda istirahat halinde ortaya çıkar. Diğer vücut bölgelerini de (çene, dil gibi.) daha az sıklıkla etkileyebilir. ***Hap-yapma tremoru***, İPH'da tipik olarak tanımlanmış tremordur ve el parmaklarındaki istirahatte ortaya çıkan tekrarlayıcı, ritmik, 4-5 Hz frekansında, fleksiyon, ekstansiyon hareketlerini tanımlar.

Hem İPH, hem de bazı parkinsonizm sendromlarında görülebilen bir bulgu da ***donma fenomeni***dir. Bu olay özellikle yürümede görülür; ve yürümeye başlama, dönmeler, ya da dar yerlerden geçme sırasında daha çok oluşur. Hastanın sanki ayakları yere yapışmıştır, bir türlü adım atamaz ve hasta bunun çabası içindedir. İPH ve parkinsonizm sendromlarında postür bozuklukları sıktır. İPH'da tipik olarak boyun, gövde, dirsek, kalça ve diz fleksiyonunun olduğu, ***fleksiyon postürü*** hastalık ilerledikçe görülür. Bu fleksiyon postürünün aşırı şeklinde vücut öne doğru ya da yana doğru aşırı eğilme gösterebilir ve bu postür bozukluklarına sırası ile ***kamptokormi*** ya da **Pisa bulgusu** adı verilmektedir. Hipokinetik hastalarda hem postüral refleks bozukluğu hem de postür bozuklukları, hastanın yürürken düşmemek için, adımlarının gittikçe hızlanmasına neden olur. Bu durum **festinasyon** olarak adlandırılmaktadır.

Göz kapama apraksisi (hasta gözlerini sıkıca kapadıktan sonra açması istendiğinde açamaması), sakkadik göz hareket bozukluğu, aşağı bakış ya da konverjans bozuklukları sıklıkla PSP'de görülür. Ayrıca otonomik sistem bozuklukları, depresyon, kognitif bozukluklar ve demans, hipokinetik bozukluklara eşlik edebilmektedir.

Hiperkinetik Hareket Bozuklukları

Tremor, kore, ballizm, distoni, atetoz, myoklonus, tikler, stereotipi, akatizi, hemifasial spazm, uykuda periodik bacak hareketleri, huzursuz bacaklar sendromu, ağrıyan bacaklar oynayan parmaklar sendromu, fantom diskineziler/sıçrayan güdük, paroksizmal diskineziler, hipereksipleksi, katı-adam sendromu'dur.

Tremor, vücudun bir ya da daha fazla bölgesinin istemsiz, ritmik osilasyonudur. Elektrofizyolojik inceleme ile bu aktivite sırasında resiprokal innerve olan kaslarda ritmik, senkron ya da alterne kontraksiyonlar görülür. Tremor ortaya çıktığı duruma göre istirahat tremoru, postüral tremor, aksiyon tremoru ve intansiyonel tremor olarak adlandırılır. **İstirahat tremoru**, ekstremite ya da etkilenen bölgenin istirahati sağlandığında görülür. **Postüral tremor**, etkilenen ekstremite ya da vücut bölgesi belli bir postüre geldiğinde ortaya çıkmaktadır. Hareket sırasında ortaya çıkan tremor **aksiyon tremoru** olarak adlandırılır. **İntansiyonel tremor** bir aksiyon tremorudur, ve tremor hedefe yaklaşıldığında ortaya çıkar. Tremorun frekansı ve genliği de değişkendir. Tremorun ortaya çıkış durumu ve frekansı farklı tremor nedenlerini telkin edebilmektedir. Örneğin, istirahat tremoru, İPH'ını; intansiyonel tremor, serebellum ve bağlantılarının etkilenmesini; postüral tremor, esansiyel tremoru düşündürmektedir. Orta beyini etkileyen lezyonlarda ise istirahatte de olan ve aksiyonla artan, yüksek genlikli, düşük frekanslı bir tremor olur, bu tremor **rubral tremor** ya da **ortabeyin** tremoru olarak adlandırılır. Bazı tremorlar, yalnızca özgün bir hareket sırasında ortaya çıkabilir. Bu tremorlara **ödeve-özgü** ya da **pozisyona-özgü** tremorlar denir. **Kanat çırpma tremoru**, proksimal, yüksek genlikte, düşük frekansta, şiddetli bir tremordur ve şiddeti postür değişiklikleri ile değişir. Bu tremor tipik olarak Wilson hastalığında görülür. Ortostatik tremor, ayakta durma pozisyonunda, alt ekstremitelerde ortaya çıkan, yüksek frekanslı postüral tremordur. İyi gözlem, sistematik muayene, ve gerekli görüldüğünde elektrofizyolojik inceleme ile tremorun tanı ve sınıflandırılması ve diğer hareket bozukluklarından ayrımı rahatlıkla yapılabilmektedir. Myoklonus, klonus ve psikojen hareket bozukluğu kimi zaman ayırıcı tanıda zorluk oluşturabilmektedir.

Kore, düzensiz, rastgele, ritmik özellik göstermeyen, ani, kısa süreli, vücudun bir bölgesinden diğerine geçen, istemsiz hareketler olarak tanımlanır. Genelde distallerde belirgindir, ancak etkilediği yere göre yutma bozukluğu, konuşma bozukluğu, yürüme bozukluğu da yapabilir.

DEMANSLAR VE ZİHİNSEL İŞLEVLERİN DİĞER BOZUKLUKLARI

Dr. Murat Emre, Dr. Hakan Gürvit, Dr. Başar Bilgiç

GİRİŞ VE TARİHÇE

Dr. Oğuz Tanrıdağ

Dünya Sağlık Örgütünün Uluslararası Hastalık Sınıflandırmaları (ICD-10) Kılavuzunda demans üç temel faktör temelinde tanımlanır. Demans içeriğinin merkezinde; bellek, dil, emosyon, beceri, tanıma, yargı ve yürütme gibi kognitif işlevlerin, davranışların bozulması, bu bozulmanın kişinin önceki performasına kıyasla bir düşüş ya da değişiklik oluşturması ve bu düşüş ya da değişikliklerin günlük yaşam işlevlerinde bir bozulmaya sebep olmaları yer alır. Bunlar demansın klinik tanısı için olmazsa olmaz ön koşulu oluştururlar. Bu bozukluklar kendi başlarına (Alzheimer demansında olduğu gibi) veya başka nörolojik bozukluklarla birlikte (örn. Jakob-Creutzfeldt hastalığında olduğu gibi) olabilirler.

Tarihsel olarak, yukarıda verilen tanıma uyan hastaların ne zamandan beri gözlendiğine dair sağlam bir dayanak noktası yoktur. Ancak bu tanıma uyan insanlarda problemin beyinden kaynaklandığı yolundaki görüşün Hipokrat zamanına kadar uzandığını biliyoruz. Hipokrat, ünlü beyin hipotezinde günümüzün demans tanımına uyan belirtiler gösteren insanları bunama belirtileri gösterenler ve delilik belirtileri gösterenler olarak ikiye ayırır ve birinci grupta beyin suyunun arttığını ikinci grupta ise beynin kuruduğunu ileri sürer (Finger, 2001). Bu ayrımda bunama belirtilerinin nedeni olarak ileri sürülen beyin suyundaki artış görüşünün, binlerce yıl sonra bile hala halk dilinde kullanılmaya devam edilen "beyin sulanması" söylencesinin arketipi olması çok muhtemeldir.

Demans kavramının ilk kez 1801'de Fransız doktor Philippe Pinel tarafından ilerleyici zihin karışıklıkları gösteren 34 yaşındaki bir hasta nedeniyle ortaya atıldığı bilinmektedir. Pinel hastasına otopsi yapar ve makro düzeyde iki bulgu saptar: beyinde su oranı artmıştır ve beyin küçülmüştür. Bu veriler Alzheimer'in ünlü vakasıyla pekişen "*presenil demans*" kavramının da öncü verileridir. Yüz yıl sonra Alzheimer Pinel'in bu makroskopik bulgularına iki temel mikroskopik bulgu ekleyecektir. Alzheimer, 25 Kasım 1901 tarihinde Frankfurt'ta Auguste D. isimli, 50'li yaşların başında olan bir kadın hasta görür. Hastada afazi, dezoryantasyon, davranış bozukluğu, paranoya, işitsel hallüsinasyonlar ve psikososyal gerileme saptar. Yatışından iki yıl sonra hasta yatağa bağımlı ve inkontinan olur. Auguste D. Nisan 1906'da ölür, 1907'de Alzheimer hastanın beyniyle ilgili iki makroskopik ve iki mikroskopik bulgu sunar. Makroskopik bulgular Pinel'in daha önceden tanımladığı bulgulardır: beyindeki su oranının artması ve beynin küçülmesi. Mikroskopik bulgularsa yeni tanımlanmış bulgulardır: beyinde "senil" plaklar ve iğcikler. Böylelikle yüz yıl içinde demansla ilgili dört beyin bulgusu ortaya konulmuş olur ve yaklaşık 2400 yıllık bir zaman diliminde Hipokrat'ın "beyin sulanması" halinden, Pinel'in "demence" ine ve Alzheimer hastalığına doğru giderek daha özelleşen bir bilgi birikimi olur. Her üçünde de ortak ve çarpıcı olan husus; fiziksel olmayan, aksine "ruhi ve davranışsal" olan belirtilerin nedeninin düşünülmesinde beyne yönelinmesidir. Yine her üçünde de ortak olan, bu gibi durumlarda beyin suyundaki artışın ve beyindeki küçülmenin düşünülmesi ya da saptanmasıdır. Pinel ve Alzheimer'ın vakalarıyla ortaya çıkan önemli bir veri daha vardır: Her ikisinin vakası da genç denilebilecek yaşlardadır. Özellikle Alzheimer'ın vakası "presenil" bir vaka olarak kabul edilmiş, sonraki literatürde de böyle yer almıştır. Demans da bu vakalara kadar "senil" bir olgu olarak kabul edilmiş ve demansın seniliteyle ilişkisi doğal görülmüştür. Nitekim, Alzheimer'ın vakası yayınlanmadan önce ileri yaştan insanlara özgü ve daha çok "aterosklerotik demans" olarak kabul edilen vakalara ait raporlar vardır. İlerleyen yıllarla Alzheimer hastalığının sadece "presenil" bir hastalık olmadığı, "senil" grupta da karşımıza sık olarak çıkan bir hastalık olduğu anlaşılacaktır.

"Demence"den Alzheimer'a gelindiğinde binlerce yıldır bilinen bir fenomen ilk kez hastalık olarak tanımlanmış oluyordu. Hastalığın klinik, yaş ve patoloji özelliklerine göre tanımlanması beraberinde farklılıkların sorgulanmasını getirdi. Burada, yaşlı popülasyonda görülen ve ateroskleroza yorulan vakalar olduğu gibi farklı yaşlarda görülebilen ve Alzheimer'a pek benzemeyen

vakalar da vardı. Bu gözlemler "non-Alzheimer" demansların varlığının sorgulanmasını getirdi. Burada öncelikle kronolojik önceliği olan üç önemli örnek üzerinde durmak gerekecektir ki bunlar Pick Hastalığı, Binswanger Hastalığı ve Creutzfeldt-Jakob Hastalığı'dır.

Pick hastalığı ismini 1890'larda Prag Üniversitesinde psikiyatri profesörü olan Arnold Pick'den almıştır. Pick, demans öyküsü olan bir grup hastanın beyinlerini inceleyerek 1892'de sunduğu raporda bu hastaların beyin dokusu içinde yer alan bazı pigmentli cisimcikler tanımlamıştır. O tarihlerden beri bu cisimcikler Pick cisimcikleri olarak anılmaktadır. Daha sonraları Alzheimer da kendi vakalarının patolojisi göstermeyen bu tip vakalar tanımlamıştır. Pick'in tanımladığı ve Alzheimer'ın da gözlemlediği vakalarda temel klinik özellik dil ve davranış bozukluklarının ön planda olmasıydı. Binswanger hastalığı vasküler demans kavramı içinde yer alan ve hala tartışmalı yönleri olan bir hastalıktır. Otto Binswanger tarafından 1894'de tanımlanmış, hastalığa onun ismini 1902'de Alzheimer vermiştir. Binswanger'in iddiası beyindeki vasküler yetersizliğin beyin dokusu içinde özellikle ak cevherde atrofiye neden olarak demansa yol açmasıydı. Onun tanımladığı hastalar Alzheimer hastalarından farklı biçimde demans belirtilerinin yanısıra afazi, hemianopsi ve hemiparezi gösteriyordu. Kendisi önce bu tabloyu "Kronik Progresif Subkortikal Ensefalit" olarak isimlendirdi. Creutzfeldt-Jakob hastalığı 1920'de Alman nöroloğu Hans Gerhard Creutzfeldt tarafından ve kısa bir süre sonra da Alfons Maria Jakob tarafından tanımlanmıştır. Tanımlanan tablo içinde hızlı bellek kaybı, kişilik değişimleri ve halüsinasyonlarla oluşan demans, konuşma bozuklukları, myokloniler, ataksi ve nöbetler vardır.

Tanımlanmaları önemli aşamalar oluşturan bu hastalıklar dışında kronolojik olarak Lewy Cisimcikli Demans, Progresif Supranükleer Paralizi, Kortikobazal Dejenerasyon, Primer Progresif Afazi ve Semantik Demans'tan bahsedilebilir. Frederic Lewy 1900'lerin başında beyindeki anormal protein birikimlerini tanımlamış olsa da Lewy Cisimcikli Demans'ın güvenilir biçimde tanısı ancak alfasinükleinin boyanmasının mümkün hale geldiği 1990'ların ortalarında mümkün olabilmiştir. Hastalığın tanı kriterleri de 1994'de basımı yapılan DSM-IV'de yer almamış, 1996 yılında toplanan bir konsorsiyum tarafından şekillendirilmiştir. Progresif supranükleer paralizi (PSP) 1963'de Steele-Richardson-Olszewski tarafından tanımlanmıştır. Kortikobazal Gangliyonik Dejenerasyon 1968'de Rebeiz ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş, başlangıçta değişik isimlerle tanımlanan bu tablo sonunda günümüzdeki ismini almıştır. Primer Progresif Afazi sendromu 1982 yılında Mesulam tarafından "genelleşmiş demans olmaksızın ilerleyici afazi" adıyla tanımlanmıştır. Sonraki yıllar içinde sendromun gerek klinik gerekse de patolojik olarak bir spektrum oluşturduğu anlaşılmıştır. Klinik açıdan başlangıçta yapılan tutuk ve akıcı progresif afazi ayrımına daha sonra logopenik form eklenmiş, akıcı grubun içinden semantik demans adıyla farklı bir tablo ayrıştırılmıştır.

Yukardaki bilgilerden anlaşılabileceği gibi demans kavramı birkaç yüzyıl içinde oluşmuş, geçtiğimiz son birkaç dekatta ise alt-tipleri ve özgün kliniko-patolojik tablolar tanımlanmıştır. Önümüzdeki yıllarda, özgün tedaviler için temel oluşturacak daha da ayrıntılı ve moleküler temelli tanımlamaların yapılması sürpriz olmayacaktır

DEMANS KAVRAMI, GELİŞİMSEL VE EDİNSEL ZİHİNSEL BOZUKLUKLAR

Dr. Hakan Gürvit, Dr. Başar Bilgiç

Güncel hayatta bunama adı verilen demans kelimesi, köken olarak Latince zihin anlamına gelen "*mens*" kelimesinden türemiş bir kelimedir ve önündeki olumsuzluk ekiyle birlikte "yerleşmiş, varolan, edinilmiş olan zihnin sonradan yitirilmesi" anlamını taşımaktadır. Bu nedenle demanslar gelişimsel zihin sorunlarından farklılık gösterirler. Herhangi bir zaman kesitinde bir demanslı hasta ile bir oligofrenik (zihni az gelişen) hastanın zihinsel özürlülük, ya da yeterlilik düzeyleri işlevsel olarak benzerlik gösterebilir, Ancak demanslı hastalar edinsel nedenlerle (genetik ya da çevresel, sıklıkla da ikisinin birlikte etkileriyle) kendinde mevcut olan kapasiteyi yitirirken, oligofrenikler gelişimsel nedenlerle bu kapasiteyi yetersiz edinmektedir. Bu nedenle demans "erişkin merkezi sinir sisteminin hasarlanması sonucu gelişen zihinsel yeteneklerde bozulma" olarak ifade edilebilir.

Demans olarak nitelendirilebilecek bir zihinsel bozulma, tanımı gereği, doğal seyri açısından kalıcı ve sıklıkla da ilerleyici olmalıdır. İlerleyici demanslar, özellikle de Alzheimer hastalığı (AH) sıklıkla sinsi başlangıçlı ve yıllar içinde yavaş ve ilerleyici seyirlidir. Buna karşın akut olarak demans şiddetinde bir zihinsel bozukluğa neden olabilecek etmenler de vardır: yeterince şiddetli bir kafa travması, kognitif işlevler açısından stratejik bir konumdaki inme, global serebral iskemi ya da anoksi, klinik profil açısından demans özellikleri gösteren bir zihinsel bozukluğa neden olabilirler. Bu durumlarda, akut başlangıç sonrası zihinsel bozukluğun şiddeti en fazla olarak en erken evrede görülecek, hasta izleyen aylarda, serebral plastisitenin devreye girmesiyle, 1. yıl sonuna kadar sürebilecek bir düzelme eğilimi gösterecek, sonrasında ise düzelme tam olmamışsa arta kalan klinik tablo sekel olarak kalıcı olacaktır. Bu sekel demans şiddetinde olabilir, ancak AH'den farklı olarak, klinik ve nöropsikolojik olarak yıldan yıla farklılık göstermeyen bir statik demans özelliği gösterir. Nöroloji literatürü ve pratik kullanımda bu tür statik tablolara demans yerine *ensefalopati*

EPİLEPTİK SENDROM VE HASTALIKLAR

Dr. Betül Baykan, Dr. Ayşen Z. Gökyiğit

EPİLEPSİNİN TARİHÇESİ, EPİDEMİYOLOJİSİ VE PROGNOZU

Dr. S. Naz Yeni, Dr. İbrahim Bora

Epilepsi dünyada en sık görülen nörolojik hastalıklardan birisi olup, uzun süreli ya da yaşam boyu tedaviyi gerektiren kronik medikal bir sorundur. Epilepsi kelimesi Yunanca bir kelime olan "epilambanein" den kaynaklanmaktadır. Kavramak, yakalamak, ele geçirmek anlamına gelmektedir. Ülkemizde epilepsi kelimesinin karşılığı olarak Arapça "sar'a" kelimesi kullanılmaktadır.

Epilepsinin Tarihçesi

Epilepsi çok uzun çağlardan beri insanoğlunun dikkatini çekmiştir. Geçmişte epilepsi nöbetleri kötü ruhların bir büyüsü olarak kabul edilmiş, epilepsiye cinlerin, şeytanların yol açtığı düşüncesi epilepsi tedavisinin o dönemlerde temelini oluşturmuştur. Hastalığın yerel ve antik dillerde karşılığının olması hastalığın o dönem insanları açısından önemini vurgulamaktadır. Epilepsi ile ilgili bilinen en eski kayıtlar Mezopotamya uygarlığına aittir. Babil kralı Hammurabi'nin ünlü yasalarında (M.Ö. 1750 dolayları) bu konu ile ilgili yasa dikkati çekmektedir. O dönemin günlük dilinde epilepsi karşılığı olarak "bennu" sözcüğü yer almaktadır. 1067 M.Ö. – M.Ö. 1046 yıllarına ait Babil'de bulunmuş bir tablette ise epilepsi karşılığı olarak Sümerce "antasubba" (gökten düşme) sözcüğü kullanılmıştır. Mısırlılar epilepsiyi "nsjt" olarak isimlendirmiştir. Çin'de epilepsi "dian" olarak, konvülziyonlu nöbetler ise "xian" olarak isimlendirilmiş ve ilgili klinik gösteriler ayrıntılı anlatılmıştır. Ayurverdik tıp metinlerinde ise epilepsi için "atreya" ve "apasmara" sözcükleri benzer şekilde kullanılmıştır. Bu da oldukça ilginçtir, çünkü her iki kültürde de iki farklı kelime ile farklı nöbet tiplerinin tarifi yapılmıştır. Belki de epilepsi ile ilgili ilk sınıflandırma girişimi olarak kabul edilebilirler.

Hipokrat epilepsiyi beynin bir hastalığı olarak tanımlamış, kendisinden önce yapılmış ve daha sonraki çağlarda tekrar gündeme gelecek mistik yakıştırmaları yapmamıştır. Günümüz bilimsel yaklaşımları ilk olarak 19. yy'de başlamıştır. Sir Locock bromürü denemiş, 1912'de fenobarbital epilepsi tedavisinde yeni bir çağın başlangıcı olmuştur. JH Jackson epilepsinin çağdaş bilimsel yaklaşımında öncü, en önemli isimdir. H. Berger'in 1929'da EEG'yi bulması ve klinik uygulamaya sokması epilepsi pratiğinde ve araştırmalarında önemli basamaklardan birisidir. Epilepsi medikal tedavisindeki gelişmelerle birlikte Horsley ve Macewen cerrahi tedavi çalışmalarına 20. yy ilk çeyreğinde başlamışlardır. Gowers'in epilepsi nöbetlerini sınıflandırma çalışmaları çağdaş sınıflama için başlangıçtır.

Epidemiyoloji

Epilepsi ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar hastalığın tüm dünyada yaygın bir şekilde görüldüğünü göstermektedir. Epilepsi insidans ve prevalans değerleri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında bir takım farklılıklar göstermekte ve genel olarak gelişmiş ülkelere göre gelişmekte olan ülkelerde epilepsi görülme sıklığı daha yüksek olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde sağlık ile ilgili alt yapı yetersizlikleri semptomatik ve özellikle perinatal sebeplere bağlı epilepsi oranlarının artmasına neden olmaktadır.

Uluslararası Epilepsi Topluluğu ("International League Against Epilepsy"- ILAE) Epidemiyoloji Komisyonu epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmak üzere ortak bir terminoloji önerisinde bulunmuştur. Buna göre *epilepsi,* iki veya daha fazla sayıda tekrarlamış, ani, tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş epilepsi nöbetleri ile karakterize durumdur. Bir günde ortaya çıkan birden fazla nöbet tek nöbet olarak değerlendirilir, status epileptikus (SE) da tek atak olarak değerlendirilir. Febril konvülziyonlar ve yenidoğan nöbetleri bu tanıma dahil değildir. *Tek ya da izole nöbetler,* yirmi dört saatlik bir sürede görülen, bir ya da daha fazla sayıda epilepsi nöbeti olarak tanımlanmıştır.

ILAE Epidemiyoloji Komisyonu'nun önerilerine göre *akut semptomatik nöbetler,* kafa travması, beyin damar hastalıkları (BDH), santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonu,

SSS tümörleri, intrakranyal cerrahi, toksik nedenler, ani ilaç kesilmesi, metabolik bozukluklar, ateş ana başlıkları altında değerlendirilmiştir. Tanımlanan sebeplere bağlı olarak zamansal ilişkili yani söz konusu hastalığın akut döneminde ortaya çıkan nöbetler bu grupta yer alır.

Epilepside remisyon, hastanın nöbetsiz zaman dilimi olarak tariflenir ve 1, 2, 3, 5 yıllık aralarla hesaplanır. Remisyon oranları istatistiksel analizlerle %95'lik güven aralıkları ile hesaplanır. *Terminal remisyon,* takiplerde beş yıl ya da daha uzun süre nöbetsiz dönemi ifade eder. *Kronik epilepsi (aktif epilepsi)* ise başlangıçtan sonraki beş yılda hala nöbetlerin devam etmesi olarak tanımlanmaktadır.

Endüstrileşmiş ülkelerde genellikle insidans değerleri 20-70/100.000 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde izlenen insidans 64-122/100.000 civarındadır. Epilepsi hastalığında düşük insidans değerlerine karşın tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi prevalans, geçen yıllar içersinde giderek artış gösterir. Prevalans bir hastalığın frekansından ziyade kronikliğini, şiddetini ve hastalıktan kurtulma oranlarını belirtir. Çok farklı sonuçlar olmasına karşın gelişmiş ülkeler için ortalama epilepsi prevalansının 6/1000 olduğu ve WHO protokolü ile gerçekleştirilen prevalans çalışmalarında gelişmekte olan ülkelerde bu oranın ortalama 18.5/1000 olduğu hesap edilmektedir.

Çocuklarda ilk bir ay ve ilk bir yıl epilepsi insidansının en belirgin olduğu dönemdir. Gelişmiş ülkelerde yapılan bir grup çalışmada epilepsi insidansı bimodal bir dağılım göstermekte ve yaş ilerledikçe daha yüksek değerlere çıkmaktadır. Bu ülkelerde hayatın ilk yılında epilepsi insidansının yüksek olduğu, yaşla birlikte giderek düşüp, sabitleştiği ve 55 yaş üstünde tekrar artma eğilimine girerek en yüksek değerlerine 75 yaşın üstünde vardığı izlenmiştir. Bu çalışmalara göre, ileri yaş epilepsi gelişme riski açısından birinci dekada göre çok daha fazla bir risk faktörü olarak tanımlanabilir. Bu durum, özellikle endüstrileşmiş ülkelerde giderek artan ileri yaş popülasyonun varlığından dolayı önem taşımaktadır. Çocukluk çağında epilepsi insidansının azalmasında, bu toplumlarda çocuk sağlığı üzerine yapılan iyileştirmeler rol oynamaktadır. İleri yaşta epilepsi insidansının artması yaşam süresinin uzamasına ve semptomatik epilepsi olgularının daha uzun süre yaşamasına bağlı görünmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise yapılan insidans çalışmalarında yaşa bağlı insidans unimodal bir dağılım göstermiştir. Bu topluluklarda nüfusun önemli ölçüde genç olması bir faktör olabilir.

Cinsiyete bağlı insidans farklılıkları genel olarak desteklenmemiştir; bununla beraber bazı çalışmalarda dikkati çekmektedir. Erkeklerde epilepsinin daha fazla görülüyor olması erkeklerin sosyal hayata daha fazla katılmaları ve bu nedenle daha fazla travmaya maruz kalmalarıyla ya da alkole bağlı nöbetlerle ilişkili bulunmuştur. Yaşla birlikte insidans değerlerinde ortaya çıkan artışın erkeklerde kadınlara göre 10 yıl daha önce başlaması erkeklerdeki inme riski ile ilişkili düşünülmektedir. Yetmiş beş yaşından sonra kadınlarda da inme riskinin yükselmesi ile birlikte epilepsi insidansında belirgin bir artış dikkati çekmektedir.

Fokal (parsiyel), jeneralize ve sınıflandırılamayan epilepsi nöbetlerinin üç ana kategori olarak dağılımı incelendiğinde, bu dağılımın çoğunlukla fokal epilepsiler lehine hafifçe yüksek bulunduğu dikkat çekmektedir. Hauser ve ark.'ının Rochester'da gerçekleştirdikleri insidans çalışmasındaki nöbetlerin %40'ının jeneralize grupta yer aldığı ve yaşın, nöbet tiplerinin dağılımında önemli bir değişken olduğu görülmektedir. Hayatın ilk 5 yılında jeneralize nöbetler fokal olanlara göre daha sıktır ve ilk yaştan itibaren jeneralize epilepsilerin insidansı giderek azalmaktadır. Fokal epilepsiler ise ileri yaşlara kadar oldukça sabit bir insidansa sahipken, 65 yaşından sonra dramatik artışlar göstermektedir. Avrupa'da gerçekleştirilen çeşitli saha prevalans çalışmalarında fokal nöbetler %33-65 arasında, jeneralize nöbetler %17-60 arasında değişmektedir. Sınıflandırılamayan nöbetler genellikle %2-8 oranlarındadır.

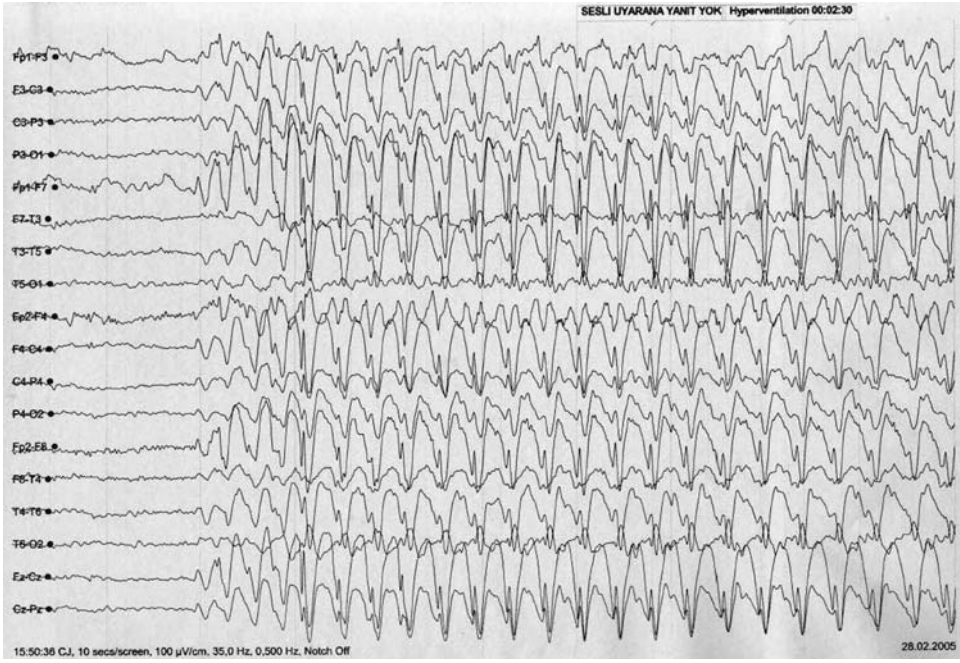
Ülkemizde Durum: Ne yazık ki Türkiye'ye ait epilepsi insidansı çalışması yoktur. Değişik bölgelerde gerçekleştirilmiş prevalans çalışmaları mevcuttur. Bu çalışmalarda da bazı metodolojik ve terminolojik farklılıklar izlenmektedir ve bu nedenle kıyaslanmaları güçtür. Mevcut prevalans çalışmalarından bazıları sınırlı nüfus üzerinde gerçekleştirilen çalışmalardır. Bu çalışmalardan elde edilen aktif epilepsi prevalans değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Epilepsinin Etyolojisi

Prevalans çalışmalarında etyoloji ile ilgili sağlıklı veriler elde edilemeyebilir. İyi gidişli ("benign"- selim, iyi huylu) ve çalışma tarihlerinde remisyonda olan epilepsilerle, yüksek mortalite ile seyreden kötü gidişli epilepsiler insidans çalışmalarında daha kolaylıkla yakalanabileceği için etyolojik verileri insidans çalışmalarına göre değerlendirmek daha sağlıklı olabilir. Endüstrileşmiş ülkelerdeki çalışmaların çoğunda spesifik etyoloji olguların %60-70'inde tanımlanmaktadır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde risk faktörlerinin daha yüksek oranlarda olmasına karşın semptomatik epilepsi oranları %40 ve daha az olarak bildirilmektedir. Çoğu zaman klinik verilere göre etyolojik ayırımın söz konusu olduğu bu çalışmalarda daha ileri teknolojinin sağladığı tetkikler kullanılabilse semptomatik epilepsilerin oranlarının yükselmesi beklenir. Avrupa'da gerçekleştirilen saha insidans çalışma sonuçlarına göz atıldığında etyolojilerin beyin damar hastalıkları (BDH), travma, neoplazmalarda yoğunlaştığı görülür.



Şekil 1 — Sağ anterior temporal bölgeden kaynaklanan iktal patern



Şekil 2 — Klinik olarak hastanın gözlerini açması ve cevapsızlığın eşlik ettiği jeneralize 3Hz diken dalga deşarjları tarzında absansa özgü iktal patern.

açık şekilde gözlemlenmesini sağlar. Monitörizasyonun süresi, klinik bilgiye bağlı olarak birkaç saatten birkaç güne kadar uzatılabilir. VEM endikasyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- tanıyı doğrulamak (örneğin, epilepsi, nonepileptik psikojen nöbet, senkop, vb)
- nöbeti sınıflandırmak (örneğin, nöbet tipini/tiplerini doğrulamak)
- nöbet sıklığını belirlemek
- nöbet tetikleyicilerini değerlendirmek
- küçük çocuklarda epilepsi tanısını koymak
- antiepileptik ilaç tedavisindeki değişiklikleri belirlemek
- epilepsi cerrahisine aday hastalarda epileptojenik bölge ya da bölgeleri lokalize etmek

Uzun süreli VEM, epileptik ve nonepileptik nöbetleri birbirinden ayırmanın tek yolu ve ameliyat öncesi değerlendirmenin gerekli bir parçası olabilir. Günümüzde yanlış tanı konularak dirençli epilepsi tanısıyla izlenen ve tedaviye yanıt alınamadığı için epilepsi merkezlerine sevk edilen hastaların yaklaşık %20'sinin nonepileptik nöbetleri olduğunun saptanması da VEM sayesinde olmaktadır. Herhangi şüpheli bir iktal olay meydana geldiğinde hastanın sorgulanabilmesi, reflekslerinin, kas tonusunun vb test edilebilmesi maksadıyla VEM sırasında, eğitilmiş bir teknisyen ya da hemşirenin sürekli olarak bulunması, yorumlamada büyük öneme sahiptir. Şüpheli iktal olay sırasında uygulanmak üzere, konuşma testlerini de içeren çeşitli test yöntemleri muayeneyi yapacak personel için hazır bulundurulmalıdır.

Epilepsi cerrahisi adayı olan hastalarda, yüzeysel elektrodlarla yapılan VEM'deki iktal EEG bulguları, epileptojenik odağın lokalizasyonu ve lateralizasyonu bakımından net bir şekilde belirleyici olamıyorsa ya cerrahiden vazgeçilir ya da hasta intrakranyal elektrodlar yerleştirilerek yeniden EEG monitörizasyonuna (invazif VEM) alınır.

Uzun süreli monitörizasyon taşınabilir ekipmanlarla da gerçekleştirilebilir (ambulatuvar EEG). Bu tip dinamik EEG kayıtları, monitörizasyon süresince hastaların ayaktan ya da yatarak rutin işlerini yapmalarına olanak sağlar. Bu tarz EEG kayıtlarının, hastada jeneralize deşarjlarla birlikte olabilecek nöbet olayının değerlendirilmesinde ve hastanede veya laboratuvarda yeniden oluşturulamayacak bazı ortam ve durumların monitörize edilmesinde faydası olabilir.

Epilepsi Tanısında Görüntüleme Yöntemleri

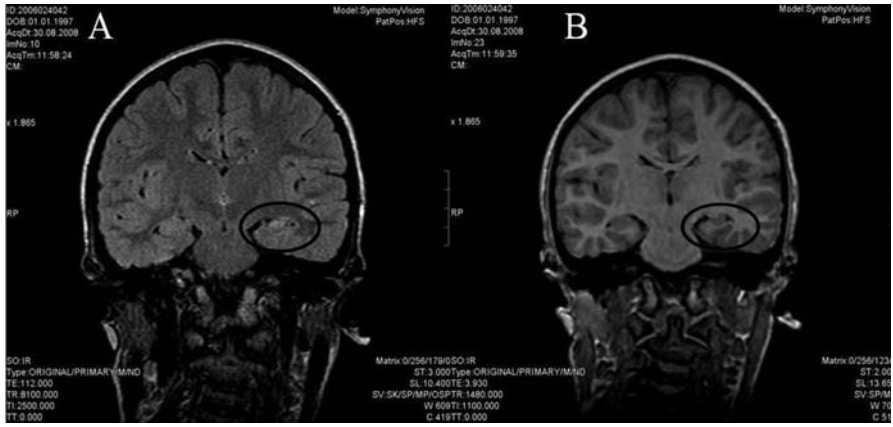
Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Günümüzde BT acil şartlarda değerlendirilen hastalarda tümör, kanama gibi bazı patolojik süreçlerin dışlanmasında kullanılır. Ancak BT hipokampal skleroz, kortikal displazi, kavernöz anjiyom, hamartom, düşük grad'lı glial tümör gibi patolojik durumları çoğunlukla gösteremez ya da silik bulgular kolaylıkla gözden kaçabilir. Bu nedenle ILAE nöbet yakınmasıyla hekime başvuran her hastaya eğer imkan varsa MRG yapılmasını önermektedir. Bunun istisnası ancak İJE ve 'çocukluk çağının iyi huylu epileptik sendromu' tanısı almış olgular olabilir. Ancak idyopatik epilepsilerde bile "dual" patolojiler olabileceği düşünülürse pratikte her olguya MRG yapmak gerekir. Standart MRG yerine özel epilepsi protokolu uygulanarak çekilen MRG'de tanı olasılığı %90'ın üzerine çıkmaktadır (Şekil 3 ve 4). Özel MRG teknikleri fokal epilepsilerde etyoloji ve temporal lob epilepsisinin en önemli nedeni olan hipokampal sklerozun saptanmasında çok önemlidir. En az 1.5 Tesla MRG ile koronal, özellikle hipokampusu gösteren oblik koronal ve aksiyal planda ince kesitler T1,T2 ve FLAIR sekanslarında elde edilir. Mezyal temporal skleroz (MTS)'un tipik MRG bulgusu hipokampusta volüm kaybı, T2 ağırlıklı kesitlerde sinyal artışı ve normal yapının kaybolmasıdır (Şekil 3). Kontrast madde kullanımı rutin epilepsi çalışmalarında ek bir yarar sağlamaz; ancak hastada tümör, inflamasyon veya infeksiyon kuşkusu varsa verilir.

Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS): Rutinde kullanılmaz. N-asetilaspartat/kreatin (NAA/Cr) oranının azalması MTS olan tarafla %90 oranında uyumlu bulunmuştur. Bu nedenle kliniği MTS düşündüren ancak MRG'si normal olan hastalarda yararlı olduğu belirtilmektedir.

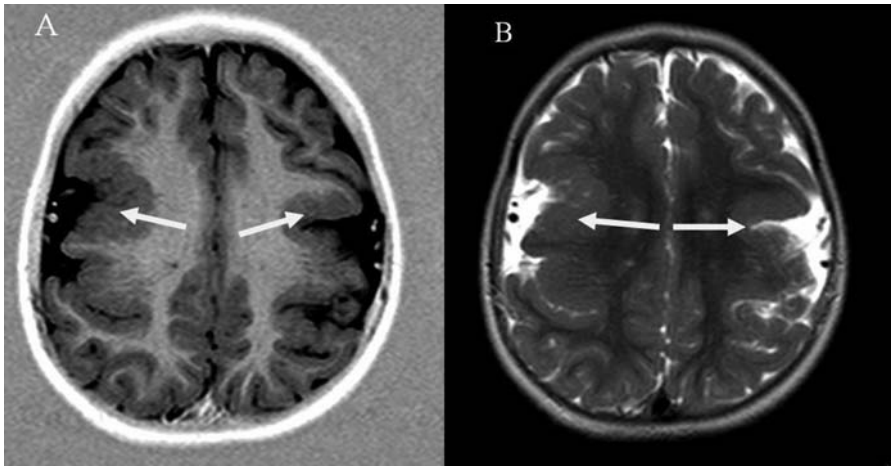
Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG): Özellikle epilepsi cerrahisi öncesinde lisan ve bellek fonksiyonunun lateralize edilmesinde, invazif bir yöntem olan intrakarotid amobarbital testine (WADA testi) alternatif bir metod olarak öne sürülmektedir. EEG- fMRG, EEG deşarjlarının ardındaki fonksiyonel ağların araştırılmasında yararlıdır.

Pozitron Emisyon Tomografi (PET): Pahalı, özel teçhizat ve personel gerektiren bir yöntem olduğundan kullanımı yaygın değildir. Sadece seçilmiş merkezlerde kullanılır. İnsanlardaki epilepsi çalışmalarında FDG (18F labeled floro-2-deoksi-D-glukoz) -PET yöntemi kullanılarak metabolik değişiklikler araştırılır. İnteriktal dönemde gösterilen hipometabolik alanlar 'epileptojenik zon' ile uyumludur.

Tek Foton Emisyon Tomografi ("single photon emission computerized tomography"-SPECT): Beyinde spesifik bölgelere bağlanan radyoizotop iliştirilmiş moleküllerin bir gama kamera ile saptanması yöntemidir. Bu yöntemle beyin kan akımındaki bölgesel artış veya azalmaları saptamak mümkündür. İnteriktal dönemde yapılan SPECT çalışmalarında epileptik alanda hipoperfüzyon saptanır. Ancak fokal epilepsilerde inte-



Şekil 3 — Mezyal temporal skleroz. **A.** Koronal FLAIR sekansında sol hipokampusta sinyal artışı ve volüm kaybı, **B.** 3-boyutlu T1 ağırlıklı volümetrik sekans (MPRAGE) ile sol hipokampusta volüm kaybı (Ege Üniversitesi Nöroradyoloji BD arşivi).



Şekil 4 — Kortikal displazi. **A.** T1 ağırlıklı turbo "inversion recovery" (IR) sekansında bilateral kortekste kalınlaşma, normal kıvrımların kaybolması. **B.** Aynı hastanın T2 ağırlıklı turbo spin eko sekans görüntülemesi (Ege Üniversitesi Nöroradyoloji BD arşivi).

riktal SPECT'in duyarlılığı düşük, yanlış pozitif oranı yüksektir. Buna karşın iktal dönemde yapılan SPECT ile epileptik alanda hiperperfüzyonun gösterilmesi daha değerlidir. Hiperperfüzyonun gösterilebilmesi için radyoizotopun nöbetin başlamasından sonraki saniyelerde verilmesi gerekir; bu nedenle ancak VEM için yatırılıp izlenen hastalarda uygulanabilir. İktal SPECT özellikle epilepsi cerrahisi düşünülen hastalarda lokalizasyonun kesinleştirilmesinde yararlıdır. Son yıllarda SPECT ve MRG'nin birlikte kullanıldığı "substraction ictal SPECT co-registered to MRI" (SISCOM) tekniği ile temporal ve ekstratemporal epilepsilerde lokalizasyon yapma olasılığı artmıştır.

Laboratuvar Tetkikleri

Antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisine başlamadan önce rutin kan tetkiklerinin yapılması elde bir temel bilgi olması açısından önemlidir. Tetkikler tam kan sayımı, trombosit, rutin biyokimya kan şekeri, BUN, elektrolitler, Ca, Mg, kreatinin, Fe, kolesterol, bilirübin, alkalen fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total protein, albümin, globulin, PT ve

MULTİPL SKLEROZ VE DİĞER MİYELİN HASTALIKLARI

Dr. Mefkûre Eraksoy

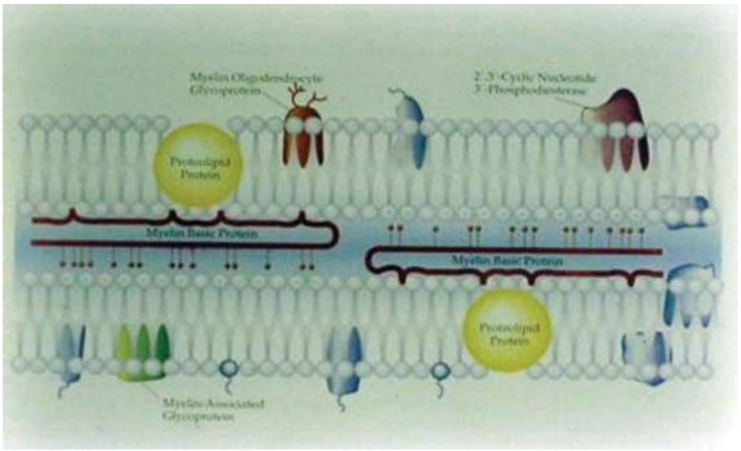
Santral sinir sisteminin (SSS) miyelin hastalıkları, oligodendrosit ve onun ürünü olan, biyokimyasal olarak normal miyelinin ön planda etkilenmesine göre demiyelinizan ve biyokimyasal olarak anormal yapıdaki miyelinin etkilenmesiyle oluşan dismiyelinizan hastalıklar (kalıtsal miyelin hastalıkları) olarak iki gruba ayrılabilir. Bu gruplar, başlıca oligodendrosit ve onun ürünü olan miyelini doğrudan ve/veya dolaylı olarak etkileyerek farklı klinik tablolara yol açan bir yelpaze oluştururlar. Demiyelinizan hastalıklarda normal miyelin infeksiyöz, otoimmun, toksik, metabolik ve damarsal nedenlerle bozulabilir. İnfeksiyona bağlı demiyelinizan hastalıklar (progresif multifokal lökoensefalopati = PML, vb.), damarsal nedenlere bağlı demiyelinizan hastalıklar (Binswanger hastalığı,vb), immunolojik mekanizmalarla demiyelinizasyona sebeb olan hastalıklar (paraneoplastik bozukluklar gibi) indirekt yollarla demiyelinizasyon yaptıkları için birincil ilgili oldukları bölümlerde ele alınacaktır (bkz. infeksiyon hastalıkları, beyin damar hastalıkları ve onkoloji bölümleri). Bu bölümde başlıca multipl skleroz (MS), akut disemine ensefalomiyelit (ADEM), akut hemorajik lökoensefalopati (AHL) ve diğer bağışıklık sisteminin santral sinir sistemini(SSS) etkilemesiyle ortaya çıkan inflamatuar demiyelinizan hastalıklar ve genetik, metabolik miyelin hastalıkları gözden geçirilecektir. Miyelin hastalıklarının güncel sınıflaması Tablo 1'de görülmektedir (Compson ve ark. 2005; Lublin ve Miller, 2010; Luchinetti ve Hohfeld, 2010).

Tablo 1 — Miyelin Hastalıkları

Otoimmun
Akut disemine ensefalomiyelit
Akut hemorajik lökoensefalopati
Multipl skleroz
İnfeksiyöz
Progresif multifokal lökoensefalopati
Metabolik/Toksik
Karbon monoksit zehirlenmesi
B12 vitamini eksikliği
Civa zehirlenmesi
Santral pontin miyelinolizis
Hipoksi
Marchiafava-Bignami sendromu
Radyasyon
Alkol/tütün ambliyopisi
Miyelin metabolizmasının kalıtsal bozuklukları
Metakromatik lökodistrofi
Canavan hastalığı
Adrenolökodistrofi
Krabbe hastalığı
Alexander hastalığı
Pelizaeus-Merzbacher hastalığı
Fenilketonüri
Vasküler
Binswanger hastalığı

Miyelinin Yapısı ve Görevleri

Miyelin, aksonun etrafını saran, hızlı iletiden sorumlu (saltatory conduction), aksona sıkıca yapışmış iki lipid tabakası ve arasında yer alan özel proteinlerden oluşmuştur. Periferik sinir sisteminin miyelini, bir aksonal segmenti saran *Schwan hücresi* tarafından yapılırken, merkez sinir sisteminde miyelin *oligodendrosit*ler tarafından oluşturulur (Şekil 1,2). Bir oligodendrosit plazma membranı aracılığıyla 20-40 aksonun miyelin kılıfını oluşturur. Hücre uzantıları aksonun etrafını sardıkça sitoplazmik ve ekstrasellüler plazma yaprakları yapışık, yakın pozisyonda kapanır. Merkezi ve periferik sinir sistemi miyelininin proteinleri farklıdır. Proteolipid protein (PLP) merkezi sinir sistemi proteinlerinin yaklaşık %50'sini oluşturur. PLP integral bir membran proteinidir; ve interperiod çizgisinde dış yaprağı tutmaktan sorumludur. Bu proteinin kodlanmasındaki genetik sorun Pelizeaus Merzbacher hastalığına yol açabilir. Miyelin bazik proteini (MBP), merkez sinir sistemi miyelininin %30'unu periferik sinir miyelininin %10'unu oluşturur. Miyelin bazik proteini integral bir protein değildir, fakat sitoplazmik yüzeye bağlanır, ana yoğun çizgilerin sıkılaşmasından sorumludur. Protein zero (P0) başlıca periferik sinir miyelin proteinidir; ve PLP'ye benzer şekilde interperiod çizgisini güçlendiren bir görevi vardır."Myelin associated glycoprotein (MAG)" hem merkezi hem periferik sinir sisteminin %1'ini oluşturur. "Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)" ve "cyclic nucleotide phosphodiesterase (CNP) merkez si-



Şekil 1 — Miyelinin yapısı (Jorge R Oksenberg, Stephen L Hauser. The molecular pathogenesis of multiple sclerosis. Joseph B Martin (ed) Molecular Neurology, Scientific American,Inc.,New York,1998,p211'den alınmıştır.)

nir sistemi miyelininin küçük yapıtaşlarıdır; ve periferik sinir sistemindeki miyelinde bulunmazlar. Periferik miyelin protein 22 (PM 22) periferik sinir sistemi miyelininin küçük bir unsurudur (Lublin ve Miller, 2010).

MULTİPL SKLEROZ

Dr. Mefkûre Eraksoy, Dr. Serpil Bulut, Dr. Recep Alp

Multipl skleroz (MS) merkez sinir sisteminin inflamatuar demiyelinizan ve dejeneratif bir hastalığıdır. Multipl skleroz'un sıklığının enlem dairelerine göre değiştiğini gösteren çalışmalara göre dünyada 2-2.5 milyon MS'li birey yaşadığı düşünülür. Türkiye'nin 42. enlem daireleri arasında yer aldığı gözönüne alındığında, MS'in ortalama 2000-2500 kişide bir görüldüğü tahmin edilir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yaklaşık 400.000 MS'li birey bulunduğu bildirilir. Multipl skleroz tüm dünya'daki genç erişkinlerde (20-40 yaş) travmadan sonra en önemli özürlülük nedenidir (Compson ve ark. 2005; Lublin ve Miller, 2010). Multipl skleroz tedavisinde son 20 yıldaki gelişmeler, öncesinde tedavisi olmadığı düşünülen bu hastalıkta yeni umutları ortaya koyarken, bu alandaki yoğun çalışmalar hastalığın değişen derecelerde tedavi edilebilen, kontrol edilebilen değişik prognozlara sahip grupları içerdiğine ilişkin ipuçları vermiştir. Günümüzde, diğer birçok hastalıkta olduğu gibi erken tanı ve tedavi yaklaşımları uzun sürede hastalığı sınırlandırma ve uzun süreli özürlülüğü kontrol etme bakımından önem taşır.

Multipl skleroz'un erken tanı ve tedavisinin öneminin anlaşılmasında, hastalığın doğal seyrinin, patolojisinin ve inflamatuar hastalık aktivitesinin anlaşılması kritik önem taşımaktadır.

Multipl skleroz yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmakla birlikte1800'lü yılların ilk yarısına ilişkin bilgi olmaması MS'in nispeten yeni bir hastalık olduğu şeklinde yorumlanır. Oysa,MS'i düşündüren bilgilere daha erken yıllarda da rastlanır. St Lidwina of Schiedam'da (1380-1433) 18 yaşında yineleyici bir nörolojik hastalık ortaya çıkmıştır ve tablo kuvvetle MS'i düşündürmektedir. Bunu 1824'te Olivier'in bildirisi izler. Bundan kısa süre sonra Carswell (1838), patolojik anatomi atlasında bir MS olgusu sunmuştur. İzleyerek, Cruveilhier, klinik olgu sunumlarıyla birlikte MS'in tüm patolojik tanımını atlasında basmıştır. Frerichs, Valentiner, Turck, Rokitansky ve Rindfleisch konuya önemli katkılarda bulunmuşlardır. 1866'da Vulpian tanımlanan bu patolojik tabloya "sclérose en plaque" adını önermiştir. Jean Martin Charcot multipl skleroz'un farklı ve özgün bir tablo olduğu konusunda en önemli rolü oynamıştır. Charcot, ayrıca hastalığın klinik spekturumu ve histolojik görünümünü de tanımlamış, inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkat çekmiştir. Pierre Marie 1884'te ilk kez multipl skleroz'un infeksiyöz bir nedeni olabileceğini öne sürmüştür. Bu hipotez hala tartışmalıdır. Demiyelinizan hastalıkların anlaşılması konusunda önemli bir adım, 1935'te "deneysel alerjik ensefalomiyelit" in Rivers tarafından tanımlanmasıyla atılmıştır.İzleyen yıllarda mikroskoplarda, doku boyalarındaki gelişmeler, sonyıllarda ise görüntüleme, immunoloji ve diğer temel bilim alanlarındaki gelişmeler değişik tiplerde demiyelinizan/dismiyelinizan hastalıkların tanımlanmasına sebeb olmuştur (Compson ve ark. 2005; Lublin ve Miller, 2010; Luchinetti ve Hohfeld, 2010; Diker, 1929).

ablasyonu ile sağlanan yoğun immunosupresyon olarak özetlenebilir. Klinik pratikte MS'e tedavi yaklaşımları öncelikle SSS'inde süren inflamasyonun baskılanması ve akson kaybının kontrol altına alınması, remiyelinizasyonun uyarılması, ortaya çıkan belirtilere yönelik tedavilerin uygulanması şeklindedir. Hastalığın günümüzdeki tedavisi üç anabaşlık altında toplanabilir:

a. Akut atak tedavisi
b. Yineleyen atakların ve gelişen özürlülüğün tedavisi,
c. Belirtilerin tedavisi

MS için tam koruyucu ya da şifa sağlayıcı bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Mevcut birçok tedavi, atak sıklığını azaltmayı, ataklardan düzelmeyi hızlandırmayı, böylece doğrudan atağa bağlanan sabit özürlülüğü önlemeyi ve belirtilerin hafifletilmesini sağlar . Hastalık sürecindeki ilerlemenin yol açtığı özürlülüğü ve sürekli kötüleşmeyi önlemek fizik yetenekleri arttırır ve bazı komplikasyonları önler. Ayrıca, MS'in doğal seyrini değiştiren tedaviler de mevcut olup bu yönde yeni tedaviler ve iyileştirmeyi hızlandırmayı amaçlayan birçok ilaç araştırma aşamasındadır.

Atak Tedavisi: Kortikosteroidler, MS'te atak tedavisi için en sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Kortikosteroidler sitoplazmik reseptörlere bağlanarak hücre nükleusunun içine girerler interlökin-1, interlökin 2, tümör nekroz faktörü alfa, proinflamatuar sitokinlerin transkripsiyonunu ve kollagenaz, elastaz ve plazminogen aktivatör gibi proinflamatuar enzimleri inhibe ederler. Bu antiinflamatuar etkiler atakların akut tedavisi için kullanılmaktadır. Adrenokortikotrop hormon (ACTH)'nun bir atak döneminde düzelme hızını arttırdığı gösterilmiştir, fakat uzun süreli tedavi edici etkisi yoktur. Adrenokortikotrop hormonun önceden kestirilemeyen yanıtı yüzünden oral kortikosteroid ve özellikle son zamanlarda intavenöz metilprednizolon tercih edilen tedavilerdir. Optik nevrit tedavi çalışmasından elde edilen sonuçlar, intravenöz metilprednizolon'un (İVMP) prednizolon'a göre düzelme hızını arttırdığını ve gelecek atağın süresini geciktirdiğini göstermiştir. İzleyen bazı çalışmalar, konunun bazı tartışmalı yönleri olduğunu ortaya koysa da bu yöntem pratik uygulama da genel kabul görmektedir ve İVMP akut MS ataklarının tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Özürlülük yaratan atakların tedavisi için önerilen doz 500-1000 mg/gün metilprednizolon, 3-10 gün süreyle uygulama şeklindedir. Hastanın özelliklerine göre oral /İV kortikosteroid eklenebilir ya da eklenmez. Bu tedavi ayaktan uygulanabilir. Yan etkiler, sıklıkla sıvı tutulmasına bağlı ödem, potasyum kaybı, kilo alımı, mide barsak rahatsızlıkları, akne, emosyonel dengesizlik, uykusuzluk nadiren diabetes mellitus ve hipertansiyondur. Yüksek doz steroid tedavisiyle birlikte tuz kısıtlanması, potasyumdan zengin diet, potasyum kaybettiren diüretiklerin kullanılmaması önerilir. Emosyonel dengesizlikler için Lityum karbonat (2x300mg/gün p.o), depresif duygu/insomni durumunda serotonin geri alım inhibitörleri kullanılabilir. Hastaların 1/3'ü kortikosteroidlerin kullanılmasına karşın bir ataktan sonra yeterli iyileşme göstermeyebilir ve diğer tedaviler gerekir (Luchinetti ve Hohlfeld, 2010). Hem kortikosteroide yanıt vermeyen MS ataklarında, hem de diğer fulminan demiyelinizan olaylarda *plazma değişimi* 7-9 kür şeklinde, 54mL/kg ya da her değişimde 1.1 plazma değişimi, günaşırı olarak 14 gün süreyle uygulanır. Plazma değişiminin maaliyeti yüksek ve etkisi ile ilgili veriler sınırlı olduğu için seçilmiş hastalarda düşünülmelidir (Weinshenker ve ark. 1999).

İntravenöz immunglobulin (IVIG) erişkin MS hastalarında denenmiş, atak oranını azalttığı ve özürlülüğü azaltma eğilimi olduğu bildirilmiştir. Çocuk ve ergenlerin inflamatuar demiyelinizan hastalıklarında (MS, ADEM vb.) yoğun kortikosteroid kullanımının büyüme ve gelişmeyi etkilememesi için tercih edildiği durumlar olabilir. Bu konuda düzenli bir protokol olmayıp, bu tedavi kullanım için sağlık otoritelerinden onay almamıştır (Havrdova ve ark. 2009).

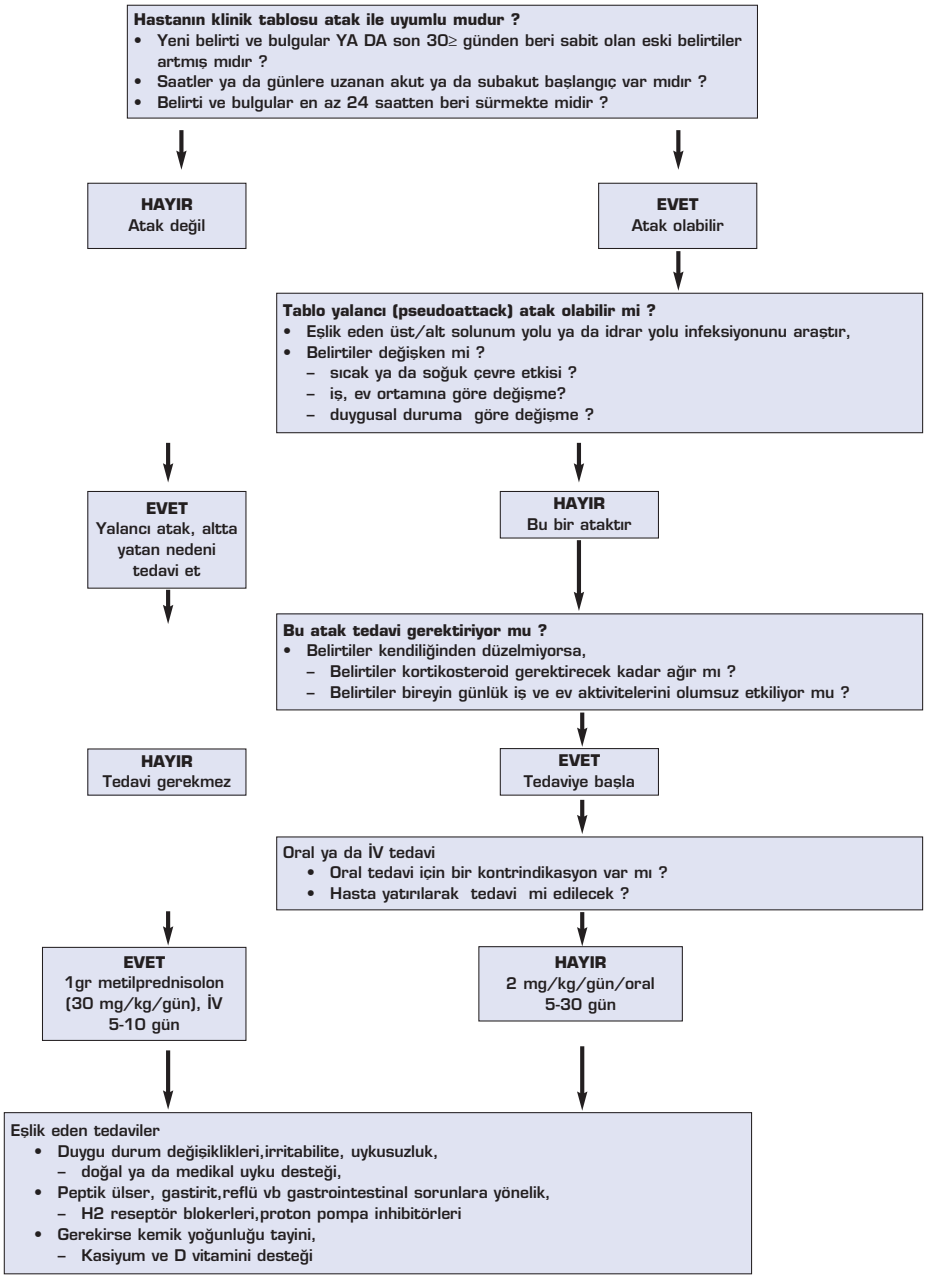
Doğal Seyri Değiştirmeye Yönelik Tedaviler: Tedavideki ana hedeflerden biri hastalığın doğal seyrini değiştirmektir. Multipl skleroz klinik çalışmalarında, atakların sıklık ve şiddetinin azaltılması, süreğen ilerleyici döneme girişi önleme, özürlülüğün ilerlemesini durdurma hedeflenir. Manyetik Rezonans Görüntüleme'de görülen, hastalık aktivitesini etkileme, değiştirme ikinci hedeftir.

Hastalık Sürecini Kontrol Eden Tedaviler: Yineleyici MS ve ataklı, ikincil ilerleyici MS için hastalık sürecini kontrol eden ilaçlar Tablo 5'te görülmektedir.

Hastalık sürecini kontrol eden ilaçlar (HSKİ) klinik atak sıklığını azaltırlar. IFNB beta-1b nin atakların şiddetini de azalttığı gösterilmiştir (The IFNB Multiple Sclerosis Study Group, 1993; The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of Bristish Columbia, 1995; Kappos ve ark. 2004). Atak sıklığının kas içi injeksiyon şeklinde uygulanan IFNB beta-1a ile %18 azalırken, derialtı (subcutenous) uygulanan IFNB beta-1a ile %32, IFNB-1b ile %33 ve glatiramer asetat (GA) ile %29 azaldığı bildirilmiştir (Jacobs ve ark. 2000; Durelli ve ark. 2002; Panitch ve ark. 2002; Johnson ve ark. 1995; Johnson ve ark. 1998). HSKİ'lerin klinik ataklar üzerindeki etkileri nispeten hafif olmakla birlikte, MRG parametreleri üzerindeki etkiler daha kuvvetlidir. Çeşitli çalışmalarda, HSKİ'lerin kontrast tutan lezyon sıklığını %35 ile %95 arasında azalttığı, ayrıca yeni T2A lezyon yükünü de etkiledikleri ortaya konmuştur. Yineleyici MS'li hastalarla yapılan klinik çalışmalarda, bütün bu ilaçların T2A lezyon yükündeki birikimi azalttığı bildirilmiştir. *İnterferon beta preparatları* başlıca yineleyici MS için onay almıştır: IFNB-1a *Avonex* haftada bir kas içi 30 µg, IFNB-1a *Rebif* 22-44µg 3x1 SC hafta, IFNB-1b *Betaferon/Betaseron* 250µg SC

MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİ İÇİN ALGORİTMALAR

Multipl skleroz'da atak tedavisi



MERKEZ SİNİR SİSTEMİNİN DİĞER İNFLAMATUAR, GRANÜLOMATÖZ VE OTOİMMUN HASTALIKLARI

Dr. Gülşen Akman-Demir

Merkezi sinir sistemini (MSS) tutan inflamatuar hastalıklar içinde en geniş yeri multipl skleroz (MS) ve ilişkili demiyelinizan hastalıklar tutmaktadır. Ancak bunun dışında da pek çok inflamatuar hastalık seyrinde MSS tutulumu görülmektedir. Periferik sinir sisteminin otoimmün hastalıkları ile MSS'nin, patogenezinde bazı antikorların rol oynadığı bilindiği halde ağırlıklı olarak hücresel immünite ile ortaya çıkan multipl skleroz ve ADEM gibi otoimmün hastalıklarına ilgili bölümlerde değinilecektir. Bu bölümün ilk kısımda paraneoplastik sendromlar ve sinir sisteminin diğer antikor aracılı otoimmün hastalıkları ele alınmıştır. Bu kısımda ağırlıklı olarak bir serum veya beyin-omurilik sıvısı (BOS) antikoru ile ilişkilendirilen MSS hastalıklarından bahsedilecektir. Bu hastalıkların önemli bir kısmında, saptanan serum ve BOS antikorlarının patojenik özellikleri belirlenemediği ve biyolojik bir tanı belirteci olmak dışında bir özellikleri bulunmadığı için antikor aracılı hastalıklar yerine antikorla ilişkili hastalıklar deyimi tercih edilmiştir. MSS'nin antikorla ilişkili otoimmün hastalıklarını biraz yapay bir sınıflama ile paraneoplastik nörolojik sendromlar (PNS) ve otoimmün kanalopatiler olarak ele almak mümkündür. Birinci grupta nörolojik bulgulara eşlik eden bir tümör bulunmakta, ikinci grupta ise hastaların serum ve BOS örneklerinde hücre membranında bulunan iyon kanallarına karşı antikorlar saptanmaktadır. Otoimmün kanalopatilerin bir kısmı kanserle beraber görülme eğiliminde olduğundan bu iki grup birbiriyle belli oranda örtüşmektedir. Bunların dışında altta yatan herhangi bir tümörün belirlenemediği ve iyon kanalı dışı MSS antijenlerine karşı gelişmiş antikorların saptandığı az sayıda hastadan oluşan üçüncü bir hastalık grubu da bulunmaktadır. Bölümün ikinci kısmında sistemik inflamatuar/otoimmun/granülomatöz hastalıkların seyrinde görülebilen nörolojik komplikasyonlara yer verilmektedir. Sistemik tutulum olmaksızın sadece MSS'de etkilenme yapan inflamatuar hastalıklar (merkezi sinir sisteminin primer anjeiti) da bu bölümde ele alınmıştır.

PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLAR VE SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN ANTİKORLA İLİŞKİLİ OTOİMMÜN HASTALIKLARI

Dr. Erdem Tüzün

Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar

Bir tümörün eşliğinde ortaya çıkan, ancak sinir sisteminin kanser hücreleri ile doğrudan invazyonu, koagülopati, infeksiyon veya kanser tedavisinin yan etkisi gibi mekanizmalarla açıklanamayan nörolojik tablolar, paraneoplastik nörolojik sendromlar (PNS) başlığı altında toplanmaktadır. PNS'ın kesin prevalansı bilinmemekle beraber kanser hastalarında PNS görülme sıklığının 1/1000 ile 1/10000 arasında olduğunu bildiren yazılar bulunmaktadır (Darnell ve ark. 2003). Ancak kısa bir süre önce, ardışık 60000 kanser hastasının tarandığı bir çalışmada paraneoplastik antikor saptanma sıklığının %0.9 olarak bildirilmesi (Pittock ve ark. 2004) PNS prevalansının sanılandan çok daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

PNS'ın sıklıkla eşlik ettiği kanser tipleri küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve nöroblastoma gibi nöroendokrin tümörler, timomalar, teratomlar ve B-hücre kaynaklı hematolojik kanserlerdir. KHAK olgularının %3-5'inde, timomaların %15-20'sinde, B veya plazma hücreli neoplazilerin ise %3-10'unda PNS gözlenir. Akciğer ve timoma dışı organlardan kaynaklanan solid tümörlerde PNS gelişme sıklığı muhtemelen %1'in altındadır (Elrington ve ark. 1991). Bazı PNS türleri sıklıkla kanserle beraber ortaya çıkmakta ve varlıkları kuvvetli bir şekilde nörolojik bulguların altında bir tümörün yattığını düşündürmektedir ("klasik sendromlar"); beyinsapı ensefaliti ve polimiyozit gibi "klasik olmayan" sendromlarda eşlikçi bir kanser bulma olasılığı düşüktür (Tablo 1). Bu olgularda kanserin diğer komplikasyonlarının öncelikli olarak taranması gerekmektedir (Darnell ve ark. 2003).

Patogenez: PNS hastalarının önemli bir kısmının serum ve BOS örneklerinde MSS antijenleri ile reaksiyona giren

Tablo 1 — Paraneoplastik Nörolojik Sendromlar

	Klasik Sendromlar	Klasik Olmayan Sendromlar
Merkez sinir sistemi	Subakut serebellar dejenerasyon Limbik ensefalit Ensefalomiyelit Opsoklonus-miyoklonus	Beyinsapı ensefaliti Optik nörit Stiff-person sendromu Miyelit Nekrotizan miyelopati Motor nöron hastalığı Retinopati
Periferik sinir sistemi	Lambert-Eaton miyastenik sendromu Subakut duysal nöronopati Gastrointestinal parezi ve psödoobstrüksiyon Dermatomiyozit	Miyastenia gravis Subakut motor nöropati Subakut/kronik sensorimotor nöropati Guillain-Barré sendromu Vaskülitik nöropati Otonomik nöropati Mononöritis multipleks Brakiyal nörit Nöromiyotoni Polimiyozit Akut nekrotizan miyopati

anti-nöronal antikorların saptanması kanserle ilişkili nörolojik tabloların ağırlıklı olarak immünolojik mekanizmalarla oluştuğunu düşündürmüştür. Bu antikorların pek çoğu hem MSS hem de tümör dokusu tarafından sentezlenen nöronal proteinler (onkonöronal antijenler) ile reaksiyona girmektedir. Ayrıca etkilenen sinir sistemi alanlarında inflamatuar hücre infiltrasyonunun olması, bazı paraneoplastik otoantikorların pasif transferi ile deneysel hayvan modellerinin gerçekleştirilebilmesi ve plazmaferez gibi otoantikorları dolaşımdan uzaklaştıran tedavi yöntemlerinin bazı olgularda klinik düzelmeye yol açması bu görüşü desteklemektedir (Tüzün ve ark. 2007; Dalmau ve ark. 2008; Graus ve ark. 2010). Ancak kanser olgularında, çok çeşitli nörolojik tabloların hem immünolojik olmayan mekanizmalarla gelişebildiği, hem de kanser hücrelerinin doğrudan etkilerine bağlı oluşmadıkları bilinmektedir. Bu mekanizmalar arasında tümör ile sinir dokusu arasında temel besleyici maddelerin tüketimine yönelik yarışma (B1, B12 ve niasin gibi vitaminlerin eksikliği gibi) ve tümör kökenli nörotoksik maddelerin varlığı (tümör hücreleri tarafından aşırı serotonin üretimi gibi) sayılabilir. Ayrıca, Crow-Fukase sendromu ve kaşektik miyopati gibi kanserle ilişkili bazı hastalıkların oluşumunda antikorlardan çok proinflamatuar sitokinlerin, matriks metalloproteinazların ve çeşitli büyüme faktörlerinin rol oynadığı gösterilmiştir (Darnell ve ark. 2003; Tüzün ve ark. 2007; Dalmau ve Rosenfeld, 2008; Graus ve ark. 2010).

Hücre membranında bulunan iyon kanallarına karşı gelişen antikorlarla (Tablo 2) ilişkili PNS'ın ağırlıklı olarak antikor aracılı mekanizmalarla ortaya çıktığı görüşü giderek yaygınlık kazanmaktadır. Bu antikorların deney hayvanlarına uygulanması durumunda ilişkili nörolojik sendromun klinik ve/veya elektrofizyolojik bulguları ortaya çıkmakta ve plazmaferez gibi antikorları dolaşımdan uzaklaştıran tedavi yöntemleri semptomların gerilemesini sağlamaktadır (Tüzün ve ark. 2007). İyon kanalı antikorları altta yatan bir tümör olmaksızın da nörolojik sendromlara sebep olabilirler. Voltaja duyarlı kalsiyum kanalı (VGCC) antikoru saptanan olguların %50-60'ında, voltaja duyarlı potasyum kanalı (VGKC) antikoru saptanan olguların %20-30'unda, N-metil-D-aspartat tipi glutamat reseptörü (NMDAR) antikoru saptanan olguların %60'ında kanser saptanabilmiştir (Tüzün ve ark. 2007). Yakın zaman önce tanımlanan alfa-amino-3-hidroksil-5-metil-4-isoksazol-propionat (AMPA) ve gama-aminobütirik asit B ($GABA_B$) reseptörü antikorları ile ilişkili sendromlarda da kanser görülme sıklığı %70'in altındadır (Graus ve ark. 2010). VGCC antikoru bulunan olgularda Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS) ve serebellar dejenerasyon, VGKC antikoru bulunan olgularda nöromiyotoni, Morvan sendromu ve limbik ensefalit, NMDAR antikoru saptanan olgularda ise limbik ensefalit gözlenmektedir (Graus ve ark. 2010; Vincent ve ark. 2004; Dalmau ve ark. 2007; Zuliani ve ark. 2007). Hücre içindeki antijenlere (Tablo 2) karşı gelişmiş antikorlarla karakterize hastalıklar, yukarda bahsedilen sendromların aksine, T hücre aracılı mekanizmalarla ortaya çıkıyor gibi gözükmektedir. Bu sendromlarda, serum veya BOS örneklerinde saptanan antikorların patojenik özelliğe sahip olmadığı ve reaktif oldukları nöronal antijenlere karşı gelişen T hücre yanıtının bir yan ürünü olarak oluştukları düşünülmektedir (Tüzün ve ark. 2007). Bazı PNS olgularının serum ve BOS'unda Hu ve Yo gibi hücre içi antijenleri tanıyan T lenfositlerinin gösterilmesi, bu sendromlarda intratekal antikor üretimi olması ve hücre içi antijen antikorlarının nörolojik sendromu olmayan kanser olgularında çok nadiren gözlenmeleri, bu gruptaki PNS'da hücresel immünitenin rol oynadığını düşündürmüştür. Ayrıca, Ma-spesifik T lenfositlerinin deney hayvanlarına uygu-

SİNİR SİSTEMİ'NİN EDİNSEL NUTRİSYONEL METABOLİK, ENDOKRİN HASTALIKLARI

Dr. Münife Neyal

Sinir sistemi diğer tüm sistemlerin sağlıklı çalışmasında merkezi düzenleyici olarak rol alır. Ancak diğer organların sağlıklı olması da sinir sisteminin sağlıklı çalışmasının güvencesidir. Dolayısıyla, hem hastalıkları diğer sistemler üzerinde olumsuz etki yapabilir, hem de herhangi bir organın hastalığında öncelikle ve ağır şekilde etkilenebilir. Bu etkilenme, hastalanan organın fonksiyonlarına bağlı olarak, yaygın bir sinir sistemi bozukluğuna yol açabileceği gibi daha lokal ya da multifokal bozukluklara neden olabilir. Nörolojik komplikasyon, sorunu yaratan hastalık ortadan kalktıktan sonra devam edebilir, hatta kötüleşebilir. Diğer sistem hastalıkları planlanan tedaviyi değiştirmeyi gerektirebilir, yapılan tedavinin etkinliğini bozabilir. Sonuç olarak şu ya da bu şekilde sinir sistemi hemen hemen tüm sistemik hastalıklarda patofizyolojik süreçlere katılır ve aslında bu karşılıklı bir etkileşimdir. Bu kompleks ilişki karşılıklı ikincil hasarların ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Nöroloji pratiğinde hastalıkların hasarsız ya da mümkün olan en az hasarla iyileştirilebilmesi, ancak diğer sistemlerinin fonksiyonlarının ve sinir sistemi ile etkileşimlerinin vaktinde ve doğru anlaşılabilmesiyle mümkün olur. Bu nedenle Nöroloji uzmanları başta olmak üzere hekimlerin sistemik hastalıklarda çıkabilecek nörolojik komplikasyonları çok iyi bilmeleri şarttır. Bu bölümde sinir sistemi komplikasyonlarına neden olan edinsel beslenme bozuklukları, metabolik ve endokrin hastalıklardan bahsedilmiştir.

GLUKOZ-LİPİD METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

HİPOGLİSEMİ VE HİPERGLİSEMİNİN AKUT NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLARI

Dr. Ali Kemal Erdemoğlu

Hipogliseminin Akut Nörolojik Komplikasyonları

Santral sinir sisteminin (SSS) enerji ihtiyacı diğer vücut dokularının aksine, bir enerji substratı olan glukoza dayanmaktadır. Bu nedenle uzayan serebral hipoglisemi durumunda santral sinir sistemi disfonksiyonu ve kalıcı nörolojik bozukluklar meydana gelebilir.

Hipogliseminin en sık nedenleri yüksek dozlarda insülin veya antidiyabetik ajan alımı ve açlıktır. Hipoglisemiye neden olan enzim defektleri nadirdir ve tipik olarak çocukluk çağında başlar. Karaciğer hastalıkları glukoz üretimini ve glikojen depolanmasını bozarak hipoglisemiye neden olabilir. Yağ asidi kullanımı bozuklukları glukoz ihtiyacını artırarak hipoglisemiye neden olabilir. Reaktif hipoglisemi sıklıkla cerrahi girişimlere (örneğin, vagotomi ve piloroplasti, gastrektomi veya gastrojejunostomi) bağlı olarak (iyatrojenik) meydana gelir (Cryer ve ark. 2009).

Hipoglisemik ensefalopatinin en sık nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hipoglisemi semptomları adrenerjik ve nöroglikopenik olmak üzere ikiye ayrılır. Terleme, taşikardi, titreme, artmış fizyolojik tremor, sinirlilik, artmış sıcaklık hissi gibi adrenerjik otonomik belirtiler bir çeşit erken uyarı sistemi anlamına gelir. Ancak sempatik disfonksiyon durumlarında (örneğin, diyabetik otonomik nöropati) ve adrenerjik blokörler kullanıldığında bu belirtiler maskelenebilir. Nöroglikopenik özellikler, baş ağrısı, halsizlik, konsantrasyon bozukluğu, uykululuk, uyuşukluk, sersemlik, koma, jeneralize nöbetler, myoklonus ve psikiyatrik bozukluklardır. Fokal santral sinir sistemi disfonksiyonu, fokal nöbetler, hemipleji, paroksismal koreatetoz ve baziler arter trombozunu taklit eden serebellar ve beyin sapı bulguları tanımlanmıştır.

Akut sendrom sıklıkla kısa etkili insülin preparatları veya oral antihiperglisemikler gibi ilaçlara bağlı olarak gelişir. Kişide halsizlik, ilgisizlik, çevreden habersiz olma durumu, huzursuzluk, panik hali veya sinirlilik, terleme

Tablo 1 — Hipoglisemik Ensefalopatinin En Sık Nedenleri

- Yüksek dozlarda insülin veya antidiyabetik ajan alımı
- Uzamış alkol alımı
- Açlık
- Pankreasın adacık hücreli insülin salgılayan tümörü
- Çocukluk çağının akut, ikterik olmayan hepatoensefalopatisi (Reye sendromu)
- Akut karaciğer hastalıkları
- Bebeklik çağının glikojen depo hastalığı
- Kronik böbrek yetmezliği
- Anoreksiya nevroza
- İlaçlar
  pentamidin
  nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar
  salisilatlar
  sülfonamidler
  klofibrat
  fenitoin
  rifampin
  tiroid hormonu
  anabolik steroidler
  probenisid

ve dengesizlik şeklinde spesifik olmayan bulgularla başlar. Bazı hastalar daha önce benzer epizotlar nedeniyle bu bulguları tanıyabilir. Bulgular kendiliğinden veya glukoz alımı (oral veya parenteral) ile hızla sonlanabilir. Bunun yanı sıra jeneralize nöbetler veya koma gelişimi de izlenebilir. Bu nedenle kalıcı beyin hasarı riski taşır. Hastalar acil servise hiç ilaç kullanım öyküsü olmadan koma tablosu ile gelebilirler.

Subakut sendrom hipogliseminin en sık görülen şeklidir ve açlık durumunda gelişir. Akut sendrom için sıralanan bulgulardan çoğu bulunmaz. Bunların yerine düşünce sürecinde yavaşlama ve bilinçte kademeli küntleşme görülür. Uyku hali, letarji, azalmış psikomotor aktivite ve konfüzyon görülebilir. Bazı hastalarda epizodik amnezi gözlenebilir.

Kronik hipoglisemi, demans ile karıştırılabilecek sinsi başlangıçlı hafıza, kişilik ve davranış bozuklukları ile karakterizedir. İleri evrelerde, derin koma meydana gelir. Plazma hemoglobin A1c ve insülin seviyeleri ayırıcı tanı yapılmasında yardımcıdır. Kronik hipoglisemideki bulgular, akut ve subakut sendromlardan farklı olarak glukoz verilmesi ile düzelmez. Klinik düzelme dış kaynaklı insülinin ortadan kaldırılmasını takiben bir yıla kadar yayılabilecek bir dönemde kademeli olarak gerçekleşebilir. Konsantre olamama, halsizlik ve uykululuk nöroglikopeniye bağlanabilir. Pankreas adacık hücre tümöründe görülen tekrarlayıcı hipoglisemi atakları, epizodik konfüzyonel psikotik veya epileptik atakları taklit edebilir (Flicker, Ames 2005).

Hipoglisemik ensefalopati şiddetli veya uzamış hipoglisemi atağı, entelektüel fonksiyonlarda kalıcı bozukluğa ve diğer nörolojik sekellere yol açabilir. Kan glukoz düzeyinin kritik derecede düşük olması tanı için esastır. Kan glukozu seviyesi 50 mg/dl civarındayken ilk olarak otonomik semptomlar belirir. Hipoglisemi düzeyinin devam etmesi ve kan glukoz düzeyinin düşmesi halinde bilinç durumda değişiklikler gözlenir. İlk olarak tedrici olarak gelişen konfüzyon ve uykululuk hali olur. Bazı hastalarda heyecanlanma, aşırı aktivite ve tuhaf ya da saldırgan davranış gözlenebilir. Mental konfüzyon gelişimi sırasında nöbetler görülebilir. Bazen fokal defisit gelişebilir ve bu durumda fokal santral patolojileri veya serebrovasküler olayları taklit edebilir. İlerleyen dönemde, bilinç durumundaki değişikliklere ek olarak primitif refleksler, akatizi, kas tonusunda değişiklikler, istem dışı hareketler ve ileri evrede deserebrasyon rijiditesi görülebilir.

Pupiller dilatasyon, ciltte solukluk, nabızda yavaşlama, yüzeyel soluma ve hipotonisite gibi belirtiler glukoz seviyesinin yaklaşık 10mg/dl olduğu durumda meydana gelir. Bu evreye gelmeden önce glukoz verilirse, klinik tablo normale dönebilir. Geri dönüşün olduğu durumlarda, iyileşme klinik tablonun tersi yönünde olur. Bununla birlikte, ileri evreye erişilmişse düzelme günler veya haftalarca gecikebilir veya tam olmayabilir. Derin koma da glukoz verilerek hemen düzeltilmezse kalıcı nöronal hasarlanma gelişebilir.

Tanısal değerlendirme ortaya çıkan klinik belirtilere dayanır. Hipoglisemide Whipple triadı (hipoglisemik özellikler, düşük serum glukoz düzeyi ve glukoz replasmanı ile semptomların iyileşmesi) diagnostiktir. Hipoglisseminin temel nedenini belirlemek için C-peptid, proinsülin ve insülin düzeyleri, insülin veya reseptör antikorları ve sülfonilüre düzeyleri için serum çalışmaları dahil olmak üzere diğer çalışmaların da yapılması gerekli olabilir. Tümörden şüphelenilirse abdominal görüntüleme (BT veya MR) ve arteriyografi yararlı olabilir. Hipoglisemi hafifken elektroensefalografi'de (EEG) teta ve delta aralığında diffüz yavaşlama saptanır (Auer 2004). Hiperventilasyona bağlı yavaşlama, hiperventilasyon kesildikten sonra da devam edebilir. Kan glukoz düzeyi düştükçe EEG bulguları değişebilir. Serum glukoz düzeyleriyle EEG bulguları her zaman eş zamanlı değişmese de belirgin hipoglisemide ortaya çıkan konfüzyonel durumun derecesinin EEG'deki yavaşlama ile ilintili olabileceği bildirilmiştir. İyileşme sırasında keskin dalgalar ortaya çıkabilir, nöbet aktivitesi görülebilir. Glukoz seviyesi daha da düşerse EEG'de "burst süpresyon" aktivitesi göz-

DOĞUMSAL METABOLİZMA HASTALIKLARI

Dr. Mübeccel Demirkol

DOĞUMSAL METABOLİZMA HASTALIKLARININ SINIFLAMASI

Dr. Mübeccel Demirkol

Doğumsal metabolizma hastalıkları (DMH), vücudun biyokimyasal işlevlerindeki bozukluklar sonucu gelişen, çoğunluğu otozomal resesif geçişli çok sayıda kalıtsal hastalığı içerir. Ülkemizde akraba evlilikleri nedeniyle bu hastalıklara sık rastlanır. Tanı konulamadan kalması ya da tanıda gecikilmesi, hekimlerin nadir oldukları düşüncesiyle öncelikli olarak daha sık rastlanan durumları düşünmesi, DMH'ın ise yalnız çocukluk çağında akla gelmesidir. DMH'a her yaşta rastlanabileceği unutulmamalıdır. Erişkin yaşa kadar belirti vermeyen vakalar olabilir.

DMH fizyopatolojik olarak metabolik yollara ilişkin intermediyer metabolizma bozuklukları, hücre içine ilişkin kompleks moleküllerin biyosentez ve yıkım bozuklukları ile nörotransmitter metabolizmasının kalıtsal hastalıkları olarak sınıflanabilirler.

İntermediyer Metabolizma Bozuklukları

DMH'nın klasik hastalık tabloları amino asit, karbonhidrat, yağ asitleri ve mitokondriyal enerji metabolizmasındaki enzimlerle ilgili "intermediyer" metabolizma bozukluklarıdır. Hastanın metabolik durumundaki değişikliklere göre farklılık gösterirler. Kan gazları, glükoz, laktat, amonyak, plazma amino asitleri, idrarda organik asitler ve asilkarnitin profili gibi birincil metabolik araştırmalar sonucunda tanı alırlar. Tedavi yaklaşımlarına sıklıkla iyi yanıt verirler.

Amino Asit Metabolizma Bozuklukları

Amino asitlerin sitozoldeki yıkım bozuklukları sonucu karakteristik hastalık tabloları gelişir. Ayrıca mitokondriyal enzimler olan dallanmış-zincir ketoasit dehidrogenaz (MSUD 'maple syrup urine disease'-akçaağaç şurubu idrarı hastalığı) veya ornitin aminotransferaz (koroidin girat atrofisi) ile ilgili çeşitli bozukluklar koenzim-A (CoA) ile etkinleşen metabolit içermediklerinden bu grupta sınıflandırılır. Bu durum amino asit metabolizma bozukluklarını organik asidürilerden ayırdeder. Organik asidürilerin mitokondriyal enzimleri ise CoA ile etkinleşen metabolitler oluşturur. Bunlar diğer mitokondriyal işlevlere de etkileri olan farklı bir grup bozukluklardır.

Amino asit metabolizma bozukluklarında klinik semptomların nedeni, toksik ara metabolitlerin birikiminin yarattığı özgün organ hasarlarıdır. Biriken metabolitin toksik olmadığı histidinemi gibi çeşitli amino asit metabolizması bozuklukları ise selim seyirlidir.

Tanı plazma (veya idrar) amino asit analizi ile konur. Nadiren idrar organik asit incelemesi tanı için gereklidir. Tedavi çoğunlukla biyokimyasal bozuklukla ilgili amino asit ile birlikte proteinin beslenmede kısıtlanması ile yapılır. Aşırı protein yıkımına yol açan katabolik durumlar önlenmeli veya acil tedavi edilmelidir.

Tedavi yaklaşımlarından bir diğeri ise hepatorenal tirozinemide başarı ile uygulanan, kalıtsal bozukluğun biyokimyasal yolundaki bir önceki adımın baskılanmasıdır. Hastalığın klinik tablosuna neden olan, hasar verici metabolitlerin birikimi önlenir, daha selim amino asitlerin artışı ile olumsuz sonuçlar giderilir.

Organik Asidüriler

Klasik tabloların çoğunluğu amino asitlerin yıkımı sonucu ortaya çıkar. CoA ile etkinleşen karboksilik asitlerin mitokondri metabolizmasındaki enzimlerinin kalıtsal eksikliği sonucudur. Bu biyokimyasal farklılık, tanı ve tedavi özellikleri nedeniyle CoA esterleri oluşturan yağ asiti oksidasyon bozukluklarından ayırdedilir.

Biyokimyasal olarak organik asidürilerde bozuk olan bazı reaksiyonlar, mitokondrinin β-oksidasyon döngüsündeki dehidrogenaz, hidrataz veya ketotiyolaz reaksiyonlarına pareleldir. Klinik bulgular yalnız toksik ara maddelerin birikimi sonucu değil, aynı zamanda mitokondriyal enerji metabolizması ve karnitin homeostazisi sonucudur. Ensefalopati ve epizodik metabolik asidoz oluşturabilirler. Tanı, idrarda gaz kromatografik-kütle spektrofotometrik olarak organik asitlerin, kanda asilkarnitinlerin incelenmesi ile konur.

Tedavi amino asit metabolizma bozukluklarına benzer. Beslenme tedavisi ile ilgili amino asitler kısıtlanır, protein katabolizması önlenir. Karnitin desteği, tedaviye yardımcıdır. Bazı durumlarda özgün kimyasal maddeler de tedavide kullanılır. Örneğin, izovalerik asidemide gli-

sin desteği ile izovaleril-glisin oluşturulması tedavide yarar sağlar.

Biyotin metabolizması bozuklukları, organik asidüriler içinde değerlendirilir. Biyotin, mitokondriyal karboksilazların bir kofaktörüdür; biyotinidaz veya holokarboksilaz sentetaz eksikliği çoklu karboksilaz eksikliğine neden olur. Biyotinidaz eksikliği, tanı kolaylığı ve biyotin desteği ile tedavi edilebilmesi nedeniyle, yenidoğan tarama programlarına eklenmiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı Yenidoğan Tarama Programında fenilketonüri ve hipotiroidi taraması ile birlikte 2008 yılından bu yana her yenidoğana uygulanmaktadır.

Amonyak Detoksifikasyon Bozuklukları

Protein yıkımı sonucu nörotoksik etkili amonyak şeklinde aşırı miktarda azot oluşur. Amonyak normalde üreye dönüştürülerek idrarla atılır. Üre döngüsü ve amonyak detoksifikasyonunun diğer bozukluklarında, klinikte ensefalopati ile birlikte hiperamonyemi semptomları ortaya çıkar. Tanısal değerlendirmede, plazma ve idrarda amino asitler, idrarda orotik asit incelenir. Tedavide protein alımı kısıtlanarak esansiyel amino asit desteği uygulanır. Katabolik durumların gelişimi önlenir. Azotu, glisin ve glutamin gibi amino asitlerin başka bileşiklerine dönüştürerek vücuttan atılımını sağlayan benzoat veya fenilasetat/fenilbutirat gibi kimyasal maddeler tedavide büyük yarar sağlar.

Yağ Asiti Oksidasyon ve Ketogenezis Bozuklukları

Mitokondriyal yağ asiti oksidasyonu, açlıkta enerji sağlanması için gereklidir. Tam oksidasyon oluşturarak ya da beyin için farklı enerji kaynağı olarak karaciğerde keton üreterek açlıkta devreye girerler. Bu biyokimyasal yoldaki kalıtsal bozukluklarda karakteristik olarak açlıkta hipoketotik hipoglisemi gelişir, koma ve konvülziyona neden olur. Bozuklukların bir kısmında toksik metabolitlerin birikimi sonucu ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu, kardiyo- ve/veya miyopati gelişebilir. Tanısal yaklaşım akut durumda daha kolaydır; serbest yağ asitleri, 3-hidroksibütirat ve asetoasetat gibi keton cisimler, tandem-MS yöntemi ile asilkarnitin profili ve idrarda organik asitler incelenir. Ataklar arasındaki normal biyokimyasal durumda ya da intravenöz glükoz tedavisinden sonra örnek alındığında patolojik bulgu saptanamayacağından tanı atlanabilir.

Tedavide amaç açlığın önlenmesidir. Karnitin desteği çoğu kez gereksizdir; özellikle kardiyomiyopati veya karaciğer fonksiyon bozukluğu yapan bozukluklarda karnitin verilmesiyle oluşan metabolitler toksisiteye neden olabileceğinden çok dikkatli yaklaşım yapılmalıdır.

Karbonhidrat Metabolizması ve Transport Bozuklukları

DMH'nın bu grubunda klinik bulgular oldukca değişkendir. Semptomlar metabolitlerin oluşturduğu toksisite, enerji eksikliği, hipoglisemi veya depolanma sonucu gelişir.

Galaktoz ve Fruktoz Metabolizması Bozuklukları: Galaktoz ve fruktozun sitozoldeki glikolizis ile ilgili metabolizma bozukluklarında, patojenik metabolitlerin birikimi hastalığa yol açar. Galaktozemi ve fruktozemili çocuklarda ağır karaciğer hasarı ve/veya böbrek ile ilgili bulgular karakteristik olarak beslenme ile laktoz (süt ve sütlü ürünler) veya fruktoz (meyve, sakkaroz) alımı ile gelişir. Tedavi için galaktoz veya fruktoz alımının durdurulması gereklidir.

Glukoneogenezis ve Glikojen Depolanma Bozuklukları: Kısa süreli açlıkta hipoglisemi gelişmesi ve laktik asidemi önemli metabolik özellikleridir.Organlarla ilgili işlev bozuklukları çoğunlukla karaciğer fonksiyon bozukluğu olmak üzere değişken olabilir. Glikojen depolanması hepatomegaliye yol açar, özellikle sütçocukluğu döneminde karaciğer aşırı büyüktür. Glikojenozis tip III gibi bazı bozukluklarda transaminazlar ve kreatinfosfat kinaz yüksektir, klinik olarak miyopati olabilir. Tedavide öğün sayısı artırılmalı, mısır nişastası desteği ya da sürekli gece boyu tüple beslenme ile hipoglisemi önlenmelidir.

Karbonhidrat Transport Bozuklukları: Glukoz ve diğer karbonhidratların çok sayıda farklı nitelikte taşıyıcısı mevcuttur. Klinik semptomlar bozukluğun doku lokalizasyonuna göre büyük farklılık gösterir. Semptomlar, daha çok sindirim sistemi veya böbrekle ilgilidir, ancak kan/beyin seddinde glukoz transport eksikliği mevcutsa santral sinir sistemi bulguları gelişir.

Mitokondriyal Bozukluklar

Enerji metabolizmasında pirüvat dehidrogenaz kompleksi, Krebs döngüsü ve solunum elektron transport zincirindeki kimyasal reaksiyonlarda son ürünlerin yıkımını ve ATP üretimini engelleyen kalıtsal bozuklukları içerir. Organik asidüriler veya yağ asiti oksidasyon bozuklukları ile ilgili enzimler de mitokondride olmasına karşın bu grupta sınıflanmazlar. Mitokondriyal bozukluklar enerji eksikliği klinik bulguları gösterirler, organlarla ilgili fonksiyon bozukluklarının özellikleri oldukca değişkendir. Vakaların çoğunluğunda laktik asidemi ve ilerleyici nörodejeneratif hastalık vardır. Araya giren infeksiyonların tetiklediği metabolik stres dönemleri hastanın durumunda bozukluğa yol açar. Tanısal yaklaşım güç olabilir. Kanda ve gerekirse beyin omurilik sıvısında laktat düzeyleri, plazma amino asitler ve alanin tayinleri, mitokondriyal DNA mutasyonlarının araştırılması gerekebilir. Organ fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve görüntüleme vazgeçilmez olabilir. MR-Spektreskopide laktat piki olması değerlidir. Tedavi olanakları sınırlıdır; riboflavin, koenzim Q veya tiyamin gibi değişik vitamin ve kofaktörleri kapsar. Krebs döngüsü enzimlerinin bazılarında (örn. fumaraz), genlerdeki heterozigot mutasyonlar kalıtsal kanser eğilimi oluşturan sendromlara neden olabilir.

MERKEZ SİNİR SİSTEMİNİN İNFEKSİYONLARI

Dr. Gülşen Akman-Demir

Merkezi sinir sisteminin (MSS) infeksiyonları hekimlikte çok önemli bir hastalık grubunu oluşturur. Acil poliklinik şartlarında karşımıza gelen hastalar çok hızlı tanı ve tedavi yaklaşımı gerektirirler. Bu bağlamda MSS infeksiyonlarının en önemli özelliği, tedavi ile çoğu durumda tam düzelme sağlanabilirken tedavinin gecikmesi veya yetersiz kalması durumunda yüksek mortalite veya kalıcı nörolojik hasar riskinin söz konusu olmasıdır. Bu nedenle, her hekimin MSS infeksiyonlarını tanımayı ve tedavi etmeyi çok iyi bilmesi gerekir.

Merkezi sinir sisteminin iki önemli özelliği, burada ortaya çıkan infeksiyonların seyri ve sonuçlarını belirler:

1. MSS'nin anatomik yapısı: Gerek dural kese, gerekse onu çevreleyen kemik yapı, MSS'yi katı bir zırh gibi sararak içinde yer alan dokularda genişlemeye izin vermez. Bu nedenle gerek doğrudan sıkışma ile, gerekse vasküler yapıların basıya uğraması ile enfekte bölgede ve komşu MSS yapılarında oldukça kısa bir süre içinde kalıcı hasar meydana gelebilir.
2. MSS'nin immunolojik yapısı: MSS immunolojik olarak görece korunmuş bir bölgedir. Bu immunolojik ayrıcalığı sağlayan 3 ana faktör vardır: a) kan beyin bariyeri: normal koşullarda bazı eriyebilir moleküller dışında hiçbir molekülün (immunglobulinler, kompleman sisteminin elemanları, sitokinler, vs) veya hücrenin sistemik dolaşımdan MSS içine geçmesine izin vermez; b) sınırlı lenfatik drenaj: uzun yıllar MSS'nin bir lenfatik drenajının olmadığı düşünülmüştü, bugün ise servikal lenf düğümlerine sınırlı da olsa bir drenaj bulunduğu bilinmektedir; c) yetersiz antijen sunumu: antijen sunumu için gerekli bazı moleküllerin (MHC tip I ve tip II antijenleri, gibi) normal koşullarda MSS hücreleri tarafından sergilenmemesi de MSS'nin immunolojik açıdan korunmuş bir bölge olmasına katkıda bulunur. Aslında yukarıda sayılan gerek anatomik gerekse immunolojik özellikler başlangıçta MSS'yi koruyucu bir işlev gösterirler. Ancak bu koruyucu işlevin yetersiz kaldığı durumlarda infeksiyon gerçekleşir. Bu durumda bütün bu faktörlerin infeksiyonla savaşta MSS'yi güçsüz kılacağı da açıktır. Bu nedenlerle, MSS infeksiyonlarında erken tanı ve tedavi çok büyük önem taşır.

İnfeksiyon ajanları başlıca 4 ana yolu kullanarak MSS'ye ulaşırlar:

1. Hematojen yol-vücuttaki başka bir infeksiyon odağından kana karışan ajanın beyin parenkimine veya menınkslere ulaşması;
2. Komşuluk yolu- paranazal sinüsler, orta kulak, mastoid ve orbita infeksiyonlarının komşu MSS yapılarına ulaşması;
3. MSS koruyucu tabakasının bütünlüğünün bozulması: travma, cerrahi girişim, konjenital anomaliler nedeni ile MSS'yi çevreleyen kemik ve zar yapıların bütünlüğünün bozulması;
4. Nöral yol: özellikle bazı virüslerin vücuda giriş yerinden periferik sinirler içinde taşınarak MSS'ye ulaşması.

Genel olarak MSS infeksiyonlarının beş ana belirtisi vardır: a) yüksek ateş; b) baş ağrısı/bulantı-kusma; c) ense sertliği ve diğer meningeal irritasyon bulguları; d) mental durum değişikliği; e) fokal nörolojik bulgular/epileptik nöbetler. Ancak tutulan bölgeye göre bu belirtilerin bir kısmı daha ön planda bir kısmı da daha geri planda olabilirler. MSS'de tutulan bölgeye göre dört farklı şekilde infeksiyon ile karşılaşılabilir:

1. **Menenjit** (menınkslerin iltihabı): Ateş ve halsizlik gibi genel infeksiyon belirtilerinin yanı sıra, şiddetli başağrısı, bulantı-kusma, ense sertliği ve diğer meningial irritasyon bulguları (Kernig, Brudzinski) ortaya çıkar. İlerleyen dönemde uyanıklık kusuru gelişebilir. Çok daha seyrek olarak epileptik nöbetler, fokal nörolojik bulgular, kraniyal sinir felçleri görülebilir.
2. **Ensefalit** (beyin parenkiminin iltihabı): Fokal nörolojik bulgular, davranış değişikliği, epileptik nöbetler ve giderek artan uyanıklık kusuru sıktır. Yüksek ateş, başağrısı, bulantı-kusma olabilirse de ense sertliği ve diğer meningial irritasyon bulguları yoktur ya da geri plandadır.
3. **Abse** (beyin parenkiminin çevresi sınırlandırılmış iltihabı): Fokal nörolojik bulgular, epileptik nöbetler, başağrısı, bulantı-kusma ve giderek artan uyanıklık kusuru olur. Ateş, olabilirse de ense sertliği ve diğer meningial irritasyon bulguları yoktur ya da geri plan-

dadır. *Epidural veya subdural ampiyem* infeksiyonun bu boşluklarda sınırlanmış şeklidir ve benzer bulgular verir.

4. **Vaskülit/filebit** (vasküler yapıların iltihabı): Genellikle menenjit komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Etkilenen vasküler yapıya göre ya arter tıkanma sendromları ya da dural sinüs trombozuna benzer tablolarla kendini gösterir.

Akut Bakteriyel İnfeksiyonlar

Akut Bakteriyel (pürülan) Menenjit

Etyoloji: Her türlü patojen bakteri menenjite yol açabilirse de, bazı ajanlar sıklık açısından önde gelirler. Yaşla ve hastanın bağışıklık sisteminin durumu ile değişmekle beraber, erişkinlerde pürülan menenjit etkeni olarak karşımıza en sık çıkan bakteriler *haemophilus influenzae*, *neisseria meningitidis* (meningokok) ve *streptococcus pneumoniae*'dir (pnömokok). Bu üç ajan bakteriyel menenjitlerin yaklaşık üçte ikisinde etkendir. Bunlardan başka, *listeria monocytogenes* ve gram negatif çomaklarla giderek daha sık karşılaşılmaya başlanmıştır. Diğer ajanlar ise normal koşullarda seyrek olarak bakteriyel menenjit etkeni olarak karşımıza çıkar.

Aslında menenjit etkeni yaşa bağlı olarak farklılık gösterir. Neonatal dönemde en sık koliform bakteriler ve izleyerek B grubu streptokoklar görülürken çocukluk çağında en sık *haemophilus influenzae* görülür. Adolesan ve genç erişkinlerde *neisseria meningitidis* (meningokok) ve *streptococcus pneumoniae* (pnömokok) en sıklıkla karşımıza çıkarken, erişkinlerde pnömokoklar baskındır. Yaşlılarda ise pnömokokların yanı sıra gram negatif çomaklar ve listeria akla gelmelidir. Buna karşın, herhangi bir nedenle MSS koruyucu tabakasının bozulduğu hastalarda gram negatif çomaklar ve *staphylococcus aureus* akla gelmelidir. Akut pürülan menenjitli hasta karşısında tedavi kararını vermek için kültür sonucunu beklemek mümkün olmadığından hastada en olası etkene göre ampirik tedaviye başlanması zorunludur. Bu kararda yukarıdaki faktörleri göz önünde bulundurmak yararlı olacaktır.

Patoloji: İnfeksiyon ajanı meninkslere genellikle hematojen yolla ulaşır. Daha seyrek olarak komşuluk yolu ile veya MSS koruyucu tabakasının bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak gelişebilir. Erken dönemde meninks damarlarında hiperemi görülür; kısa süre sonra önce nötrofiller, ardından da lenfositler subaraknoid aralığa gelir. Bu arada kan beyin bariyerinin bütünlüğünün bozulması ile fibrinojen ve diğer serum proteinleri subaraknoid aralığa sızar. Bu aşamada tedavi edilmezse menenjit komplikasyonları gelişebilir. Bunlar arasında BOS dolanımının bozulmasına bağlı hidrosefali ve herniasyon, venöz veya arteriyel trombozlar, kronik araknoidite bağlı kranyal sinir felçleri ve/veya miyelopati yer alabilir.

Klinik ve Laboratuar Bulguları: Genel olarak bütün etkenler benzer bir klinik tabloya yol açar. Saatler içinde giderek çok şiddetlenen başağrısı, yüksek ateş, bulantı-kusma görülür. Nörolojik muayenede ense sertliği ve diğer meningeal irritasyon bulguları saptanır. Daha seyrek olarak epileptik nöbetler, fokal nörolojik bulgular görülebilir. Tanıda BOS bulgularının önemi büyüktür. Ancak bazı durumlarda lomber ponksiyon yapılması kontrendikedir. Eğer hastada fokal bulgular ve/veya epileptik nöbetler varsa, papilla ödemi saptanırsa mutlaka lomber ponksiyon öncesinde olası bir kitle lezyonunu dışlamak amacıyla kranyal BT (veya MR) çekilmelidir. Bu tedaviyi geciktirecekse önce ampirik tedaviye başlanmalıdır.

Akut bakteriyel menenjitte BT veya MR genellikle normal görünür. Eger ödem gelişmeye başlamışsa beyinsapı çevresindeki sisternalar görünmeyebilir. Meninkslerde kontrast tutulumu görülebilir. Nöroradyolojik incelemeler geç dönemde komplikasyonların gösterilmesinde de yararlı olabilir.

Menenjit tanısında asıl yol gösterici olan laboratuar incelemesi BOS analizidir. Lomber ponksiyon mümkün olan en ince iğne ile (erişkinde 22 no) ve mümkünse lateral dekubitus pozisyonunda yapılmalı ve 1-2 ml'den fazla BOS alınmamalıdır. Menenjit kafa içi basınç artışı sendromuna (KİBAS) yol açan bir tablo olduğundan BOS basıncı yüksektir (>200 mmH_2O), BOS grimsi beyaz ve bulanık, boza kıvamındadır. Herhangi bir antibiyotik tedavisi almamış olan hastada mm^3'te 1000-10000 arasında lökosit bulunur. Erken dönemde lökositlerin %85-95'ini nötrofiller oluşturur, ama günler geçtikçe lenfositlerin oranı artar. Kısmen tedavi edilmiş menenjitte de lenfositler baskın hale geçer, bu durumda hücre sayısı çok değişken olabilir. Akut bakteriyel menenjitte BOS protein düzeyi de hemen daima yüksektir (genellikle 100-500 mg/dl). BOS şekeri genellikle azalmıştır (< kan şekerinin %40'ı veya < 40mg/dl). Bakılabilirse BOS'ta CRP düzeyinin yükselmiş olması bakteriyel menenjit tanısını destekler. Gram boyama ile pnömokoklar ve h.influenzae gösterilebilir; meningokoklar ise daha zor görülür. BOS ve kan kültürü yapılabilirse etken ortaya konabilir; ancak bu zaman alıcı bir işlemdir. Buna karşın serolojik yöntemlerle bakteriyel antijenin ortaya konması hem hızlı sonuç verir hem de hasta antibiyotik almış olsa da sonucu etkilemez.

Epidemiyoloji ve Klinik Tablolar: Gram negatif bir kokobasil olan *H. influenzae*, 2 ay-5 yaş arası çocuklarda en sık görülen menenjit etkenidir. Daha sonra ilerleyen yaşla birlikte sıklığı giderek azalır. Yıl içinde ilkbahar ve sonbahar aylarında artış gösterir. 1990'ların başlarında bebeklerde 2. aydan itibaren yaygın olarak aşı uygulamasının başlatılmasından sonra *h. influenzae* menenjiti sıklığının giderek azalmaya başladığı dikkati çekmekte ise de yine de özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocuklarda en önde gelen menenjit etkenidir. *H. influenzae* menenjiti erişkinlerde ancak paranazal infeksiyonlara sekonder gelişen veya kafa travması/ BOS rinoresi ile ilişkili menenjitlerde rol oynar. Bu nedenle büyük çocuklarda veya erişkinlerde menenjit etkeni olarak *h. influenzae* saptanmışsa bu tür kronik infeksiyonlar, BOS fistülü

MERKEZ SİNİR SİSTEMİNİN NEOPLASTİK HASTALIKLARI

Editör: Gökhan Erkol

Yazarlar: Dr. Fatih Selçuk Biricik, Dr. Mehmet Akif Öztürk, Dr. Deniz Tural, Dr. Özcan Yıldız, Dr. Hande Turna, Dr. Mustafa Özgüroğlu, Dr. Didem Çolpan Öksüz, Dr. Fazilet Öner Dinçbaş, Dr. Ömer Uzel, Dr. Ali Kafadar, Dr. Ahmet Bilici

Günümüzde nöro-onkoloji giderek gelişen bir nöroloji alt disiplini olarak dikkat çekmektedir. Gerek primer beyin tümörlerinin gelişen tanı yöntemleri ve farkındalığın artması nedeniyle daha fazla tanınması, gerekse sistemik kanserlerdeki yaşam süresinin uzaması nedeniyle nörolojik komplikasyonların daha fazla görülür olması; kanser ve onun komplikasyonları konusunda nörologların daha fazla bilgi sahibi olmasını, dahası hastanın tanı ve tedavi sürecine aktif katılımını gerekli kılmaktadır. Bu yüzden sıklıkla bir medikal onkolog, bir radyasyon onkoloğu, bir beyin cerrahından oluşan tedavi takımının önemli bir üyesi haline gelen nörologlar, daha önceleri klasik olarak yaptıkları "muayeneye dayalı lokalizasyon" görevlerinin yanı sıra, gelişen tümör bilgisi ve var olan tanı ve tedavi yöntemleri konusunda kendilerini geliştirmelidir.

Primer beyin tümörleri ve metastazlar ana uğraşı konusunu oluştursa da; sistemik kanserlerin ve primer tümörlerin tedavi komplikasyonları, kanser ve tedavisi ile ilişkili vasküler sorunlar, kanserli hastada başta kanser ve tedavisinin yarattığı bağışıklık yetersizliği olmak üzere çeşitli nedenlerle ortaya çıkan enfeksiyonlar hastalarda sık gözlenen sorunlardır. Bunlara ek olarak hastalarda birçok metabolik sorun da hastalığın ya da tedavisinin etkisi ile ortaya çıkabilir. Nörologlarca iyi tanınması gerekli olan bir diğer kanserle ilişkili durum ise paraneoplastik nörolojik sendrom denen ve sıklıkla kanserin tanısı öncesinde de ortaya çıkabilen, bir kısmının bağışıklık sistemiyle ilişkisi gösterilmiş olan bir grup hastalıktır. Bu klinik tablo kitabın bir diğer bölümünde ayrıntılı olarak ele alınacağından bu bölümün dışında bırakılmıştırr.

Merkez Sinir Sistemi (MSS) Tümörlerinin Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından MSS tümörleri sınıflaması için 1956 ve 1957'de yapılan toplantıdan bu yana, kurum araştırmacılarının en önemli amacı yaygın kabul gören ve tümörleri sınıfladığı kadar histolojik olarak derecelendirebilen bir sınıflama oluşturmaktır. Gözetilen bir diğer amaç ise bu sınıflamanın kısmen de olsa klinik gidişi öngörebilmesidir. 1979'da yayınlanan ilk sınıflama Zülch tarafından düzenlenmiş histopatolojik özelliklerin ön planda gözetildiği bir sınıflamadır. 2. sınıflama Kleihues ve arkadaşlarınca 1993 yılında yayınlanmış olup imunohistokimyadaki gelişmeleri yansıtmaktadır. 2000 yılında yayınlanan ve Kleihues ve Cavenee tarafından yayınlanan sınıflama ise beyin tümörlerinin tanımlanmasında genetiği yardımcı olarak kullanmıştır. Bu sınıflamaya göre DSÖ Mavi Kitap serisi içinde yayınlanan kitap ise sınıflamaya ek olarak epidemiyoloji, klinik bulgu ve belirtiler, görüntüleme, sonlanım ve öngördürücü etmenlerden de söz etmektedir. Kitabın 4. Baskısı 2006 yılında 25 yazarın katkısı ile aynı kapsamla yayınlanmıştır. Son sınıflama ise 2007 yılında 50 katılımcı ile gerçekleştirilmiş olup tüm merkezi sinir sistemi tümörlerini ve yanı sıra kraniyal ve spinal sinirlerin tümörlerini içerir. Aşağıda bu son sınıflamanın ilk iki alt başlığına sınırlanmış bir hali Tablo 1'de verilmiş olup, daha ileri alt başlıklar için ilgili literatüre başvurulabilir.

Yukarıda da belirtildiği gibi bu son sınıflama aynı zamanda tümörleri derecelendirme amacı da taşır. Grad I tümörler düşük proliferatif potansiyeli olan ve cerrahi sonrası tam düzelme olasılığı olan tümörlerdir. Grad II tümörler genellikle infiltratif doğada olup, düşük proliferatif aktivitelerine karşın cerrahi sonrası tekrarlama eğilimi gösterir. Bazı grad II tümörler daha yüksek gradlara dönüşme eğilimi taşırlar. DSÖ'nün grad III tümör tanımlaması histolojik olarak nükleer atipi, mitotik aktivite gibi habaset özellikleri olan tümörler için kullanılır. Bu gruptaki birçok hasta cerrahi sonrası radyoterapi ya da kemoterapi alır. Grad IV ise sitolojik olarak habis, mitotik olarak aktif ve nekroza eğilimli bir grup tümörü tanımlar. Bu hastalarda hızlı ilerleme ve ölümcül gidiş ana özelliktir.

Bu derecelendirmenin en iyi uygulanabildiği ve tutarlılığının en iyi şekilde değerlendirildiği tümör grubu astrositik tümörlerdir. DSÖ sınıflamasında grad I tümör olarak sadece subependimal dev hücreli astrositom ve pilositik astrositom kabul görmektedir. Diffüz infiltratif doğada olup sadece sitolojik atipisi olan astrositomlar grad II olarak tanımlanır. Grad III astrositomlar ek olarak anaplazi ve mitotik aktivite artışı gösterir. Vasküler endotelyal proliferasyon (ya da mikrovasküler proliferasyon) ve nekroz varlığı ise grad IV astrositomların, yani glioblastoma multiformenin temel özelliğidir (Lois ve ark. 2007).

Tablo 1 — 2007 Tarihli DSÖ Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması (Lois DN ve ark. 2007'dan uyarlanarak)

NÖROEPİTELYAL DOKU TÜMÖRLERİ

Astrositik Tümörler
Pilositik astrositom
Subependimal dev hücreli astrositom
Pleomorfik ksantoastrositom
Difüz astrositom
Anaplastik astrositom
Glioblastom
Gliomatozis serebri

Oligodendroglial Tümörler
Oligodendrogliom
Anaplastik Oligodendrogliom

Oligoastrositik Tümörler
Oligoastrositom
Anaplastik oligoastrositom

Ependimal Tümörler
Subependimom
Miksopapiller ependimom
Ependimom
Anaplastik ependimom

Koroid Pleksus Tümörleri
Koroid pleksus papillomu
Atipik koroid pleksus papillomu
Koroid pleksus karsinomu

Diğer Nöroepitelyal Tümörler
Astroblastom
3. ventrikülün koroid gliomu
Anjiyosentrik gliom

Nöronal ve Mikst Nöronal-glial Tümörler
Serebellumun displastik gangliositomu (Lhermitte-Duclos)
Desmoplastik infantil astrositom/gangliogliom
Disembrioplastik nöroepitelyal tümör (DNET)
Gangliositom
Gangliogliom
Anaplastik gangliogliom
Santral nörositom
Ekstraventriküler nörositom
Serebellar liponörositom
Papiller glionöronal tümör
4. ventrikülün rozet oluşturan glionöronal tümörü
Paraganglioglioma

Pineal Bölge Tümörleri
Pineositom
Orta derecede farklılaşmış pineal parankimal tümör.
Pineoblastom
Pineal bölgenin papiller tümörü

Embrional Tümörler
Medulloblastom
MSS'nin primitif nöroektodermal tümörü
Atipik teratoid/rabdoid tümör

KRANİYAL VE PARASPİNAL SİNİR TÜMÖRLERİ
Şvannom (nörinom, nörilemmom)
Nörofibrom
Perinörom
Habis periferik sinir kılıfı tümörü

MENİNKS TÜMÖRLERİ

Meningotelyal Hücre Tümörleri
Meningiom

Mezenkimal Tümörler
Lipom
Anjiyolipom
Hibernom
Liposarkom
Soliter fibröz tümör
Fibrosarkom
Habis fibröz histiositom
Leiomiyom
Leiomiyosarkom
Rabdomiyom
Rabdomiyosarkom
Kondrom
Kondrosarkom
Osteom
Osteosarkom
Hemanjiyom
Epiteloid hemanjiyoendoteliom
Hemanjiyoperisitom
Anaplastik hemanjiyoperisitom
Anjiyosarkom
Kaposi sarkomu
Ewing sarkomu-PNET

Primer Melanositik Lezyonlar
Diffüz melanositoz
Melanositom
Habis melanom
Meningial melanomatoz
Meninkslerle İlişkili Diğer Neoplaziler
Hemanjiyoblastom

LENFOMALAR VE DİĞER HEMATOPOİETİK TÜMÖRLER
Habis lenfoma
Plazmositom
Granülositik sarkom

GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER
Germinom
Embrional karsinom
Yolk kesesi tümörü
Koriokarsinom
Teratom
Mikst germ hücreli tümör

SELLAR BÖLGE TÜMÖRLERİ
Kraniofaringiom
Granüler hücreli tümör
Pituisitom
Adenohipofizin iğ hücreli onkositomu

METASTATİK TÜMÖRLER

Merkezi Sinir Sistemi Tümörlerinde Epidemiyolojik ve Klinik Özellikler

Beyin tümörleri, sadece otopside tespit edilebilen selim lezyonlardan, aylar içinde ölüme yol açabilen habis lezyonlara kadar geniş bir spektruma sahip heterojen tümörleri içermektedir. En sık görülen tümör sistemik kanserin beyin metastazıdır. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü'nün verilerine göre (SEER) 2007 yılında 20.500 olgu (11.170 erkek, 9330 kadın), 12.740 ölüm, yaşa göre düzeltilmiş 100.000'de 4.4 ölüm hızı tahmin edilmiştir. Tüm beyin tümörlerinin yıllık insidansı %14.8 iken habis olanlar kabaca bunun yarısını oluşturur. Kadınlarda meningiomların hafifçe daha sık olması ne-

MERKEZ SİNİR SİSTEMİNİN İNTOKSİKASYONLARI VE ÇEVRESEL FAKTÖRLERE BAĞLI HASTALIKLARI

Dr. Hayrunnisa Bolay

ELEKTROMANYETİK KİRLİLİK VE BİYOLOJİK ETKİLERİ

Dr. Nesrin Seyhan

Elektromanyetik Kirlilik

Elektromanyetik (EM) alanlar doğal ya da insan yapımı kaynaklar tarafından oluşturulur ve dalganın titreşimine göre isimlendirilirler. Radyo Frekans (RF; 10 kHz – 300 GHz) alanlar iletişimde, cep telefonları ve baz istasyonlarında, radyo ve televizyon yayınlarında, kablosuz internet, telsiz telefonlar (dect telefonlar), radar ve çeşitli güvenlik sistemleri ile MRI ve diatermide kullanılmaktadır. Oldukça Düşük Frekanslı (ELF; 0 – 300 Hz) EM Alanlar ise trafo, yüksek gerilim hatları, ev ve iş yerlerinde elektrikle çalışan elektrikli cihazlar, trafolar ve Yüksek Gerilim Hatları (YGH), TV ve bilgisayarlar, TV ve radyo antenleri, uydu antenler ve verici antenler, saç kurutma makinesi, elektrikli tıraş makinesi, elektrikli ısıtıcı, çamaşır makinesi, fırın, buzdolabı gibi sistemlerce üretilmektedir. Askeri radarlar, trafik ve hava durumu kontrol radarları, dielektrik ısıtıcı ve yapıştırıcılar, eritme fırınları, kaynak makinaları, haberleşme antenleri, elektrikli trenler, mikrodalga linkler, havaalanı haberleşme sistemleri, TV ve Radyo Yayın ve Montaj Odaları, Yoğun bakım üniteleri de birer elektromanyetik alan kaynağı olarak sıralanabilir (Şekil 1). Teknolojideki gelişmelerin sonucu olarak



Şekil 1 — Elektromanyetik spektrum ve en günlük hayatta karşılaşılan kaynakları (http://www.kollewin.com/blog/electromagnetic-spectrum/

elektromanyetik dalgaların kullanımı her geçen gün artmakta ve günlük yaşamda doğada bulunanın çok üstündeki seviyelerde elektromanyetik alanlara maruz kalınmaktadır. Son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan cep telefonları, baz istasyonları ve kablosuz iletişim kaynaklı elektromanyetik alanların insan sağlığına etkileri konusunda bilim dünyası hızla artan sayıda araştırmayı yürütmektedir. Bilimsel araştırma sonuçları arasında çok çarpıcı etkilerin bulunmasına karşılık, bunlar henüz yeteri kadar dikkate alınmamakta, elektromanyetik alanların etkilerini kanıtlayan çalışmalar önemsenmemektedir. Bilim insanları gelecek yıllarda elektromanyetik alanların sağlık ve biyolojik etkilerinin sigarada olduğu gibi gecikmeli olarak açıklanacağını, bu nedenle önlemlerin acilen alınması gerektiğini vurgulamaktadır. Diğer yandan insanları korumaya yönelik mevcut standartlar sadece akut ve termal maruziyet etkiler dikkate alınarak oluşturulmuş, kronik maruziyet ve biyolojik etkileri göz önüne alan standartlar henüz oluşturulmamıştır.

Dogal ve yapay EM Alan Kaynakları

İnsan vücudu ve atmosferde bulunan doğal EM alanları dışında günlük yaşamda kullandığımız bir birçok elektrikli alet de birer yapay EM alan kaynağıdır (Şekil 1).

Elektrikle çalışan ev aletlerinde kullandığımız EM dalga saniyede 50 – 60 defa (f = 50 Hz) titreşir. Güneş ışığı da bir EM dalgadır / enerjidir ve saniyede 10^{12} defa titreşim (10^{12} Hz) yapar. Radyo Frekans (RF) ve mikrodalgalar saniyede 109 defa titreşir. Röntgende kullanılan X-ışını saniyede 1018 defa, kanser tedavisinde kanserli dokuyu yok etmekte kullandığımız γ ışını 1022 defa titreşim yapar. Vücudumuz, besinleri yakmakla oluşan ısının %60'ını, vücut sıcaklığını 37°C sabit tutmak için IR radyasyonla etrafa verir. Canlılığımız devam ettikçe bizler 1012 Hz'den daha az titreşimli IR (Infrared, Kızılötesi) EM radyasyon yapmaya devam ederiz (Polk and Postow, 1996).

Normal havada atmosferin Elektrik (E) alanı 120 – 150 V/m iken, şimşekli havalarda bu değer 100–200 katı artarak 10.000 V/m'ye çıkabilmektedir. Yerkürenin DC geomanyetik alanı ortalama 0,5 G (Gauss), AC alanı ise (3–10)x10^{-5} G mertebesindedir. Vücudumuzun DC manyetik alanları; zedeli kalp kası 3x10^{-7} G, abdominal bölge 10^{-6} G, ciğerlerimizdeki magnetit/asbestos'dan kaynaklanan manyetik alan 3x10^{-5} G büyüklüğündedir. AC manyetik alanları ise; beyin dalgaları spontan aktivitede (0.1–20 Hz) 10–8 G, uyarılmış durumda (0-100 Hz) 10-9 G; gözün manyetik alanı (0-10 Hz) 10-7 G; kalp kası manyetik alanı (0-40 Hz) 2x10^{-6} G, iskelet kası manyetik alanı ise (1-100 Hz) 10-7 G şiddetindedir. Bu değerlerden vücut manyetik alanının 10^{-6} – 10^{-9} G arasında değiştiği görülmektedir. Geomanyetik alan büyüklüğü (10^{-5} G) ile karşılaştırıldığında vücut manyetik alanlarının yerkürenin doğal manyetik alanı ile uyumlu olduğu görülmektedir. Böyle bir ortamda evrimleşen insanın doğal manyetik alanları teknolojik gelişme ile bozulmuştur. Teknolojinin bize sunduğu yaşamımızı kolaylaştıran tüm aletler (cep telefonu, bilgisayar, televizyon, elektrikli ev aletleri, uydu antenler, kablolu ve kablosuz tüm iletişim sistemleri v.s.) bu uyumu bozmaktadır. Çünkü bu aletlerin EM alanları, insan vücudundaki EM alanlardan ve doğal çevre alanlarından çok daha fazladır. Örneğin, günlük hayatta ev ve işyerlerinde kullandığımız buzdolabı, bulaşık makinesi, kurutma makinesi, TV, bilgisayar, elektrikli ısıtıcı, ütü, mikser, mutfak robotu, flüoresan lamba, elektrikli tıraş makinesi, saç kurutma makinesi, elektrikli battaniye gibi aletlerin manyetik alanları 1 mG (miligaus) - 25 G arasında değişmektedir. Renkli TV ve bilgisayar monitörünün manyetik alanı 1-5 G arasındadır. Halbuki vücut manyetik alanları en fazla 10-6 G (1 microgaus) mertebesindedir (Polk and Postow, 1996).

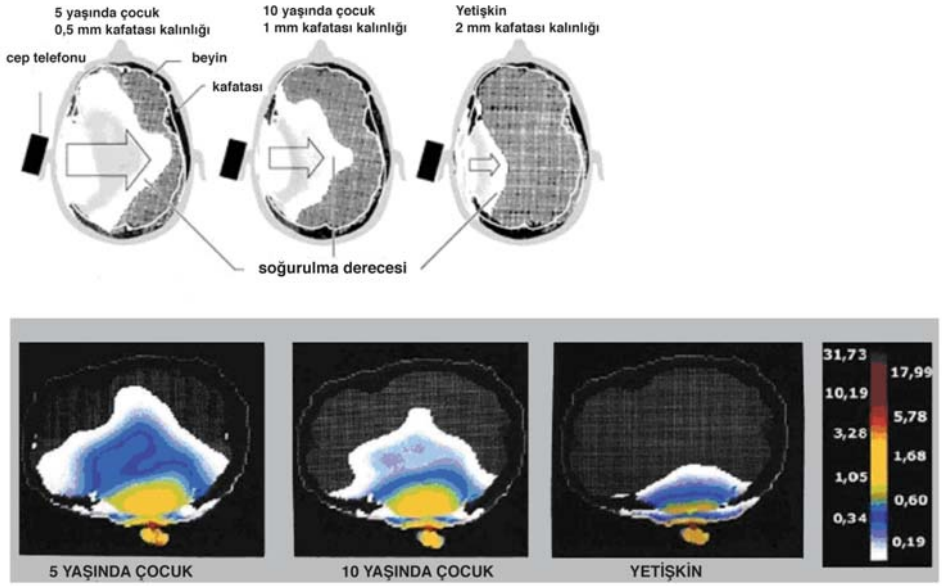
Elektromanyetik Kirliliğin Sağlık ve Biyolojik Etkileri

Doku ve hücre sistemleri ile yapılan çalışmalarda düşük şiddette elektromanyetik alanlara uzun süre maruz kalmanın; biyomoleküllerin (DNA, RNA ve protein) sentezi, hücre bölünmesi, kanser oluşumu, hücre yüzeyine ait özellikler, membrandan kalsiyum giriş-çıkışı ve bağlanması üzerine etkili olduğu gözlenmiştir. Biyokimyasal ve fizyolojik olarak yine hücre ve dokularda; hücresel solunumun azaldığı, hormonların etkilendiği, doku ve hücrelerin hormonal cevabının değiştiği, karbonhidrat, nükleik asit ve protein metabolizmasının değiştiği, yapısal değişiklikler gözlendiği, farklı antijenlere karşı immün cevabın etkilendiği gözlenmiştir (Polk and Postow, 1996).

RF alanların değişik biyolojik etkilere neden olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar çeşitli kanser türleri, lösemi ve lenfoma, kan beyin bariyeri geçirgenliğinin artması, beyin sıcaklığının, hücre ve DNA sentezinin artması, üremede azalma, kromozomal bozulmalar, beyin elektriksel aktivitesinin (EEG), kan basıncının artması, davranış bozukluğu, çocuklarda öğrenme güçlüğü gibi pek çok etkinin varlığını göstermektedir (Ilhan ve ark. 2004; Meral ve ark. 2007). RF alan kaynakları kalp pili kullanıcıları üzerinde de etkili bulunmuştur. Cep telefonu frekanslarında ve daha düşük frekanslarda yapılan çalışmalarda bu elektromanyetik alanların beyin hücrelerinde DNA kırıklarına ve yapısında bozulmalara neden olduğu saptanmıştır (Phillips ve ark. 2009). RF alanların baş ağrısı ile ilişkisini gösteren çalışmalar vardır (Frey, 1998). Pulslu radyo frekans radyasyonun "mikrodalga işitme etkisi" (microwave hearing effect) olarak bilinen etkisi ise mikrodalga maruziyet ile çınlama, sesleri uğultulu duyma gibi işitme etkisi olup ilk olarak 2. Dünya Savaşı sırasında radar sistemlerinde çalışanlarda gözlenmiştir. Mikrodalga radyasyon maruziyetinin kokleada termal genleşmeye (thermoelastic expansion) neden olması ile açıklanmıştır (Lai, 1994).

16 yaşın altındaki çocukların WHO'nun tavsiye etmemesine rağmen giderek artan oranda cep telefonu kullanıyor olması ve çocukların yaşamları boyunca yetişkinlerden daha çok RF radyasyona maruz kalacak olmaları gerçeği, RF'in özellikle hamilelerde ve çocuklarda etkilerine yönelik yeni araştırmalara ivme kazandırmıştır (Gabriel, 2005). Radyo frekans radyasyonun çocuk ve yetişkin beyinlerinde nasıl soğurulduğuna dair yapılan çalışmalarda çocuklarda %80 daha fazla RF soğurulduğu gösterilmiştir (Şekil 2). Çocuk ve bebek kafatasının yetişkinlere göre daha farklı olması ve beyin iletkenliklerinin de daha yüksek olması sebebiyle beyin dokularının EM alanlara yetişkinlere göre daha hassas olduğu açıklanmıştır. 0.614 V/m gibi çok düşük seviyelerde elektromanyetik alanın dahi insanlarda EEG değişimlerine neden olduğu ve REM uykusunu kısalttığı (Mann ve Röshke, 1996), cep telefonu EM alanının çocuklarda beyin delta dalgasını değiştirdiği (Kramarenko ve Tan, 2003), ve ısı artışına neden olmayacak seviyede (non-termal) radyo frekans radyasyonun deney hayvanlarında davranış değişimlerine neden olduğunu tespit eden çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların bazılarında mikrodalga işitme etkisi ile deneklerin davranış değişimi gösterdiği iddia edilmektedir (Fragopoulou ve ark. 2009).

RF alanların nöroendokrin sisteme etkileri de calışılmıştır; TSH salınımını azaltırken, serum thyroxine düzeyinde düşüşe ve adrenal bez ağırlığında artışa (Polk ve Postow, 1996), hipotalamusta norepinefrin ve dopamin seviyelerinde ve purkinje hücrelerinde azalışa neden olduğu yayınlanmıştır. İş yerlerinde elektromanyetik alanlara maruz kalan bireyler incelendiğinde eritme fırını, kaynak makinesi, NMR/MRI, elektrik dağıtım ünitelerinde çalışanların **ELF alan maruziyet** seviyeleri yüksek bulunurken, diatermi cihazı, haberleşme sistemleri, baz istasyonları, askeri sistemler, RFID sistemler, endüstriyel mikrodalga fırınlarda çalışanların ise **RF alan maruziyet** seviyeleri yüksek bulunmuştur. Kaliforniya Alzheimer Teşhis ve Tedavi Merkezi'ndeki 2306 hasta ile yapılan çalışmada Pilotlar, Dikiş makinesi operatörleri, kuru temizlemeciler ve Kaynakçılar yüksek manyetik alan maruziyet grubu olarak tanımlanmıştır. Halı dokumacıları, Elektrikçiler, Marazgozlar, Makinistler ve Demiryolu işçileri ise orta seviyede manyetik alan maruziyet grubu olarak adlandırılmışlardır. Orta seviyeli maruziyet grubunda Alzheimer riski 1,9 - 2,2 kat yüksek bulunurken; yüksek seviyeli maruziyet grubunda Alzheimer riski 2,7 - 3,2 kat fazla bulunmuştur (Davanipour et.al, 2007). Yüksek Gerilim Trafo Merkezinde çalışan 103 elektrik işçisi arasında yapılan çalışmada Depresyon, Sinirlilik, Düşmanlık duyma (hostility), Paranoya, Kişilerarası hassasiyet (interpersonal-sensitivity) ve Obsesif baskı semptomlarında artış kaydedilmiş (Yousefi ve Nasiri., 2006). Çalışma süresi arttıkça, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) ve Alzheimer nedeniyle ölüm oranında artış bulunmuştur (Sa-



Şekil 2 — Yaşa bağlı olarak 900 MHz GSM cep telefonu radyasyonunun beyin dokusuna penetrasyonu (http://imageshack.us/photo/my-images/269/how20mobile20phone20rad.jpg/) (http://arizonaadvancedmedicine.com/articles/electrosmog.html).

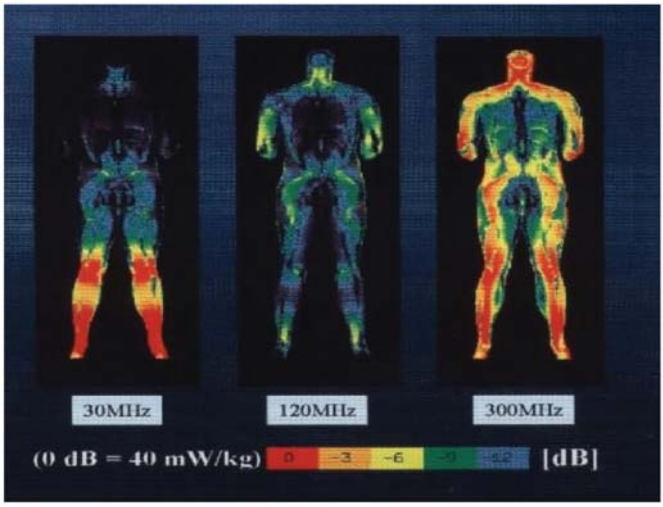
vitz ve ark. 1998). Aynı çalışmada Parkinson, Alzheimer, ALS ve beyin kanserinden ölenlerin çoğunluğunun elektrik çalışanı olduğu tespit edilmiştir.

Cep telefonları, çağrı sistemleri, telsiz telefonlar hastane cihazları ile girişim yaparak fonksiyonlarda bozulmaya (alarm, stop, dalga formunda değişim, hata ve kısa süre kilitlenme) neden olur. Girişimi önleyen minimum mesafe 1 m alınabilir (Lapinsky ve Easty, 2006). Bu nedenle tüm dünyada ameliyathanelerde ve yogun bakım ünitelerinde cep telefonu kullanımı yasaklanmıştır.

Cep telefonu kullanan kişinin EM alandan etkilenimi, baz istasyonu yakınında yaşayanların baz istasyonu kaynaklı EM alandan etkilenimden daha fazladır. Baz istasyonları cep telefonlarından daha düşük düzeyde radyasyon yaymakla birlikte, bu yayılımın sürekli olması önemlidir. Bu nedenle 2003 yılında baz istasyonlarına yakın yerlerde yaşayan çocuklarda lösemi ve diğer kanserlerin araştırılması amacıyla bir çalışma başlatılmıştır (Slesin, 2008). Polonya'da yüksek düzeyde RF alanlara maruz kalan askerlerde kanser hızının beklenenden iki kat, lösemi ve lenfoma görülme sıklığının altı kat fazla olduğu saptanmıştır (Szmigielski, 1996). Avustralya'da TV kulesine yakın yerlerde yaşayan çocuklarda, çocukluk çağı lösemi görülme sıklığının topluma göre fazla olduğu bulunmuştur (Hocking ve ark. 1996; Hocking ve Gordon, 2003). İngiltere'de başka bir çalışmada benzer sonuçlar bulunmuştur (Dolk ve ark. 1997). İtalya'da, yüksek güçte radyo vericisinin yakınında yaşayan çocuklarda çocukluk çağı lösemi sıklığının yüksek olduğu rapor edilmiştir (Michelozzi ve ark. 2002). Amerika'da 250.000 telefon abonesinde bir yıllık mortalite değerlendirilmiş, bu dönemde çok küçük de olsa beyin kanserinden ölüm sayısının arttığı belirlenmiştir. Artış istatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte, bu etkinin olmadığının da kanıtlanmaması, maruz kalınan sürenin kısalığı da gözönünde bulundurularak, **ihtiyat ilkesine** göre davranılması gereğini ortaya koymaktadır (Dreyer ve ark. 1999). İhtiyat ilkesi EM alanların zararları kesin kanıtlanıncaya kadar ihtiyatlı yaklaşımı önerir. (Rio Decleration, 1992).

Cep Telefonu Beyin Tümörü İlişkisini inceleyen INTERPHONE çalışması 13 ülkede yapılmış ve 7 yıl sürmüş olup, 10 yıl ve daha fazla süreyle cep telefonu kullanan binlerce hasta incelenmiştir (IARC, 2010). Çalışmada beyin tümörü oluşumunun, cep telefonu kullanmayanlara göre 1,5 kat arttığı belirlenmiştir. 1000 adet akustik nöroma hastası, 6000 adet glioma ve menenjiyom hastası ve 600 adet kulak altı tükürük bezi hastası çalışılmıştır. Çalışma uzun süreli ve sürekli cep telefonu kullanan, 30-59 yaş aralığında çalışan kesim ile yapılmış, araştırma bölgesi olarak, bu teknolojinin en erken girdiği Kuzey Avrupa'nın geniş kesimleri ile diğer kıtaların kentsel alanları seçilmiştir. INTERPHONE çalışmasına katılan ülkelerden Danimarka, Finlandiya, Norveç, İsveç ve İngiltere'de veri analizi yapılmış ve 10 yıl ve daha fazla süredir cep telefonu kullananlarda glioma riski arttığı ve gliomanın cep telefonu kullanılan kulak civarında gözlendiği açıklanmıştır (Lahkola ve ark. 2007). İsveç'te yapılan başka bir çalışma (Slesin, 2008) ve beş ülkede yapılan analizde (Schoemaker ve ark. 2005) tek taraflı akustik nöroma artışı saptanmıştır. Kırsal kesimde cep telefonları kullananlarda beyin kanseri riskinin şehirde yaşıyanlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır (Hardell ve ark. 2008; Vrijheid ve ark. 2006). Kablosuz telefonlarla ilgili olarak da sonuç aynıdır. İsveç'te bir çalışmada cep telefonu kullananlarda akustik nöroma riskinin arttığı, ek olarak bu riskin kablosuz telefon kullananlarda da olduğu bulunmuşken, başka bir çalışmada glioma ve menenjiomada bir artış gözlenmediği bildirilmiştir (Hardell ve ark. 2008). 1997-2003 yılları arasında beyin tümörü nedeniyle tedavi altına alınan bireylerde tümör oluşumu ile cep telefonu ve kablosuz telefon kullanımı ilişkili bulunmuştur (Mild ve ark. 2007).

Alzheimer, Parkinson, MS, beyin tümörleri gibi beyin rahatsızlıklarının nedenlerinden birinin EM radyasyon olup olmadığı, 2000'li yılların önemli bilimsel araştırma konularından birini oluşturmaktadır. ELF elektrik ve manyetik alanların biyolojik etkileri üzerine çok sayıda çalışma mevcuttur. **ELF manyetik alanların** Ekim 2001'de IARC (International Agency for Research on Cancer-Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı) tarafından 2B sınıfı olası karsinojen olarak tanımlanması, Gazi Biyofizik Anabilim Dalı'nın Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile birlikte 9–11 Haziran 2004 tarihlerinde İstanbul'da yaptığı 'Sensitivity of Children to ElectroMagnetic Fields-Çocukların Elektromanyetik Alanlara Hassasiyeti' toplantısında WHO'nun, ELF manyetik alanların çocuk lösemisini 2 katı artırdığını tüm dünyaya duyurması, RF ve ELF'nin sağlık etkilerine yönelik araştırmaların önemini bir kez daha vurgulamıştır (WHO EMF web site, 2010). İnsanlarda yapılan laboratuar çalışmalarında ELF EM alanların, kan biyokimyası ve hematolojisinde sapmalara neden olduğu, nöroendokrin sistemde hormon salgılanmasını, sindirim sistemini, kardiyovasküler sistemde kan basıncı ve EKG potansiyellerini etkilediği, sinir sisteminde EEG dalga potansiyelinde değişim oluşturduğu, davranış değişimlerine neden olduğu, deri sıcaklığını etkilediği, fibroblastlarda DNA sentezini artırdığı gözlenmiştir. Evlerde ELF manyetik alan seviyelerindeki artışla depresyon arasında ilişki bulunmuştur. YGH yakınında yaşayanlarda baş ağrısı, depresyon, halüsinasyon oranı istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulan çalışmalar vardır. ELF EM alanlara maruz bırakılan deney hayvanlarında saptanan nötrofil, lenfosit ve lökosit sayılarında azalma, beyinde biyokimyasal ve yapısal değişimler, serotonin ve dopamin seviyelerinde azalma gibi bulgular mevcuttur. ELF alanlardan en çok etkilenen dokular iletkenlik özelliklerine göre beyin sıvısı ve kan, ikinci derecede etkilenen dokular ise göz sıvısı, tiroid, kas, gastrointestinal sistem, prostat ve testislerdir. ELF Manyetik alanlar melatonin sentezini yavaşlatarak uyku düzeninin bozulma-



Şekil 3 — RF radyasyonun vücutta frekansa göre soğurulması (kırmızı en çok soğurulan kısımları gösteriyor) (http://gnrk.gazi.edu.tr/sar.html).

sına neden olmaktadır. Bilgisayar sistemleri ile gece çalışan kadınlarda yapılan çalışmalarda çalışma süreleri ile meme kanseri olma riski ilişkili bulunmuş, melatonin ve östrojen ilişkisi irdelenmiştir (Polk ve Postow, 1996). RF alanlarından en çok etkilenen dokular arasında beyin, göz lensi, metalik implantlar, dizkapağı, yer almaktedır (Şekil 3).

Uluslararası Yaklaşımlar

Dünyada ve tüm evrende mevcut olan doğal elektromanyetik alan kaynaklarının yanında yapay elektromanyetik alan kaynaklarının hızla artışına paralel olarak kanser çeşitlerinin ve diğer bazı hastalıkların son yıllarda artması, Dünya Sağlık Örgütünün (WHO-World Health Organization) ilgisini çekmiş ve bu nedenle örgüt, bünyesinde **1996 yılında WHO Elektromanyetik Alan Projesi** (EMF - ElectroMagnetic Field Project)'ni başlatmıştır. Proje kapsamında her yıl Elektro Manyetik (EM) Alanların sağlığa etkilerine ilişkin yapılan bilimsel çalışmalar ve sonuçları incelenmekte, yeni araştırmalar desteklenmekte ve halkın elektromanyetik alanlara maruziyetini sınırlayan standartların oluşturulmasına yönelik çalışmalara katkı sağlanmaktadır. Projenin 2015 yılına kadar sürmesi planlanmıştır. Bu projeyi aralarında EC, ILO, NATO'nun da bulunduğu 8 Uluslararası kuruluş ile 8 Araştırma Laboratuarı ve Merkezi desteklemektedir. Türkiye, WHO Elektromanyetik Alanlar Projesine Kasım 1999'da Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı tarafından 45. ülke olarak dahil edilmiştir. Komite her yıl Cenevre'de toplanarak Elektromanyetik (EM) Alan araştırmalarının sonuçlarını değerlendirmekte ve EM Alanların sağlığa etkilerini tartışmaktadır.

WHO Elektromanyetik Alanlar Projesi kapsamında yürütülen çalışmalarla RF alanların biyolojik sistemler üzerine etkili olduğu ve bu konuda yasal sınırlamalar getirilmesinin gerekliliği birçok ülkede anlaşılmış ve konuyla ilgili standartlar oluşturulmuştur. Uluslararası Non - İyonize Radyasyondan Korunma Komisyonu (ICNIRP - International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection)'nun İyonlaştırmayan Radyasyondan korunmaya ilişkin 1998 yılında yayınladığı standartlar (Guidelines for Limiting Exposure to Time - Varying Electric, Magnetic and Electromagnetic Fields: up to 300GHz, ICNIRP 1998) (ICNIRP, 1998) Avrupa Birliği (EU) tarafından Birliğe üye ülkelerce uyulması gerekli standartlar olarak kabul edilmiştir. Ülkemizde 2000 yılı içinde sırasıyla Çevre Bakanlığı ICNIRP 1998 standartlarını, Sağlık Bakanlığı CENELEC (European Committee for Electrotechnical Standardization – Avrupa Elektroteknik Standardizasyon Komitesi) standartlarını ve Ulaştırma Bakanlığı ICNIRP 1998 standartlarını yönetmelik ve genelgelerinde yayınlamışlardır. Daha sonra Türk Telekomünikasyon Kurumu Mayıs 2001'de ICNIRP standartlarını kabul etmiştir (İletişim Teknolojileri Kurulu web sitesi, 2010). ICNIRP standartlarının sadece akut maruziyete etkilere dayandırılmış olması, kronik maruziyet ile hamileler, çocuklar ve yaşlıları göz önüne alan standartların oluşturulmamış olması tüm dünyada eleştirilmektedir.

Yüksek gerilim hatları yakınındaki evlerde yasayan çocuklarda çocukluk çağı kanserlerinde artış olduğunun epidemiyolojik olarak gösterilmesi ile tüm bu konudaki araştırmalar US National Academy of Sciences (Amerikan Bilimler Akademisi) tarafından tekrar incelenmiş ve 1996 yılında yüksek gerilim hatları yakınında yaşayan çocuk-

larda lösemi görülme riskinin diğerlerine göre 1,5 katı fazla olduğu kabul edilmiştir. Bu nedenle ELF radyasyon, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından 2B ile sınıflanmıştır (olası karsinojen). Asbest, güneş lambaları (Solaryum), UV radyasyon, tütün (içen yada içilen ortamda bulunan bireyler için) ve Gama radyasyon 1. derecede karsinojen tanımlanırken, dizel motor egzozu ve formaldehit 2A sınıfı karsinojen; gazlı motor egzozu, kaynak dumanı ve ELF manyetik alanlar ise 2B sınıfı karsinojen olarak tanımlanmıştır.

Yakınlarda 31 uluslararası biliminsanı Benevento Bildirgesi'ni imzalamıştır (ICEMS web sitesi). Benevento Bildirgesi'ne imza atan bilim insanları EM alanlar konusunda acilen ve daha çok önlem alınması ve bağımsız araştırmalar yapılması gerektiğini tüm dünyaya duyurmuşlardır. **Bildirgede elektromanyetik alanların potansiyel sağlık etkileri ile ilgili ihtiyat ilkesinin dikkate alınması, çocuklara ve gençlere hitap eden cep telefonu reklâm kampanyalarının yasaklanması, özellikle çocukların ve gençlerin cep telefonu ve kablosuz telefon kullanımlarının sınırlandırılması konusunda tüm dünyaya açıklamada bulunulmuştur.**

Gazi Üniversitesi Biyofizik Bölümü'nde ELF ve RF Çalışmaları

Gazi Üniversitesi Biyofizik Bölümünde statik ve **ELF alanların**; beyin, akciğer, karaciğer, böbrek, dalak, testis ve deri dokularında oksidan seviyeleri ve antioksidan enzim aktiviteleri üzerine etkileri in vivo çalışmalarla incelenmiştir. Bu çalışmalarda statik ve ELF E alanların etkisiyle doku oksidan seviyelerinde artış, antioksidan enzim aktivitelerinde azalma tespit edilmiştir. Elektrik alanların organ fonksiyonları üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla kan lipidleri, kan proteinleri ve enzim aktiviteleri ile serum biyokimyasal parametreleri analiz edilmiş, kemik dokusunda histopatalojik yapı ve mekanik özellikler üzerine etkili bulunmuştur. 50Hz frekanslı manyetik alanların dalak hücrelerinde NK (Natural Killer) sitotoksik aktivitesinde azalmaya, kanda plazma elektrolit konsantrasyonlarında değişimlere; beyin elektrolit seviyelerinde artışa neden olduğu, epileptik ataklara etkili olmadığı, alan şiddeti ve uygulama süresine bağlı olarak deride kollajen sentezine etkili olduğu saptanmıştır (Seyhan ve Canseven, 2006; Seyhan ve Güler, 2006; Coşkun ve ark. 2009; Canseven ve ark. 2007). **RF alanların** kan beyin bariyeri geçirgenliğini etkilediği, yetişkin, hamile ve yeni doğan beyin ve karaciğer dokularında DNA baz modifikasyonuna, göz ve beyin dokusunda apoptosize ve kulakta otoakustik emisyonda değişime neden olduğu (Sirav ve Seyhan, 2009; Budak ve ark. 2009; Tomruk ve ark. 2010; Guler ve ark. 2010) saptanmıştır. Cep telefonu konuşma modunda ve en yakın baz istasyonu bağlantısındayken radyasyon ölçümleri, Radyo ve TV vericilerinde RF alan hesaplama ve ölçüm çalışmaları da yapılmıştır (Sirav ve Seyhan, 2009), cep telefonu maruziyetinden kaynaklı kafa fantomunda oluşan Özgül Soğurma Oranı (SAR) değişimi tespit edilmiştir (Tuysuz ve Canseven, 2008).

Gazi Non-iyonizan Radyasyondan Korunma Merkezi'nce (GNRK) ELF ve RF bandında ve (0-60) GHz frekans aralığında evlerde ve işyerlerinde, hastanelerde, havaalanlarında, radarlar, trafolar, yüksek gerilim hatları yakınlarında, baz istasyonları, cep telefonları bulunan ortamlarda ve kablosuz iletişim (internet, kablosuz telefon, telsiz telefon) ağı Elektromanyetik Alan ölçümü yapılmakta, ölçümler ulusal ve uluslararası standartlarla karşılaştırılarak ve sonuçlar sağlık etkileri açısından değerlendirilerek talep eden kişi ve kurumlara kapsamlı rapor verilmektedir. GNRK elektromanyetik radyasyon ile ilgili kişisel ve kurumsal danışmanlık, elektromanyetik alanların insan sağlığı ve çevreye etkilerinin araştırılması, elektromanyetik radyasyonun sağlık etkileri ve ölçümü konusunda sertifikalı eğitim verilmesi, halkı ve çalışanları elektromanyetik radyasyondan korumaya yönelik danışmanlık hizmeti vermektedir. **Elektromanyetik Kirlilikten Korunmak için Pratik Önerilere www.gnrk.gazi.edu.tr** web sitesinden ulaşılabilir.

ÖNEMLİ ÇEVRESEL KİRLETİCİLER VE ATMOSFERİK HAVA KOŞULLARI

Dr. Cemal Saydam, Dr. Gülen Güllü

İnsanoğlu, var oluşundan bu yana doğanın zenginliklerini cömertçe kullanıp, kendi ihtiyaçları için kaynakları hızla tüketerek yaşamlarını sürdürmüştür. İnsanların, yaşam koşullarının iyileştirilmesine yönelik yaratılan tüm teknolojik gelişmeler, doğal kaynakların bilinçsiz ve cömertçe kullanılması ile sağlanmıştır. Uygarlık yarışı içerisinde doğanın tüketilmesinin yanısıra, doğayla barışık olmayan, etkileri onlarca yıl sonra ortaya çıkan sentetik kimyasal maddelerin geliştirilmesiyle, geri döndürülmesi zor yeni çevresel sorunların onlara bağlı sağlık problemlerinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur.

Kalıcı Organik Kirleticiler, Ağır Metaller

Bilimsel çalışmalar, bazı teknolojik gelişmeler sonucu üretilen kimyasalların doğal çevrede birikerek, insanın organizmasını bozduğunu ortaya çıkartmıştır. Kolayca biyolojik olarak parçalanmayan ve salındıklarında çevreyi kirletmeye devam eden kalıcı toksik ajanlar çevrede ve vücutta yavaş yavaş birikir. Bu özelliklere sahip çevre kirleticileri arasında organoklorinler, dioksinler ve civa, kurşun ve kadmiyum gibi ağır metaller sayılabilir. 1940 ve 1950'li yıllarda bu toksinler endüstri tarafından çevreye büyük miktarlarda verilmiştir. Ağır metaller ise yer kabuğunda bulunmaktadır, yüzyılımızda biyolojik türlere

KRANİYOSEREBRAL VE SPİNAL TRAVMALAR

Dr. M. Necmettin Pamir

KAFA TRAVMALARI

Dr. M. Necmettin Pamir

Kafa üzerine etkiyen fiziksel güç sonucunda ortaya çıkan beynin anatomik ya da fonksiyonel bozuklukları **Travmatik Beyin Hasarı (TBH)** olarak adlandırılır. Toplumun senede %2'si TBH'dan etkilenir. Bu hastaların yarıdan çoğu trafik kazası kurbanlarıdır (Bullock ve ark. 1996; Dagi, 1997; Badjatia ve ark. 2008). Kafa travmalarına bağlı TBH özellikle çocuk ve genç yaşta olmak üzere önemli bir ölüm ve sakatlık nedenidir (Becker ve ark. 1977). Tüm dünyada TBH konusundaki bilginin artması, tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ve kafa travması kurtarma-tedavi hizmetlerinin gelişmesine rağmen mortalite ve morbidite hala yüksektir (Becker ve ark. 1977). Kafa travması sadece nöroşirürjinin değil, birçok farklı branşın günlük pratikte karşılaştıkları patolojilerdir. Kafa travmalarının ilk değerlendirmesi çoğu zaman acil servis doktorları tarafından olur ve hastaların ancak küçük bir bölümü cerrahi müdahale gerektirir. Nöroloji bölümü sıklıkla kafa travması hastaları ile ilgili konsülte edilir. Dolayısı ile nörologların da kafa travması konusundaki genel kavramlar, yaklaşımlar ve kabullenimler konusunda yetişmiş olması hastaların prognozu açısından büyük önem taşır.

Kafa travmasının tedavi tarihi nöroşirürjinin tarihi ile paraleldir. Bu tarihçe 4 farklı dönemde incelenebilir (Dagi, 1997). Antik çağlardan 19. Yüzyıla kadar süren ilk dönemde tedaviden çok olayların ve vakaların detaylı betimlemeleri yapılmıştır. Eski Mısır'da kafa travmasının tedavisi konusundaki ilk kayıt Edwin Smith papirüsüdür. 27 kafa travması vakasını da anlatan belgedeki anlatımın izi Eski Kırallık zamanına, MÖ 2700 yıllarına kadar sürülebilir (Breasted, 1930). Ondokuzuncu yüzyıldan sonra anestezi ve antisepsinin tanımlanması sonrasında günümüz anlamında nöroşirürji başlamıştır. Üçüncü faz konsolidasyon fazıdır ve tanı ve tedavi yöntemlerinin standardizasyonu ile karakterize olmuştur. Kafa travmasının tedavisinde dördüncü dönem tekrar değerlendirme evresidir. Bu evrede bilgisayarlı veritabanları kullanılarak kafa travmasının epidemiyolojik yöntemlerle değerlendirilmesi söz konusu olmuştur. 1960'larda yoğun bakım yatağı sıkıntısının büyük bir problem oluşturduğu İngiltere'de akılcı bir triyaj amacıyla yapılan çalışmalar Glasgow Koma skalasının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Glasgow Koma Skalası (GCS) 1974'de Glasgow üniversitesinden Graham Teasdale ve Bryan J Jennett tarafından tasarlanmış ve triyaj amacıyla fraklı nörolojik tablolara numerik değerler sağlamıştır (Teasdale ve Jennett, 1974).

Kafa Travmasında Genel Prensipler ve Tanımlar

Kafa travması hastalarının sınıflandırılması pratik gereksinimler nedeniyledir. Bu pratik gereksinimler doktorlar/sağlık çalışanları arasında "ortak dilin" konuşulması, hastaların triyajı, tedavileri, hayatta kalımın ve sonuçların öngörülmesi ve değerlendirilmesi gibi çok farklı ve çeşitlidir. Kafa travmaları pratik nedenlerle açık ya da kapalı olarak sınıflanır. "Açık kafa travması" kafatası içi yapıların dış ortama açıldığı travmatik durumlardır. Penetran kafa travmaları da yüksek hızlı (balistik) ve düşük hızlı penetran travmalar olarak gruplanabilir. Sivri cisimlerle gelişen penetran kafa travmaları da farklı bir fizyopatolojiye sahiptir. Kapalı kafa travmaları kraniyal ve çevre dokuların bütünlüğü bozulmadan intrakraniyal yapılarda hasar oluşturan travmalardır. Kafa travması sonrasında geçici fakat geridönüşlü nöral fonksiyon bozukluğu ile giden durum serebral "*konküzyon*" olarak isimlendirilir. *Kontüzyon* ise beyin dokusunda lokal travmatik ezilmeleri ve parenkim içine olan kanamaları tanımlar. *Laserasyonlar* viskoelastik beyin dokusundaki yırtılmalardır. *Kanamalar* farklı kompartmanlara olabilir (intraparenkimal, subdural, epidural, subgaleal).

Hastaların erken dönem risklerinin, prognozlarının ve uzun dönem sürvilerinin belirlenmesi, triyajın sağlanması, akademik sınıflama gibi çok farklı ihtiyaçlar nedeniyle kafa travmalarının sınıflanması konusunda çalışmalar yapılmış ve farklı sınıflama sistemleri tasarlanmıştır.

Sınıflama ihtiyaçlarının bu kadar faklı nedenlerden kaynaklanması dolayısıyla hiçbir sınıflama sistemi tüm ihtiyaçları yerine getirmemektedir. Kafa travmasının şiddetinin belirlenmesi konusunda en sık kullanılan sistem Glasgow Koma Skalasıdır. Göz açma (1-4), en iyi motor yanıt (1-6) ve verbal yanıtı (1-5) değerlendirir ve total skor bu üç parametrenin toplamı ile elde edilir. GCS skorlaması sırasında dikkat edilecek noktalar şunlardır:

- En iyi tarafta en iyi motor yanıt değerlendirilir.
- Ağrılı uyaran standardize olmalıdır ve hastaya zarar vermemelidir. Tırnak yatağına künt bası, sternum üzerine noktasal künt bası ve supraorbital bölgeye künt bası standardize tekniklerdir.
- Sözel emirler daima ağrılı uyaranlardan önce verilmelidir
- Hasta bir şekilde sedatize ya da alkol vb. maddelerin etkisi altında ise bunların tesiri dikkate alınarak muayene 10-20 dakika gibi kısa aralıklarla tekrarlanır.
- Periorbital ödem nedeni ile gözler açılmıyorsa göz yanıtı 1 (C) olarak, trakeal tüp varsa sözel yanıt 1 (E) olarak belirtilir.
- Spinal kord ve periferik sinir hasarları, ekstremite, pelvis vb. yaralanmaları, tüm kemik kırıkları dikkate alınmalıdır.

Travmatik Beyin Hasarının Patofizyolojisi

Kafa travması sonrasında gelişen TBH basit ve anlık bir olay değil, karmaşık bir süreçtir. Hastanın kaza sonrasında hayatta kalıp kalmaması, kalırsa hayatını nasıl devam ettireceği "organizmanın travmaya kişisel yanıtı"; bu tabanda gelişen birincil hasar- ve bunu izleyen ikincil hasar- süreçlerinin etkisi ile belirlenir. Travma anında oluşan hasar birincil hasar olarak adlandırılır, ikincil hasar ise travma ile başlayan süreçlerin organizmada oluşturdukları problemlerdir. Olayların ya da sürecin travma sırasında oluşan ***birincil hasar*** ile bitmediği aksine izleyen dakikalar, saatler ve günler içerisinde ilerlediğini ve travmanın tetiklemesi sonrasında dolaylı olarak gelişen ikincil hasarların prognozda önemli olduğunu göstermiştir. Birincil hasar, olay sırasında ilk 50-100 milisaniye içinde gelişen fiziksel ve biyokimyasal hasarları ifade eder, destek ve serebrovasküler yapı hasarlarını kapsar, sonuçta skalpte yaralanmalar, kafatasında kemik kırıkları, intrakranial kanamalar (epidural, subdural, subaraknoid, intraparenkimal kanamalar/hematomlar), fokal veya diffüz beyin hasarları (kontüzyonlar, laserasyonlar), diffüz aksonal hasar gelişir. ***İkincil hasar*** nedenleri, intrakranial ve ekstrakranial olarak ikiye ayrılırsa ilki; kafa içi basınç artması sendromu, yer kaplayan lezyonlar, beyin ödemi, hidrosefali, nöbetler, infeksiyonlar, beyin kan akımı değişiklikleri, serbest radikal ve eksitotoksik ajanlara bağlı olabilir, ekstrakranial olarak da arteriyel hipotansiyon, hipoksi, anemi, hipertermi, hiper- veya hipokapni, hiper- veya hipoglisemi, elektrolit dengesizlikleri, asit-baz dengesizlikleri sayılabilir.

Kafa travmasında belki de en önemli hasar mekanizması kafa içi basınç artışıdır (White ve Venkatesh, 2008). Normalde 100g beyin dokusu dakikada ortalama 3mL oksijen ve 5mg glukoz kullanır. Bu beyin dokusunun metabolik hızı (ingilizce "Cerebral Metabolic Rate" kısaltması: CMR) olarak adlandırılır. Beyin bu gereksinimi sağ-

Tablo 1 — Glasgow Koma Skalası

GCS Göz Yanıtı (E: eye)	Sözel Yanıt (V: verbal)	Motor Yanıt (M: motor)
4. Spontan göz açar	5. Oryantasyonu var	6. Emirleri yerine getirir
3. Sözel uyaranla göz açar	4. Konfüze	5. Ağrıyı lokalize eder
2. Ağrılı uyaranla göz açar	3. Anlamsız kelimeler	4. Ağrıyla çeker
1. Göz açmaz	2. Anlamsız sesler	3. Fleksör postürü
	1. Yok	2. Ekstansör postürü
		1. Yok

Tablo 2 — Kafa Travmalarının Şiddetlerine Göre Sınıflaması

Kategori	Kriter
Minimal Travmatik beyin hasarı	GCS15; bilinç kaybı yok; amnezi yok
Hafif (mild) travmatik beyin hasarı	GCS 14 ya da
	GCS 15 ve kısa biliç kaybı ya da uyanıklık/hafıza sorunları
Orta derecede (moderate) travmatik beyin hasarı	GCS 9-13
Ağır (severe) travmatik beyin hasarı	GCS 5-8
Kritik derecede (critical) beyin hasarı	GCS 3-4

eyes") ön fossa kırıklarını, kulak arkası ekimozlar, hematomlar ("battle's sign") petroz kemik kırıklarını işaret eder. Yine otore ve rinore gibi beyin omurilik sıvısı fistülleri de kafa kaidesi kırıklarını düşündürür, fasiyal kemik (LeFort kırıkları) ve periorbital fraktürler palpasyonla hissedilebilir. Göz küresinin ve karotid arterlerin oskültasyonu ile duyulan üfürümler karotiko-kavernöz fistül ve karotid arter disseksiyonlarını işaret eder. Bilinç düzeyi,solunum tipi, motor muayene, patolojik reflekslere bakılır, pupillaların büyüklüğü, izokorik olup olmaması, direkt / indirekt ışık reksiyonlarının varlığı, ekstraoküler göz hareketleri, görme, göz dibi muayeneleri (papilla ödemi, retinal kanama vb.) yapılır, atropin, morfin, adrenerjik vb. ilaçlar verilip verilmediği sorgulanır, stress ve ağrı durumlar da dikkate alınmalıdır. Hasta ya da hastaların ilk görüldüğü andan itibaren tüm süreç boyunca tarih ve saatin belirtilmesine özellikle uyulmalıdır.

Erişkinlerde şok genellikle beyin hasarına bağlı değildir ve hemen her zaman hipovolemi ve kan kaybına bağlıdır. Kan kaybı internal ya da eksternal olabilir. Nedenler aranmalı, gereken tedbirler alınmalıdır; bu tedbirler arasında eksternal bir kanama için bir basit kompresyon dahi yeterli olabilir. Sistolik kan basıncı 110 mm Hg'nin, ortalama kan basıncı 90 mm Hg'nin, serebral perfüzyon basıncı 70 mm Hg'nin üzerinde tutulmalıdır. İyi bir venöz yol açılmalı, santral venöz kateter konulmalı, başlangıçta volüm kaybını telafi için serum fizyolojik, ringer laktat gibi izotonik solüsyonlarla normovolemi sağlanmalı, en kısa sürede de kan açığı kan transfüzyonu ile kapatılmalıdır. Hastaların genel ve nörolojik durumlarına göre yapılacaklar planlanır ve uygulanır.

TANI YÖNTEMLERİ

Dr. M. İmre Usseli

Akut kafa travmasında hızlı, doğru ve yeterli tanı, morbidite ve mortalitenin azalmasında çok önemlidir. Amaç travma sonucu gelişen yaralanmanın normal anatomi ve fizyolojide ne gibi değişiklikler yarattığını ortaya koymaktır. Bu sonuca göre tedavi yönlendirilir, travmaya sekonder olayların gelişimi için önlem alınır. Öte yandan tanı yöntemlerinin; hastaya eziyet çektirmeden, gereksiz tetkikler şeklinde uzatılmadan, mümkün olduğunca hızlı, doğru ve yeterli şekilde yapılması esastır. Travmanın kronik evresinde de bu kurallar geçerlidir. Travma sonucu birden çok yaralanan organ olabileceği öngörülerek, tanı yöntemlerini hastaya koruyucu tedbirler de uygulanmak suretiyle tamamlamak, gerektiğinde bir öncelik sırası gözetmek şarttır.

Kafa travmalarına tanı yöntemleri içerisinde genellikle en geniş yeri radyolojik görüntüleme tetkikleri almaktadır. Bunların yanında travmanın ileri evrelerinde kullanılan biyokimyasal ve elektrofizyolojik tetkikler de, yeri geldiğinde oldukça değerlidir. Pnömoensefalografi gibi teknikler ise günümüzde artık terkedilmiştir, sadece tarihsel değer ifade etmektedirler. Aşağıdaki tablo tanı yöntemlerini özetlemektedir.

Tablo 3 — Kafa Travmalarında Günümüzde Kullanılan Tanı Yöntemleri

1. **Radyolojik İncelemeler**
   a. Direkt grafiler
   b. Bilgisayarlı tomografi (BT)
   c. Manyetik rezonans inceleme (MRI)
   d. Serebral anjiografi (DSA)
   e. Ultrasonografi (USG)
2. **Elektrofizyolojik İncelemeler**
   a. Elektroensefalografi (EEG)
   b. Beyin sapı uyarılmış potansiyel çalışmaları (VEP, BAEP, SEP)
   c. Elektromyografi (EMG)
3. **Biokimyasal-Mikrobiolojik Tetkikler**
   a. Rinore-otore aranması
   b. Beyin omurilik sıvısı (BOS) tetkikleri

Bu bölümde tanı yöntemleri anlatılırken, klinik kullanıma paralel olarak nöroradyolojik incelemelere, özellikle de direkt grafi ve CT'ye ağırlık verilmiştir.

Direkt Grafiler: Röntgen grafileri veya düz grafiler olarak da adlandırılırlar. Gelişmiş radyolojik tetkiklerin mevcudiyetine rağmen, kafatası grafileri özellikle travmalarda yeri geldiğinde oldukça kullanışlı olabilmektedir. İyonize radyasyon olması dezavantajı vardır. Yumuşak dokudan geçip kemik dokudan daha zor geçtikleri için kemik yapı görüntülenmesinde yaygın olarak kullanılır. Günümüzdeki digital röntgen cihazlarında görüntü digital kamera ile alınıp ardından uygun dansite ve boyutta filme basılmaktadır. Çekimde kafatasının filme yakın kısmı daha net görüntülenir. Kafatasının gösterilmek istenen bölgesini daha rahat ortaya koyması amacıyla, değişik kafatası pozisyonlarına göre grafiler geliştirilmiştir (Tablo 4 ve 5)

Travmada direkt kafa grafisinde aranan ilk bulgu, özellikle kırık hatlarıdır. Kafatası kırığı olan travmalarda, intrakranial yaralanma riski de artmaktadır. Lineer kırık hatları radyolusent olarak keskin kenarlı çizgiler şeklin-

Tablo 4 — Standart Kafa Grafileri (4 yönlü kafa grafisi, her 2 yan kafa grafisi alınacak şekilde bu grafileri ifade eder)

Standart Kafa Grafileri

- Postero-anterior grafiler: Yüz filme dönük, orbitomeatal düzleme 20 derece kranialden açı ile ışın verilir. Kafatasının koronal düzlemdeki ön-arka görüntüsü izlenir.
- Lateral (yan kafa) grafiler: Sagittal düzleme tam dik olarak lateralden ışın verilir. Kafatasının sagittal düzlemdeki lateral görüntüsü izlenir.
- Towne grafisi: Baş ardı filme dönük, orbitomeatal düzleme 30 derece kranialden açı ile ışın verilir. Oksipital kemik, lambdoid sütürler izlenir.

Tablo 5 — Standart Dışı, Özel Pozisyonlar ile Çekilen Başlıca Kafa Grafileri

Özel Amaçlı Kafa Grafileri

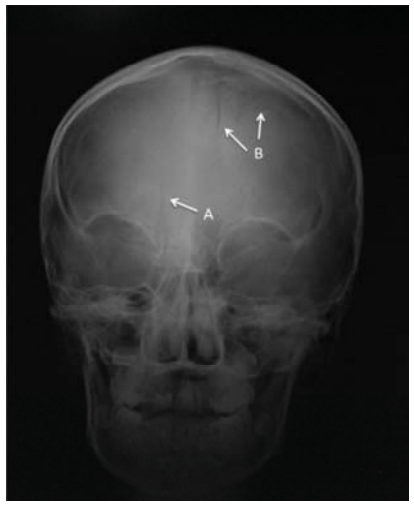
- Waters grafisi: Paranazal sinüsler, nazal septum için.
- Stenvers grafisi: Temporal kemik petröz apeksi, internal akustik kanal için.
- Schuller grafisi: Temporal kemik mastoid selüller için.
- Kafa kaidesi (submentovertikal): Kafa kaidesi, foramen magnum için.
- Caldwell grafisi: Paranazal sinüsler için.
- Transorbital grafi: Orbita kenarları, orbital fissürler için.
- Sella spot grafisi: Sella tursika lateral görüntüsü için.
- Tanjansiyel grafiler: Özellikle kırık hattının daha net görülmesi, çökme kırıklarının gösterilmesi için.

de uzanır, genellikle dallanma yapmaz (Şekil 1, Şekil 2). Normal vasküler indentasyonlar veya sütür hatları (Şekil 2) ile karıştırmamak gerekir. Çökme kırıklarında ise kırık fragmanın intrakranial yer değiştirmesi tipik çift seviyelenme görünümü yaratır. Kırık hatları dışında intrakranial hematom veya beyin ödemine bağlı olarak normal kalsifikasyonların yer değiştirdiği izlenebilir. Özellikle açık kırıklarda, kafa kaidesi kırıklarında dura yırtığından hava girmesi sonucu anormal hava-sıvı seviyelenmesi, subdural mesafedeki havanın hipodens gölgesi görülebilir. Kafa grafisi incelenirken eşlik eden boyun veya yüz travması bulgularını da gözden kaçırmamak gerekir. Servikal spinal travma mevcut olabileceği de düşünülerek grafi çekimi sırasında baş pozisyonlarından sakınmak, boynu sabit tutmak gerekir.

Bilgisayarlı Tomografi: Günümüzde kafa travmalarında en sık kullanılan ve en çok bilgi veren yöntem, bilgisayarlı tomografidir (computerized tomography, computerized axial tomography, BT, CT, CAT scan). İlk olarak 1970'lerin başlarında geliştirilmiştir. Teknolojideki gelişmeye paralel olarak görüntü kalitesi, rezolüsyonu giderek artmış, çekim süresi kısalmış, böylece hastanın çekim esnasında istenmeyen hareketleri ile ortaya çıkan artefaktlar da azalmıştır. Travma ile gelen hasta CT masasına yatırıldıktan sonra sadece kafatası değil, travmaya uğrayan diğer vücut kısımları da, bilhassa boyun başta olmak üzere tüm vertebra hızla görüntülenebilmektedir. Bu esnada hastaya özel pozisyonlar vermek gerekmemekte, dakikalar, hatta saniyeler içerisinde çekim tamamlanabilmekte, direkt grafilerden çok daha hızlı, kolay ve ayrıntılı görüntüler alınması sonucu travma pratiğinde direkt grafi çekimi gereğini ortadan kaldırmakta-



Şekil 1



Şekil 2

Tablo 6 — CT'de X Işını Tutulma Derecesine Göre Dokuların Ayrımı

Tanım	Hounsfield ünitesi
Tutunum yok (hava)	-1000
Su	0
Yoğun kemik	+1000
Doku	
Beyin (gri cevher)	30 ile 40 arası
Beyin (beyaz cevher)	20 ile 35 arası
Beyin ödemi	10 ile 14 arası
BOS	+5
Kemik	+600
Kan pıhtısı	75 ile 80 arası
Yağ dokusu	-35 ile -40 arası
Kalsiyum	100 ile 300 arası
Kontrast madde içeren damarlar	90 ile 100 arası

dır. Travmada etkilenen kafatası yaralanmaları, kırık hatları CT ile çok daha net, ayrıntılı, gerektiğinde 3 boyutlu gösterilebilmektedir. Direkt grafide görülemeyen, superpoze olan kırık hatları, kaide kırıkları CT ile kolayca ortaya konmaktadır. Ayrıca kafa içi yaralanmalar, intrakranial kanamalar, kontüzyonlar ya da anormal dansiteli maddeler (kemik fragman, hava, yabancı cisimler gibi) de kolayca görülebilmektedir.

CT çekimi sırasında verilen X ışınının değişik dokularda değişik oranlarda tutunduğu bilinmektedir. Bu tutunma derecesi "Hounsfield ünitesi (HU)" olarak belirtilmektedir. Bu değerler mutlak olmayıp, cihazdan cihaza değişebilmektedir. Ama tanım olarak hava için -1000 HU, su için 0 HU, yoğun kemik doku için de +1000 HU kabul edilmiştir. Kranial CT'deki değişik dokulara ait HU değerleri tablo 6'te listelenmiştir. Hava hiç tutulum yapmaz ve siyah izlenirken, kompakt kemik hemen hemen tümüyle X ışınlarını tutup yoğun beyaz olarak izlenir

Normal beyin dokusu ile kan pıhtısı arasındaki farklılık, intrakranial kanamaların CT ile kolayca ayrımını sağlar (Şekil 3). Epidural hematomlar korteksle kemik arasında yerleşmiş, korteksi konkavlaştıran, genellikle de sütür hatlarını geçmeyen hiperdens lezyonlar olarak izlenir. Subdural hematomlar akut iken yine korteksle kemik arasında yerleşmiş, ancak korteksin konveksitesine yarım ay şeklinde yayılmış, sütür hatlarını da geçen hiperdens lezyonlardır. Subdural hematomlar subakut devrede beyinle izodens hale gelip gözden kaçabilmektedir. Kronik subdural hematomlar ise beyinden daha hipodens olarak izlenir, içerisinde taze kanama alanları varsa, bu kısımlar hiperdenstir. İntraserebral hematomlar beyin parenkimi içerisinde yerleşmiş olarak oval, bazen lobule, keskin sınırlı ve hiperdens olarak izlenirler. Subaraknoid kanama sulkuslar ve sisternler içerisinde



Şekil 3



Şekil 4

milimetrik hiperdansiteler olarak görülür. Kafa travması sonrası beyin ödemi gelişince dokunun su oranı arttığından, normal beyne oranla daha hipodenstir. Kontüze alanlar da hipodens izlenir ancak içerisinde parenkime sızmış kanamalar varsa, bu kısımları hiperdens görülür (Şekil 4).

Saptanan bir lezyon, CT ile tekrar görüntüleme yapılmaksızın, mevcut görüntü bilgilerinin yeniden düzenlenmesi (reformat işlemi) ile daha da büyütülüp farklı düzlemlerde (aksiyal, koronal veya sagittal düzlemler, oblik kesitler gibi) görüntüler çıkartılabilecek şekilde incelenebilir. Lezyonun boyutları milimetre düzeyinde ölçülebilir. Yukarıda açıklandığı şekilde, sinyal dansitesi, yani görüntüyü oluşturan piksellerin numerik değerleri HU olarak ölçülüp, görüntülerde hava, BOS, kan, beyin dokusu, kemik doku, metalik cisim gibi ayrımlar daha rahat yapılabilir. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu ile elde edilen CT anjiografi, konvansiyonel anjiografiye yakın görüntü kalitesi verebilmektedir. İntratekal olarak BOS'a kontrast madde verilerek çekilen CT sisternografi ile özellikle BOS kaçakları (otore-rinore odağı) yakalanabilmektedir.

Yüksek görüntü kalitesi, hızlı çekim yapılıp hemen sonuç alınabilmesi, ön hazırlık gerektirmemesi, pratikliği sonucunda bilgisayarlı tomografi, günümüzde travma ile uğraşan nöroşirürjyenlerin olmazsa olmazı durumuna gelmiştir. Dezavantajları ise; direkt grafilerde olduğu gibi, iyonize radyasyon kullanılması, kısa bir süre de olsa, çekim anında hastanın hareketsiz kalması gerekliliği, iskemik alanlar veya aksonal zedelenme alanlarının erken dönemde normal izlenmesi, beyin sapı gibi kemikle gölgelenmiş dar alanlarda tetkik duyarlılığının düşük olmasıdır.

MERKEZ SİNİR SİSTEMİNİN GELİŞİMSEL ANOMALİLERİ VE HASTALIKLARI

Dr. Zuhal Yapıcı

MERKEZ SİNİR SİSTEMİNİN EMBRİYOLOJİSİ

Gestasyonun ikinci haftasında ektodermden nöronal tabaka ve nöral tüp oluşmaya başlar. 25-28. günlerde nöral tüpün rostral kısmında 3 beyin vezikülü oluşur: forebrain (prosensefalon), midbrain (mezansefalon) ve hindbrain (rombensefalon) (Sarnat, 2005; Gleeson, 2006). Altıncı haftadan itibaren bu veziküller farklılaşarak prosensefalondan telansefalon ve diensefalon oluşur. Bunlardan da korteks, hemisferler, talamus ve hipofiz gibi yapılar meydana gelir. Mezansefalondan mezansefalonun iç yapısı gelişir, rombensefalondan pons, serebellum ve medulla oblongata farklılaşırlar. Dorsal indüksiyonun gerçekleştiği ikinci ve beşinci haftalar arasında olan problemlerle anansefali, miyelosel, Arnold-Chiari I-II gibi malformasyonlar oluşurken, ventral indüksiyonun olduğu 5-10. haftalar arasındaki problemlerle Dandy-Walker, holoprosenfaliler, serebellar hipoplaziler, Arnold-Chiari IV gibi malformasyonlar ortaya çıkmaktadır.

Gestasyonun yedinci haftasında lateral ventrikülün subependimal tabakasında proliferasyona uğrayan kök hücrelerden nöron ve glialar meydana gelir. Bu bölgeye germinal matriks ya da germinal zon denir. Gestasyonun sekizinci haftasında ilk genç nöronlar germinal matriksten serebral korteksi oluşturmak üzere radyal olarak göçe başlarlar (nöronal migrasyon). Bu programlanmış sürecin büyük kısmı gestasyonun 7-24. haftaları arasında gerçekleşir. Bu nedenle 7-24. haftalar arasındaki zararlar (intrauterin enfeksiyonlar, toksinler, kromozomal mutasyonlar, iskemi,...) serebral kortikal gelişim malformasyonlarının oluşmasına neden olur. Tüm bu gelişim sürecini etkileyen ajanların etki şiddeti ve süresine göre çoğu zaman tek bir anomali değil birkaç anomali birlikte meydana gelir. Örneğin aynı olguda agiri-pakigiri, hem polimikrogiri hem değişik derecelerde korpus kallozum anomalisi ya da nörokütane hastalıklar görülebilir.

Nöral Tüp Kapanma Defektleri (Nörilasyon Defektleri)

İntrauterin (İU) üçüncü ve altıncı haftalarda nöral tüpte kapanma sorunu olursa disrafik tablolar ortaya çıkar (Rosenbaum ve Ciaverella, 2004; Yapıcı, 2011). Anterior nöropor denilen bölge rostral parçanın en geniş kısmını oluşturur. *Anansefali* veya ensefalosel anterior nöroporun (rostral), spina bifida ve ilişkili tablolar ise posterior nöroporun (kaudal) kapanamaması nedeni ile meydana gelir. Anansefalilerin yarısından daha azı canlı doğar ve bir ay içinde kaybedilir. Kafa derisi yoktur ve kafatası da verteksten foramen magnuma kadar saptanamaz. Hemorajik ve fibrotik görünen beyinde ön beyin yapıları hiç oluşmazken arka beynin daha küçük bir kısmı da diensefalondan gelişir. Orbitalar sığ ve gözler ise öne doğru çıkıktır. Boyun retrofleksiyon postüründe ve kolların proksimal kısımları bacaklara göre daha uzundur. Anansefalinin ikinci doğumda görülme şansı ilk doğumdan sonra iki ya da beş kat artmaktadır. İki anansefalik doğumdan sonra ise bu olasılık ikiye katlanır. *Ensefalosel*, üzeri cilt dokusu ile örtülü olarak, korteks ve meninkslerin kafatasındaki defektten dışarı doğru protrüzyonudur. En çok oksipital bölgede orta hatta rastlanır. Çapı çok küçük ya da kafatası büyüklüğünde olabilir. Büyük olması içeriğinin belirleyici bir özelliği değildir. Sapsız olan ensefalosellerde sıklıkla beyin dokusu bulunmaktadır. Genellikle serebral hemisferler, serebellum ve orta beyin malformasyonları ile birliktedirler. MR incelemesi doku içeriğini belirlemek amacıyla yapılır. Cerrahi girişim nöral dokunun bulunmadığı oksipital meningosellerde iyi sonuçlar verir. Beyin dokusu protrüzyonu ve ek malformasyonların olduğu çocuklar süt çocukluğu (SÇ) döneminde kaybedilmektedirler.

Nöral tüpün kapanmasında retinoik asit ve folat iki önemli regülatördür. Retinoik asit iyi bilinen bir teratojendir. Diğer yandan son yıllarda yapılan çalışmalar, folat reseptörlerine karşı otoantikoru olan hamilelerde plasental folat sağlanamadığından bebeklerde SSS folatının eksikliği ile nöral tüp defektleri olduğu gösterilmiştir (Gleeson, 2006).

Bu kapanma süreci ilk kapanma noktasından kaudale ve kraniale doğru gerçekleşir. Bazı hayvan deneylerinde nöral tüpün multipl bağımsız noktalardan kapanabileceği ifade edilmiştir. Nöral tüpün en sefalik ucu (anterior nöropor) gestasyonun 24. gününde, en kaudal ucu (posterior nöropor) 27. günde kapanır. Nöral tüpün kapanması esnasında ektodermden nöral yapının ayrılması olayı ayrışma (disjunction) olarak bilinir (Fenichel, 2005; Barkovich ve Rayboud 2012). Ayrışmadan sonra ektoderm nöral tüpün dorsalinde orta hatta birleşir. Ektodermin fokal prematür ayrışması ile spinal lipomalar ve lipomeningoseller, fokal ayrışma yetersizlikleri ile de dermal sinüslerin oluşum mekanizması açıklanabilir. Spinal kordun diğer anomalileri örneğin miyelomeningosellerde ayrışma yetersizliği daha geniş bölgede meydana gelmektedir.

Spinal disrafizm bir grup heterojen spinal anomaliyi kapsar. Bu gruptaki tüm lezyonlarda mezenkimal, osseöz ve nöral dokunun orta hatta kapanma yetersizliğinin bulguları vardır. *Spina bifida okülta*'da lamina ve spinal proses gibi spinal yapının kemik elemanlarının posteriorda kapanma yetersizliği söz konusudur. L5-S1 bölgesinde sıktır ancak çoğunlukla asemptomatiktirler ve radyografilerde tesadüfen saptanırlar. Okült spinal disrafizm dermis ve epidermis altında gelişen bir grup lezyondur. Sıklıkla subkütan lipom ve basit meningosel gibi ciltaltı bir kitle vardır. Herhangi bir nöral doku içermez. Bu grupta meningosel, diastematomiyeli ve split notokord sendromu, dorsal dermal sinüs, gergin filum terminale, spinal lipomalar ve miyelosistoseller sayılabilir. *Spina bifida aperta*'da (spina bifida sistika) spinal yapının tüm elemanları spina bifidadan protrüde olur. Bu başlık altında basit meningosel (dura ve araknoidin protrüzyonu var, nöral doku yok), miyelosel (nöral doku içeriği cilt ile ortaya çıkmış fakat ciltten kabarık değil) ve miyelomeningosel (subaraknoid mesafe nöral plağın ventralinden ekspanse olarak ciltten kabarık miyelosel varlığı) incelenmektedir.

Ayrışma Anomalileri (Non-disjunction)

Miyelosel ve Miyelomeningosel: Nöral tüpün lokalize kapanma defektleridir. Parapleji, hidrosefali, inkontinans, iskelet anomalileri, mental problemler bulunabilir. Nörolojik defisitlerin nöral tüpün açıklığı nedeniyle değil de gestasyon esnasında amniotik sıvının kimyasal irritasyonu veya mekanik travma sonrası olduğu öne sürülmektedir. İU spina bifidanın onarılması spinal kord hasarını durdurmaktadır. Bu nedenle meningomiyeloselin MR veya US ile prenatal tanısı posnatal hastalık görülme oranını azaltacaktır. Sıklıkla lomber bölgede görülür. Hidrosefali, serebellar tonsil herniasyonu (Chiari II), siringomiyeli ve polimikrogiri gibi kortikal malformasyonlar eşlik edebilir. Lomber ve lumbosakral miyelomeningoselli çocuklarda gergin spinal kord da saptanabilir. Nöral tüp kapanma nedenleri kesin olarak bilinmemekle birlikte folatın koruyucu rolü üzerinde yoğunlaşılmaktadır. Ayrıca ailede nöral kapanma defektlerinin varlığı, gebelikte valproat kullanımı da riskli grupta ele alınır. Gebelik döneminde tarama amacıyla serum alfa-fetoprotein seviyesi ölçülebilir. Miyelosel ve miyelomeningoseli olan yeni doğanlar 48 saat içinde opere edilmesine rağmen sekel kalmaktadır.

Hemimiyelosel: Diastematomiyelisi olan miyelomeningoselin özel bir formudur ve miyelomeningoselli hastaların %10'unda görülür. İki hemikordun birinde küçük miyelomeningosel bulunur, diğer hemikord sağlamdır. Filum terminale kalın ve gergindir. Etkilenen hastalarda hemimiyelosel tarafında nörolojik defisit vardır. Miyelomeningoselli hastaların %46'sında diastometamiyeli veya dermal sinüs görülür. Hidrosefali ve Chiari II malformasyonları da eşlik edebilir.

Dorsal Dermal Sinüs: Cilt yüzeyinden içeri doğru uzanan (%60-70 spinal kanala) epitel kaplı dural kanallardır. Bu anomali nörilasyon sırasında kütane ektodermin nöral ektodermden ayrışmasındaki yetersizlikle ortaya çıkar. Spinal kord daha sonra mezenşim ile kaplanınca bu yapışıklık devam eder. Sıklıkla lumbosakral bölgede görülür. Her iki cinste de eşit rastlanır ve fizik muayenede orta hatta, nadiren paramedian yerleşimli hiperpigmente, kıllı nevüs veya kapiller anjiyom ile ilişkili nokta gibi bir ağız saptanır. Hastalar genellikle enfekte olduklarında semptomatik hale gelirler.

Servikal Miyelosistosel: Genişlemiş santral kanalın dorsal subkütanöz yumuşak dokulara doğru spina bifidadan protrüzyonudur. Kalınlaşmış skuamöz epitelin altında leptomeninkslerle birlikte displastik nöral doku bulunabilir. Servikal miyelomeningosel olarak tanımlanması yanlıştır. Çünkü servikal kordun etkilendiği seviyede kapanma tamdır. Miyelosistosel ile doğan bebeklerde dorsal ya da servikodorsal orta hatta kalın cilt dokusu ile kaplı kistik bir kitle vardır. Nörolojik muayeneleri genellikle normaldir.

Kaudal Bölge Anomalileri: Embriyonal dönemde kloakadan farklılaşıp gelişmeleri nedeniyle anorektal ve genitoüriner anomaliler genellikle birlikte görülürler. Erken embriyonal dönemde spinal kordda her nöral segment kendi seviyesindedir. Her sinir kökü kendi nöral foramininden direkt olarak çıkar. Kemik yapı spinal kanala göre daha hızlı büyüme gösterdiğinden zaman içinde spinal kord kanal içinde asılı kalır. Konus medüllarisin seviyesi kesin olmamakla birlikte hayatın üçüncü ayında L2 vertebranın üzerindedir. L2-3 aralığından aşağıda saptanırsa anomali düşünülmelidir.

Filum Terminalenin Fibrolipoması: Normal filum terminale konus medullarisin ucundan başlar, ekstra ve intradural yerleşimlidir ve kaudale doğru ilerleyerek kok-

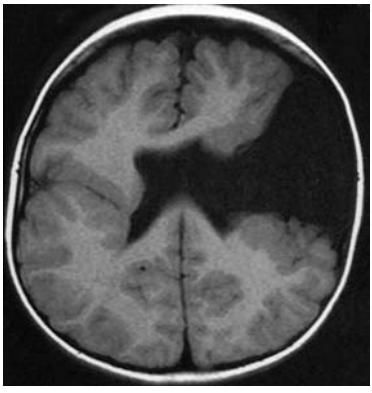
nant formda aile anamnezi tanı açısından önemlidir. MR bulguları ise normaldir.

Kromozom Bozuklukları: YD döneminde her zaman mikrosefalik değillerdir. Eğer holoprosensefali gibi serebral aplaziler de birlikteyse o zaman çocuklar mikrosefalik doğarlar. Bu çocuklarda genellikle hipotoni ve dismorfik özellikler de vardır. Mikrosefali genellikle SÇ döneminde belirgindir. Trizomiler (13,18), delesyonlar (4p-s, 5p-s, 13q-s, 18p-s, 18q-s) ve translokasyonlarda mikrosefali görülür. Ayrıca karyotipi normal bazı dismorfik sendromlarda da mikrosefali vardır: Cornella de lange, Seckel, Hallerman-Streiff sendromu gibi.

Nöral tüp kapanma defektleri (Bkz Nörilasyon defektleri); **Prosensefalizasyon defektleri (**Bkz Prosensefalizasyon defektleri)

Serebellar Kortikal Gelişim Malformasyonları

Gestasyonun 8. haftasında ilk genç nöronlar germinal matriksten korteksi oluşturmak için göçe başlarlar ve programlanmış sürecin büyük bir kısmı gestasyonun 7-24. haftaları arasında gerçekleşir. Nöronal migrasyonda pek çok faktörün gerekli olduğu ve bunlar arasında nörogulin, astrotaktin ve reseptörleri, hücre adezyon molekülleri gibi spesifik moleküler ligandların olduğu hatta kalsiyum kanal bloku veya N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin blokuyla da hücre migrasyonunun inhibisyonunun olabileceği bilinmektedir. Proliferasyon, migrasyon ve kortikal organizasyon süreçleri sırasındaki pekçok endojen ve eksojen zararlar serebral kortikal gelişim malformasyon (SKGM) spektrumundaki bozuklukları meydana getirir (Yapıcı 2011; Barkovich ve Rayboud 2012).

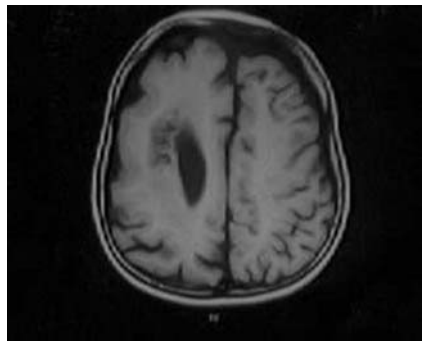


Şekil 3 — T1 aksiyel MR): Sağ frontal lateral ventrikül trigonuna uzanım gösteren displastik korteksin çevrelediği kapalı dudak şizensefali, sol frontoparietal açık dudak şizensafali (6 yaşında, mikrosefali, mental gerilik, solda belirgin spastik tetraparezi).

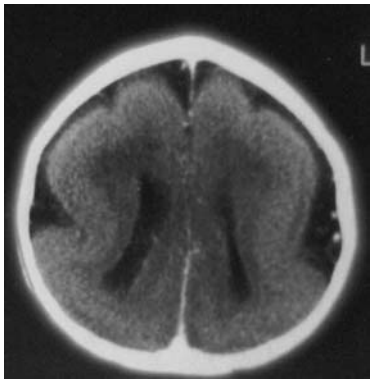
Şizensefali: Agenetik porensefali olarak da isimlendirilir. Hemisferde ventrikülün epandimal yüzeyinden korteksin pia örtüsüne kadar uzanan, gri madde ile çevrili bir yarıktır. Bu gri madde normal olabileceği gibi pakigirik veya polimikrogirik de olabilir. Bazıları İU 2. trimestirde transmental hasara uğrayarak, bazıları da EMX2 (homebox) geninin mutasyonu ile meydana gelir. %60'ı tek taraflı, %40'ı iki taraflı (Şekil 3) görülür. Kapalı tipte olanlarda BOS yolu tıkalı iken açık dudaklı olanlarda BOS ile dolu olan şizensefalik yarık subaraknoid mesafe ile ilişkilidir. Kliniğin ağırlığı tutulan beyin bölümü ile ilgilidir. Tipik olarak nöbet, hemiparezi, tetraparezi ve değişik derecelerde gelişme geriliği saptanır.

Hemimegalensefali: Bir hemisferin tamamı veya bir kısmının hamartamatöz büyümesi ile bazı olgularda nöronal proliferasyon, migrasyon, organizasyon anomalilerinin de birlikte görüldüğü patolojilerdir. İzole olanlarda hemisfer hipertrofisinin yanısıra aynı taraf vücut yarısında da hipertrofi olabilir. Çocuklar genellikle makrosefalik doğarlar. İlk yaşta hemiparezi saptanır. Hastalar çoğunlukla epileptik nöbetlerle başvururlar. Nörokütane hastalıklarla birlikte olanlarda epidermal nevüs sendromu, proteus sendromu, hipomelanosis Ito, tuberoskleroz gibi hastalıklar sözkonusudur. Etkilenen hemisferde pakigiri, polimikrogiri, heterotopi bulunabilir, nöron sayısı azalmış, glia hücreleri artmıştır (Şekil 4).

Lizensefali: Düz beyin anlamına gelen lizensefali hiç girus olmaması veya az sayıda girus-sulkus bulunmasıdır. Girus yokluğuna *agiri*, birkaç kaba, düz girus varlığına da *pakigiri* denmektedir. Lizensefali genel anlamda agiri-pakigiri kompleksi olarak da kullanılmaktadır. Fakat bazı yazılarda komplet lizensefali agiri ile eş anlamlı olarak yer alırken, inkomplet lizensefali agiri-pakigiri tablosunu ifade etmek için kullanılmaktadır. Nöron migrasyonu durduğunda tip I (klasik) lizensefali, aşırı migrasyon ol-



Şekil 4 — T1 aksiyel MR): Sağ hemimegalensefali, sağda agiri-pakigiri, subepandimal heterotopi, sağ lateral ventrikül ektazisi (12 yaşında, ağır mental gerilik, sol spastik hemiparezi, epilepsi).



Şekil 5 — Bilgisayarlı tomografi kesitinde Tip I lizensefali (5 yaşında, ağır motor-mental gerilik, epileptik nöbetler, mikrosefali).

duğunda tip II (cobblestone-parke taşı) lizensefali meydana gelmektedir. Her iki tip lizensefalide de hastalar mental ve fiziksel olarak başkalarına bağımlıdırlar.

Tip I (Klasik) Lizensefali: Makroskopik olarak beyin yüzeyi düz, transvers kesitlerde "8" şeklinde (Şekil 5), silvian fissurler vertikal yerleşimli, lateral ventrikül oksipital hornları embriyondakine benzer şekilde ektazik, korpus kallozum hipo/agenetik, beyin sapı ve serebellum değişik derecelerde hipogenetik görülür.

a. 17p 13.3 delesyonlu çoğu hastada agiri parietooksipital, pakigiri de frontotemporal bölgelerde görülür. Miller-Dieker sendromunda (bitemporal çöküklük, belirgin alın, küçük çene, düşük kulak, kısa burun, genital ve kardiak anomaliler) bu delesyon %90-92 oranında saptanmıştır. Bazılarında ise halka şeklinde 17. kromozom bulunmuştur. İzole lizensefali sekansında ise dismorfik özellikler daha hafif olup 17p delesyonu %44 oranında saptanmıştır.
b. X-geçişli lizensefalide lokus Xq 22.3-q23 olarak belirlenmiştir ve erkek çocuklar hastadır. Bu grupta agiri-pakigiri frontal bölgede daha belirgin olarak görülmektedir. Bu çocukların annelerinde band heterotopi saptanabilir.

Klasik lizensefalilerin bu sayılan sendromlarında MR görüntüleri genellikle komplet lizensefali şeklindedir. Komplet lizensefaliler hipotonik doğar ve hızlıca orofarengeal ve apandiküler spastisite geliştirirler. İnkomplet lizensefalilerde klinik daha hafiftir. Ciddi olgularda infantil spazm ve dirençli nöbetlerle kalp, böbrek ve göz anomalileri gibi sistemik problemler de görülür. Bu olgularda pakigiri ile birlikte normal veya agirik korteks de eşlik eder.

Tip II (Cobblestone) Lizensefali: Müsküler distrofileri de içeren heterojen bir gruptur. Doğumda hipotoniktirler ve genel bir kas güçsüzlüğü vardır. Değişik derecelerde eklem kontraktürleri eşlik eder. Çoğu hastada MSS ve oküler anomaliler de birlikte bulunur. Bu çocuklarda müsküler disfonksiyonun nedeni bir grup proteininin eksik olmasıdır. Bu proteinler kas kontraksiyonunun yanısıra MSS gelişiminde de etkili oldukları için MSS anomalileri de birlikte görülmektedir. Bu proteinlerin en iyi bilineni bir laminin formu olan merozindir ve oligodendrosit prekürsörlerinin migrasyonu için gereklidir. Eksikliğinde miyelinizasyon da bozulur. Glia ve retina membranında bulunan diğer proteinler nöronal migrasyonu sonlandırma ve korteks organizasyonunda rol oynarlar. Bunların eksikliğinde nöronların aşırı migrasyonu olur (Cobblestone yapı). Fukayama ve kas-göz-beyin hastalığında laminin 1 ve 2 (nöron migrasyonunda uyarıcı ve kılavuz olarak rol oynarlar), Walker-Warburg sendromunda laminin β-2 eksiktir. Bu tip lizensefalik MR'lerde dizorganize kortikal nöronların tipik olarak bantlar halinde beyaz madde içine doğru uzandığı görülür. Bu bantlar kimi zaman beyaz maddeden subaraknoid alana kadar uzanırlar.

Fukayama tip konjenital müsküler distrofi: Pakigiri ve polimikrogiri gibi giral anomaliler sık görülür. Sıklıkla Japon halkında görülen bir hastalıktır.

Walker-Warburg Sendromu (WWS): Tip II lizensefali bulguları ile birlikte korteks kalınlığı, birkaç sığ sulkus, serebellar hipoplazi, kallozal hipogenezi ve hidrosefali belli başlı saptanan görüntüleme özellikleridir. Doğumdan itibaren ciddi nörolojik tutulum vardır. Retinal displazi, mikroftalmi, katarakt, optik sinir hipoplazisi ve konjenital glokom olabilmektedir. Kötü prognozludur; hastalar aylar, yıllar içinde kaybedilirler.

Kas-göz-beyin hastalığı (Santavuori): Hastalık özellikleri WWS'ye benzer ancak daha iyi seyirlidir. Tip II lizensefali bulgularının yanısıra korteks kalınlığında artma, sulkus sayısında azlık ve sığlık, miyelinizasyon geriliği, ventriküler ektazi, silvian fissürlerde genişlik, septum pellisidum yokluğu, kallozal, pons ve serebellum hipoplazileri ve serebellar kortikal kistler görülür. Çocuk doğuştan itibaren hipotoniktir ve vizyon bozukluğu vardır. Epilepsi ve mental gerilik sıktır, spastisite 5 yaşından sonra başlar. Bu gruplar dışında kas-göz bulguları olmayan fakat tip II lizensefali bulguları olan hastalar da tanımlanmıştır.

Heterotopi: Radial migrasyonun durmasıyla sinir hücrelerinin anormal lokalizasyonlarda yerleşmesine gri madde heterotopileri denir. Genellikle diğer anomalilerle birliktedir. Bu tabloda hemen daima epileptik nöbet vardır. Klinik ve prognostik değerlendirme amacıyla 3 bölümde incelenir:

Subepandimal heterotopi: Çoğunlukla lateral ventrikül trigonu ile temporooksipital bölgelerde ve asimetrik yerleşimlidirler. İzole olanlar sporadik veya ailesel olsun genellikle hafif klinik semptom verirler. Bunların motor gelişimleri normal olup 2. dekadda nöbetler başlar. Aile-

ÖZEL HASTALIK GRUPLARI

Dr. Piraye Oflazer

Nöroloji pratiğinde karşılaşılan bazı hastalık gruplarının anlaşılması, gerek özel elektrofizyolojik yöntemler, gerekse moleküler biyolojinin gelişmesine paralel olarak, oldukça geç olmuştur. Sinir sistemi tutulumunun ve hastalık mekanizmalarının özelliği, klinik fenotiplerinin çok farklı yansımalarına karşın ortak oluşum patofizyolojileri dolayısıyla bu hastalık grupları yeni terminolojilerle tanımlanıp nörolojinin klasik hastalık sınıflamalarının dışında değerlendirilmektedir. Bu özellikteki *mitokondriyal solunum zinciri hastalıkları, nörolojik kanalopatiler ve izole otonom sinir sistemi hastalıkları* özel hastalık grupları başlığı altında toplanmış ve sırayla anlatılmış, her bir konunun diğerinden çok farklı olması nedeni ile, her hastalık bölümüne ait kaynaklar o bölümün sonunda verilmiştir.

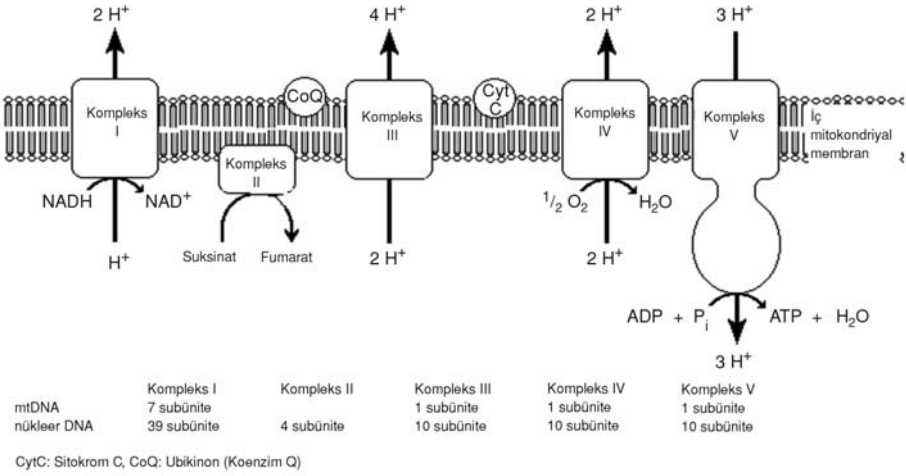
MİTOKONDRİYAL SOLUNUM ZİNİCİRİ HASTALIKLARI

Dr. Gülden Gökçay

Mitokondriyal hastalıklar oksidatif fosforilasyonla sağlanan enerji üretim mekanizmasının aksamasıyla karakterize, genellikle kalıtım yoluyla geçen enzim ve enzim kompleksleri bozukluklarıdır. Bu hücresel enerji üretim sisteminde piruvat dehidrogenaz (PDH) kompleksi, Krebs döngüsü, solunum zinciri ve adenozin trifosfat (ATP) sentaz görev alır. Hücresel enerji eksikliği nedeniyle gelişen bu hastalıklarda özellikle enerji gereksinimi fazla olan beyin, iskelet kası, kalp, böbrek ve retina gibi organ veya dokularda işlev bozuklukları sıktır. Sendromik ve sendromik olmayan mitokondriyal hastalıklarda en sık tutulan sistem periferik sinir sistemi, ikinci sıklıkla tutulan sistem merkezi sinir sistemidir (Finsterer, 2010a). Bu hastalıklar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Intrauterin dönemde başladığında gelişimde ciddi etkilenme olabilir, doğumda distrofi ve serebral malformasyonlar görülebilir. Süt çocuklarında ensefalopati en sık görülen tablo iken, erişkinlerde daha çok miyopatik tablolar ön plandadır. Hastalıkların seyri değişken olmakla birlikte genellikle hızlı ilerleme beklenir. Geç başlangıçlı vakalarda seyir daha yavaştır. Bulguların ilerleme göstermediği dönemler olabilir. Nöromusküler tutulum ile birlikte farklı organları veya sistemleri ilgilendiren bulgular olabilir.

Mitokondriyal Solunum Zincirinin Yapısı ve İşlevi

Mitokondrinin esas işi ısı veya ATP şekilde enerji üretimidir. Bu amaçla besinler yoluyla alınan karbonhidratlardan önce aerobik glikolizle piruvat oluşur, yağlar ise hidrolizlenir. Hidrojen iyonlarının sağladığı elektrokimyasal gradyan sayesinde piruvat mitokondriye taşınır ve burada PDH kompleksi yardımıyla okside olarak asetil-koenzim A'ya (Asetil-KoA) dönüşür. Asetil-KoA Krebs siklüsüne girer. Serbest yağ asitleri ise mitokondriye karnitin-palmitoil-transferaz I ve II'nin sağladığı kompleks bir taşıyıcı sistem aracılığı ile girer. Mitokondride yağ asitleri beta-oksidasyonla son ürün olan asetil-KoA'ya kadar parçalanır. Krebs siklüsünden veya beta oksidasyondan çıkan hidrojen iyonları nikotinamid adenin dinükleotid (NAD+) veya flavin adenin dinükleotide (FAD) taşınarak NADH ve FADH2 oluşur. NADH elektronları solunum zincirinde kompleks I'e, FADH2'de elektronları süksinattan kompleks II'ye veya koenzim Q'ya taşır (Fisterer, 2010b). *Solunum zinciri* iç mitokondriyal membranda yerleşmiş 5 fonksiyonel üniteden oluşur (Şekil 1). Kompleks I [indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid (NADH)-koenzim Q (CoQ) redüktaz], indirgenmiş eşdeğerleri NADH'den CoQ'ya taşıyan ve yedi tanesi mitokondriyal DNA (mtDNA) ile kodlanan polipeptidlerden oluşur. Kompleks II (süksinat-CoQ redüktaz), indirgenmiş eşdeğerleri FADH2'den CoQ'a taşıyan ve süksinat dehidrogenazı da içeren beş polipeptid içerir. Kompleks III (indirgenmiş CoQ-sitokrom c redüktaz) CoQ ve sitokrom c'den elektron taşıyan 11 alt üniteden oluşur. Kompleks IV (sitokrom c oksidaz) sitokrom c'den moleküler oksijene indirgenmiş eşdeğerlerin taşınmasını katalizler. Solunum zincirinde oksidasyon sırasında, elektronlar enerji ileten kompleksler aracılığı ile oksijene taşınır ve ATP üretimi



Şekil 1 — Mitokondriyal solunum zincirinin yapısı. NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid; NADH: İndirgenmiş NAD.

gerçekleşir. Koenzim Q ve sitokrom c kompleksler arasında taşıyıcı görevi görür.

Elektronlar 3 kompleks (kompleks I, III ve IV) üzerinde protonlarla (H+) birleşir. Bu durum membranlar arasında elektriksel bir farklılık oluşturur. Kompleks V protonların tekrar mitokondriyal matrikse dönmelerini sağlar ve açığa çıkan enerjiden ATP sentezler. Okside olan her NADH molekülü için 3 ATP elde edilir (Munnich,2006). Oksijen eksikliği, genetik bozukluklar veya inhibitörler nedeniyle gelişen solunum zincirindeki aksama, NADH/NAD+ oranında artışa neden olarak PDH kompleksi ve Krebs döngüsü de dahil diğer ara metabolizmayı engeller.

Klinik Bulgular

Mitokondriyal solunum zinciri hastalıklarını hep nöromusküler hastalıklar olarak düşünme eğilimi vardır. Ancak, *oksidatif fosforilasyon* (solunum zincirinde ATP sentezi) sadece nöromusküler sistemle kısıtlı değildir, mitokondriye sahip tüm hücrelerde gerçekleşir. Nöromusküler sistem dışındaki organ ve dokuların da mitokondriyal enerjiye gereksinimleri vardır. Solunum zinciri enzimlerinin iki genetik kökeni olması nedeniyle, teorik olarak solunum zinciri hastalığı herhangi bir organ veya dokuda herhangi bir yaşta herhangi bir kalıtım tipi ile bulgu verebilir (Scaglia ve ark. 2004). Tek bir bulgu varlığında başlangıçta solunum zinciri hastalığı tanısının düşünülmesi zordur. Oysa birbiriyle çok ilgili olmayan iki veya daha fazla bulgu varsa tanı daha kolay akla gelir. Solunum zinciri hastalığı özellikle nöromusküler ve/veya nöromusküler olmayan bulguların açıklanamayan birlikteliğinde, hızlı ilerleme gösteren seyir varlığında ve birbiriyle çok ilgisi olmayan organ veya dokuların etkilenmesi durumunda düşünülmelidir. Hastalık herhangi bir yaşta başlayabilir. Tablo 1'de mitokondriyal hastalıklarda sık görülen bulgular görülme yaşlarına göre özetlenmiştir. Başlangıç yaşı veya bulgusu ne olursa olsun hastalığın temel özelliği giderek daha fazla dokunun etkilenmesidir.

Hastalığın geç evrelerinde merkezi sinir sistemi tutulumu sık bir bulgudur. Santral sisteminde nöronlar, glia hücreleri, fibrositler, vasküler yatak, nöroendokrin hücreler gibi neredeyse tüm yapılar etkilenebileceği için geniş bir bulgu dağılımı ortaya çıkar (Finsterer, 2010a). Santral sinir sisteminde en iyi bilinen bulgulardan biri, inme benzeri ataklardır. İskemik atağı taklit eden başlangıç ve seyre rağmen görüntüleme bulguları ile iskemik olaydan ayrılırlar. Mitokondriyal hastalıkların seyrinde serebral ateroskleroz, primer mitokondriyal anjiopati ve arteriyel hipertansiyona bağlı olarak da serebral iskemik inme görülebilir. Diğer merkezi sinir sistemi bulguları konvülziyonlar; ataksi, nistagmus, disartri veya tremor; genellikle dört ekstremitede spastisite; Parkinson sendromu, fokal veya jeneralize distoni, tremor, nadiren kore ve atetoz; migren veya migren benzeri başağrısı; bilişsel işlevlerde bozukluk nedeniyle mental gerilik, nöropsikolojik sorunlar, konfüzyon, demans veya psikoz; bulbar işlev bozukluğu sonucu disfaji, disartri, dispne, hipotoni, uyku apne sendromu, ısı regülasyonunda bozukluk veya hipopituitarizm olabilir (Finsterer, 2010a).

Mitokondriyal hastalıklarda başlangıçtaki bulgular genellikle kalıcı olup zaman içinde ilerleme gösterirken, bazen iyileşme de gösterebilir hatta başka organ tutulumları gerçekleşirken kaybolabilirler. Bu durum özellik-

KISIM 6
NÖROLOJİ BAĞLAMINDA PSİKİYATRİK HASTALIKLAR

Dr. Işın Baral Kulaksızoğlu

PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME VE RUHSAL DURUM MUAYENESİ

Dr. Aysun K. Tihan, Dr. Işın Baral Kulaksızoğlu

Hem psikiyatrik bozukluklarla hem de bozukluk olarak tanımlanamayacak düzeydeki psikiyatrik belirtilerle nöroloji pratiğinde oldukça sık karşılaşılmaktadır. Bireye uygun yaklaşımın sağlanabilmesi için, bu tabloların doğru değerlendirilebilmesi, psikiyatrik nedenli bozuklukların ve nörolojik tablolardan ayırt edilebilmesi önemlidir. Psikiyatride değerlendirme ve tanılama süreci için en değerli kaynak; uygun bir psikiyatrik görüşme ile elde edilen belirtiler, muayene bulguları ve kapsamlı bir öykü yani anamnezdir. Diğer tıp disiplinlerinden biraz farklı olarak; bireyle ilgili elde edilebilen tüm bilgiler ve her türlü gözlemsel bulgu kişinin ruhsal durumunun (psikolojik bütünlüğünün) bir parçası olarak muayenede değerlidir.

Bilindiği gibi, her türlü tıbbi başvuruda kişiler "biyopsikososyal" bütünlük içinde değerlendirilmelidir. Biyolojik, psikolojik ve sosyolojik faktörler birbirleriyle dinamik bir etkileşim içerisinde hayatın her alanını etkiledikleri gibi, kliniklerde karşımıza çıkan hastalık tablosunuda çeşitli olumlu ya da olumsuz anlamda belirlerler. Hastaya yaklaşımda, psikiyatri dışı tıp disiplinlerinde biyolojik yön ön planda iken, psikiyatride genelde psikolojik ve sosyolojik yönün ön plana çıkması söz konusudur. Ancak bunun sonucunda hastanın önemli yönlerinin gözden kaçırıldığı, hastalığın tam olarak değerlendirilemediği, yanlış tanılara ve yanlış tedavilere açık olan, yetersiz klinik yaklaşım riski doğar. Bu nedenle bedensel ve psikiyatrik belirtiler bir arada değerlendirilmeli ve psikiyatrik belirtiler saptandığında mutlaka kaydedilerek gerekli müdahale yapılmalıdır. Buradaki en uygun yaklaşımı belirleyebilmek için öncelikle ruhsal durum muayenesi ile tesbit edilen psikiyatrik belirtilerin hastanın genel tıbbi durumu ile ilişkisi aydınlatılmalıdır. Bu ilişki çeşitli eksenlerde ortaya çıkar. Psikiyatrik belirtilerle nörolojik belirtilerin etkileşiminin önemli eksenleri şunlardır:

- Tüm belirtiler (nörolojik ve psikiyatrik) ortak bir etyolojik nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Kafa içinde kritik bir bölgedeki yer kaplayan lezyona bağlı olarak oluşan eş zamanlı çeşitli nörolojik ve psikiyatrik belirtiler görülmesi bu duruma örnek verilebilir.
- Psikiyatrik durum, nörolojik belirtilerin şiddetini arttırabilir, mevcut lezyonlarla klinik görünüm arasında uyumsuzluk oluşmasına neden olabilir. Zaten depresyonda olan bir hastanın inme sonrası durumunun ağırlaşması ya da alkolizmi olan diabetik hastanın nöropati belirilerinin artması gibi.
- Nörolojik ya da diğer genel tıbbi nedenlere bağlı olarak oluşan hastalık tablosu, yeti yitimi yaratarak depresif duygudurum, anksiyete gibi psikiyatrik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Multipl skleroz veya miyastenia gravis hastasında görülebilecek depresyon ve anksiyete bozukukları bu durma örnek olabilir.

Hastalık süreçlerinde, genellikle yukarıda bahsedilen etkileşimlerin birden fazlası, bazen tamamı yaşanmaktadır. Özellikle süreğen bozukluklar söz konusu ise etkileşim eksenleri mutlaka akılda bulundurulmalıdır.

Akut olarak ortaya çıkan psikiyatrik belirtiler ya da davranış değişiklikleri ile başvuran hastalarda da çok yönlü düşünmek gerekmektedir. En sık acil servis ve nöroloji kliniği başvurusuna yol açan akut psikiyatrik durumlar arasında; ajitasyon, eksitasyon, katatoni, mani atakları, konversiyon ve disosiyatif sendromlar, deliryum ve akut psikotik durumlar sayılabilir (Tihan ve Kulaksızoğlu 2007). Bunların muhtemel diğer organik ve nörolojik nedenler ile ayırıcı tanısının yapılabilmesi için ruhsal durum muayenesi şarttır. Ek olarak, hastalık öyküsü, tıbbi ve psikiyatrik özgeçmiş, tıbbi ve psikiyatrik soygeçmiş sorgulanarak klinik tanıya ulaşılabilir ya da psikiyatrik konsultasyon gerekip gerekmediğine karar verilebilir.

Psikiyatrik değerlendirme yapılırken kullanılan tanısal sistemlerden biri olan DSM sistemi (Diagnostic ve Statistical Manual of Mental Disorders – Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından çeşitli bilimsel kurullar ve komisyonlar aracılığı ile düzenlenerek bugün geçerli olan son haline (DSM-IV-TR) getirilmiştir (Andreasen ve Black, 2001). 2000 yılında yayınlanan DSM-IV-TR (Text Revision)'nin yenileme çalışmaları sonucunda DSM-V'in yayınlanması beklenmektedir. Mevcut DSM sistemi, bireye bütüncül yaklaşımı kolaylaştıran bir "Çok Eksenli (multiaxial) Değerlendirme" planı önerir. Bu değerlendirme beş temel eksen üzerinden yapılanır (Tablo 1).

Bu değerlendirmenin birinci ve ikinci eksen tanıları ruhsal durum muayenesi ve psikiyatrik görüşme ile konur. Psikiyatrik görüşme içerisinde üçüncü eksenin konusu olan genel bedensel hastalıklar ve varsa kullanılan ilaçlar ile çevresel stresörlere mutlaka değinilir. Her türlü tıbbi muayenede dikkat edilmesi gereken kurallar psikiyatrik muayene için de geçerlidir. Görüşme sakin ve rahat bir odada, özellik gösteren durumlar dışında mutlaka hekim ile hastanın yalnız olduğu, güvenli bir ortamda; hastanın mahremiyetine saygı göstererek yapılmalıdır. Hekimin, hastanın ya da çevredekilerin güvenliği ile ilgili risk taşıyan durumlarda ihtiyaca göre tedavi ekibinden birileri, güvenlik görevlisi ya da bir hasta yakını görüşme odasında bulunabilir.

Hastayla ilgili her türlü gözlem ve bilgi değerlidir. Örneğin; görüşmeyi başlatamayan, durgun, içine kapanmış görünen bir kişide, hekimin gözlemlediği avolüsyon; depresyon, psikotik sürecin negatif belirtileri, katatoni gibi çeşitli ayırıcı tanılara yönelmesini sağlar. Hastadan en doğru şekilde bilgi alabilmek için muayene ve öykü alma sırasında mümkün olduğunca açık uçlu sorular tercih edilir. Örneğin, "bu yakınmalarınız yeni mi başladı?" gibi "evet-hayır" yanıtı verilecek bir soru yerine; "bu yakınmalarınız ne kadar süredir var? Yakınmalarınızın şiddetinde ne gibi değişiklikler oldu?" gibi açık uçlu sorular tercih edilmelidir.

Görüşme sırasında, hasta ile hekim arasında karşılıklı etkileşim ile şekillenen bir ilişki oluşur. Bu ilişki; bir kısmı bilinçli, bir kısmı da bilinç dışında yaşanan, oluşumunda her iki tarafın kişilik özelliklerinin de etkili olduğu çok çeşitli duyguları içerir. Psikiyatrik yakınmaları olan kişilere karşı toplumun genelindeki önyargılar ve stigmatizasyon (etiketleme) aynı toplumun bir parçası olan hekimler için de geçerlidir. Kişinin kendi olumsuz duygu ve önyargılarını fark etmesi, davranışlarına yansıyarak hastaya yaklaşımını etkilemesi riskini azaltır. Örneğin; sürekli bir şeylerden yakınan kaygılı bir hastaya karşı uyanan olumsuz duyguları, hekimin önemli bir belirtiyi yeterince ciddiye almaması ya da hastayı–belki de istemsizce-gerekenden daha az görmesi gibi riskler doğurabilir.

Tablo 1 — Çok Eksenli Değerlendirme (DSM-IV-TR)

Eksen 1:	Klinik bozukluklar Klinik olarak ilgi odağı olabilecek diğer durumlar *(Sizofreni, bipolar bozukluk, panik bozukluğu gibi major psikiyatrik tanılar)*
Eksen 2:	Kişilik bozuklukları Mental retardasyon *(Hayatın erken dönemlerinde oluşan ve süreğenlik gösteren temel tanılar)*
Eksen 3:	Genel tıbbi durumlar *(Hipertansiyon, diabet, tiroid hastalıkları gibi bozukluklar)*
Eksen 4:	Psikososyal ve çevresel sorunlar *(Hastanın psikiyatrik ve genel tıbbi durumunu etkileyebilecek stresör faktörler)*
Eksen 5:	İşlevselliğin genel değerlendirmesi *(GAF "Global Assesment of Functioning Scale" isimli puanlama sistemi ile sosyal ve mesleki işlevsellik skorlanır)*

Ruhsal Durum Muayenesi

Psikiyatrik muayene hasta ile ilk karşılaşıldığı anda başlar ve görüşme boyunca devam eder. Öncelikle kendisini tanıtması istenerek; yaşı, eğitimi, mesleği, medeni durumu, nerede-kimlerle yaşadığı gibi bilgilerin alınması, hastanın sosyokültürel çerçevesi hakkında fikir sahibi olarak görüşmeyi sürdürmeyi sağlar. Ardından hekime başvuru nedeni ve mevcut yakınmalarının seyri ile ilgili bilgi alınır. Önceki tedavi başvuruları ve bunların sonuçları, tıbbi ve psikiyatrik özgeçmiş ve soygeçmişi konuşulmalıdır. Alışkanlıklar, kişinin sosyokültürel durumunu dikkate alan bir dille mutlaka her hastada sorgulanmalıdır. Psikiyatrik muayenede değerlendirilmesi gereken temel alanlar Tablo 2'de şema halinde gösterilmiştir.

Görünüm ve Tutum: Hastanın genel görünümü ve görüşme sırasındaki tutumu psikiyatrik durumu ile ilgili önemli ipuçları verir. Görünümünün yaşı ile uyumlu olup olmadığına; kendine bakımının, temizliğinin, giysilerinin ekonomik ve sosyokültürel durumuyla uyumlu olup olmadığına dikkat edilir. Ayrıca fark edilebilen bedensel anomaliler ya da jilet izleri gibi kendine zarar verici davranış belirtileri kaydedilir. Depresif kişiler genellikle çökkün, yaşından büyük ve öz bakımları kısmen azalmış görünümde iken, mani tablosunda abartılı bakım, uygunsuz ve renkli giyim, aşırı makyaj görülebilir. Öz bakımda belirgin azalma görülmesi, kişisel hijyenin bozulması, uygunsuz ve "tuhaf" giyinilmiş olması şizofreni gibi gerçeği değerlendirmenin bozulduğu, negatif belirtilerin ortaya çıktığı psikotik süreçleri düşündürür. Görüşme sırasında göz kontağı kurulup kurulmaması, görüşmeye istekli olup olmadığı, negativist, agresif ya da ajite tutumda olup olmadığı değerlendirilir. Manide, psikotik eksitasyonlarda, alkol ve madde yoksunluğu ve intoksikasyonlarında saldırgan ve öfkeli davranışlar görülebilirken, göz kontağı kurmaktan kaçınma yoğun anksiyetenin bir göstergesi olabilir.

KISIM 7
SİSTEMİK HASTALIKLARIN NÖROLOJİK YANSIMALARI

Dr. Ahmet Gül, Dr. Sara Zarko Bahar

SİSTEMİK İNFLAMASYON VE SİNİR SİSTEMİNE YANSIMALARI

Dr. Ahmet Gül

İnflamasyon doku bütünlüğünü korumaya yönelik bir süreçtir ve infeksiyon ya da iskemik doku hasarı gibi, organizmaya zarar veren ya da tehlikeli olduğu düşünülen uyarılar sonucunda, tekrar homeostatik dengeyi sağlamaya yönelik olarak gelişir. Organizma yabancı ya da zararlı uyarıları Toll benzeri reseptörler (TLR), nükleotid-bağlayan, oligomerizasyon-bölümü (NOD)-içeren reseptörler (NLR) ya da benzer yapılarla algılar. Bu reseptörlerin uyarılması, mevcut tehdit ile savaşacak hücre ve aracı moleküllerin bu bölgeye göç etmesine neden olur. Gelişen inflamatuar yanıtta hücresel ya da hümoral çeşitli yollar kullanılarak zararlı uyarı etkisiz hale getirilmeye çalışılır ve sonrasında bu süreç içerisinde oluşabilecek doku hasarı tamir edilerek inflamasyon yanıtı sonlandırılır. Günlük yaşamda kontrollü olarak gerçekleşen ve organizmayı koruyan inflamasyon süreci, genetik ya da çevresel değişik nedenlerle organ ya da dokularda hasara, hatta ölüme neden olabilecek şekilde kontrolden çıkabilir ve bu durum inflamatuar hastalıkların gelişmesi ile sonuçlanabilir.

Sinir sistemi insan vücudunda zararlı ya da tehlikeli uyarılara karşı korunmuş bir bölge olarak bilinir. Kan-beyin engeli hem zararlı uyarıların merkezi sinir sistemine ulaşmasını, hem de bu maddelerle uyarı sonrasında bölgeye toplanabilecek inflamatuar hücre ve aracılarının doğrudan beyin dokusuna girmesini sınırlar. Lenfatik dolaşımın da yokluğuna bağlı olarak, beyin dokusuna özgü antijenlerin immün sisteme sunulması da sınırlanmış ve adaptif immün yanıt gelişmesi engellenmiştir. Bununla beraber sistemik olarak, periferde uyarılmış olan bir inflamatuar yanıttan sinir sistemi de etkilenir ve sistemik inflamasyon doğrudan ya da dolaylı olarak bazı nörolojik belirti ve bulguların ortaya çıkmasına neden olabilir. Ayrıca, kan-beyin engelinin bozulması sonrasında, sistemik olarak başlayan bir inflamatuar yanıt beyin dokusunun kendine özgü antijenlerini hedef alan, adaptif bir immün yanıtın gelişmesi ile de sonuçlanabilir.

Risk Faktörleri ve Genetik Özellikler

Sistemik inflamatuar yanıtın çok farklı nedenlerle tetiklenebileceği bilinmektedir. Gelişen fizyolojik inflamasyon reaksiyonu, genellikle dokuda hasar oluşmadan ya da en az düzeyde hasarla iyileşmeyi sağlarken, bazen kontrol mekanizmalarındaki aksamalar homeostatik dengenin bozulması sonucu, sinir sistemini de etkileyebilen akut ya da kronik *inflamatuar hastalıklar*'ın gelişmesine neden olabilmektedir.

İnflamatuar hastalıkların ortaya çıkma riskini inflamatuar yanıtın özelliklerini belirleyen ya da dokuya özgü faktörler etkileyebilir. Genetik polimorfizm ya da mutasyonların inflamasyon yanıtının özelliklerini ya da şiddetini belirleyebildiği bilinmektedir. Örneğin eksojen (infeksiyon hastalıkları ve diğer çevresel uyarılar gibi) ya da endojen (örneğin doku ölümü ile açığa çıkan ATP ya da ürik asit gibi) tehlikeleri algılayan TLR ya da NLR reseptörlerindeki ya da reseptörlere bağlanma sonrasında uyarılan sinyal ileti yollarındaki polimorfizmler inflamatuar yanıtta farklılıklara bağlı çeşitli hastalık tablolarına neden olur. Ortaya çıkan tablolar, TLR3/TRIF yolu mutasyonlarına bağlı gelişen herpes ensefalitinde olduğu gibi sadece belirli infeksiyonlara yatkınlığa neden olabilir veya çok daha yaygın bir infeksiyon duyarlılığı ile de ilişkili olabilir. Otoinflamatuar hastalıklar olarak bilinen hastalıklarda da, doğal bağışıklığı etkileyen genlerdeki mutasyonlar sonucu, spontan ya da endojen ve/veya eksojen uyarılar sonrasında tekrarlayan ve kendiliğinden sonlanan abartılı inflamasyon atakları görülür. Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) otoinflamatuar hastalıkların en sık görülen örneğidir ve MEFV genindeki mutasyonlara bağlı olarak, artmış IL-1beta aktivasyonu sonucunda inflamasyon ataklarının geliştiği bilinmektedir. Ülkemizde AAA ile ilişkili MEFV mutasyonlarının taşıyıcılık oranının %10-

20 gibi artmış sıklıkta olduğu düşünüldüğünde, inflamasyon yanıtını etkileyebilecek genetik faktörlerin, önemli bir risk olarak akılda tutulması doğru olur.

Genetik polimorfizmler dışında, yaşlanma ya da kronik nörodejeneratif hastalıklara bağlı olarak gelişen doku değişiklikleri de sistemik inflamasyona verilen yanıtı etkileyebilmektedir. Beyin dokusundaki dejeneratif değişiklikler sistemik inflamasyon sırasında abartılı nörolojik yanıtların gelişmesi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Sınıflama

Bu bölümde sistemik inflamasyonun, sinir sisteminde oluşturduğu değişiklikler tartışılmakta olup, doğrudan beyin dokusunu hedef alan ve antijene özgü adaptif immün yanıtla gelişen inflamatuar hastalıklar kapsam dışında tutulmuştur.

Sistemik inflamasyon sonucu açığa çıkan mediyatörler, inflamasyonun fizyolojik bir parçası olarak pek çok nörolojik süreci etkilemekte ve organizmayı koruyucu önlemlerin alınmasını sağlamaktadır. Bu önlemler nörolojik belirti ve bulgulara neden olabilir ve bu bulgular çeşitli hastalıkların ayırıcı tanısında güçlük çıkartabilir.

Sistemik inflamasyon mevcut nörolojik hastalık bulgularının kötüleşmesine ya da kalıcı hasarların gelişmesine de yol açabilmektedir. Ayrıca, inflamatuar yanıt sonucu gelişen endotel ve koagülasyon sistemi sorunları serebrovasküler hastalıkların gelişmesini de kolaylaştırabilir.

Patofizyolojik ve Patolojik Mekanizmalar

Periferde uyarılan sistemik inflamasyon çeşitli yollarla sinir sistemini etkiler. Bu etkilenme stres yanıtını uyaran hipotalamus-hipofiz-böbrek üstü bezi aksının hormonları ya da vagus siniri yoluyla uyarılan nörojenik iletilerle olabilirse de, daha baskın olan mekanizma sistemik dolaşımla beyine ulaşan inflamasyon aracı moleküllerinin damar endoteli yoluyla beyin dokusunu etkilemesine bağlı olarak inflamasyon gelişmesidir.

Normal şartlarda kan-beyin engelinin inflamasyona neden olan immün sistem hücrelerinin beyine girişini sınırladığı bilinmektedir. Bununla birlikte, sistemik inflamasyona bağlı olarak artan proinflamatuar sitokinler, özellikle interlökin-1 beta (IL-1β), tümör nekroz faktörü (TNF) ve IL-6, kan-beyin engeli sağlamken de, endotel hücrelerini uyarabilirler. Uyarılan endotel hücreleri perivasküler makrofajların, perisitlerin ve ardından da doku makrofajlarının uyarılmasını sağlayarak inflamatuar yanıtın beyin dokusu içerisine iletilmesine katkıda bulunur. Ayrıca sitokinler endotelden beyin dokusuna doğrudan aktif olarak taşınabilir ya da kan-beyin engelinin daha zayıf olduğu periventriküler bölgelerde doğrudan beyin dokusu ile etkileşebilir. Beyinde doku makrofajları olarak görev yapan mikroglia ve astroglialar genellikle immünolojik açıdan baskılanmış durumda bulunurlar. Endotel hücreleri aracılığı ile beyin parenkimi içinde artan sitokinler ve prostaglandinler doku makrofajlarını uyarır ve çoğalmalarını sağlar. Makrofajların inflamasyon yanıtının başladığı dönemdeki aktivasyon durumu gelen uyarının iletilme şiddetinde etkili olur. Monogenik otoinflamatuar hastalıklarda olduğu gibi, artmış proinflamatuar sitokin yanıtı verme özelliği, sistemik inflamasyon sonucu artmış sıklıkta nörolojik bulguların ya da nöroinflamatuar hastalıkların gelişmesine neden olabilir.

Alzheimer ya da Parkinson hastalığı gibi kronik nörodejeneratif hastalıklarda da, doku makrofajlarının sitokin salgılama profili anti-inflamatuar nitelikte olabilir. Bunun yanında, infeksiyonlar gibi sistemik inflamatuar yanıta bağlı olarak uyarıldıklarında, normalden daha fazla inflamasyon yanıtı verdikleri ve bu durumun nörodejeneratif süreci hızlandırabildiği bilinmektedir.

Beyin dokusundaki değişikliklerin ortaya çıkmasında COX2 ve COX1 aracılığı ile sentezlenen prostaglandinlerin ve tip I interferonların da katkısı vardır. Tip I interferonlar, kronik hepatitlerin tedavisinde olduğu gibi, tedavi amacıyla da verildiğinde ortaya çıkan hastalık tablosu, sistemik inflamasyon sonucu gelişen nörolojik bulgularla benzerlik gösterir.

Yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklar, doku makrofajlarının sistemik inflamasyon uyarılarına artmış sitokin yanıtı vermelerine neden olur. Buna bağlı olarak, tekrarlayan infeksiyonlar altta yatan nörodejeneratif sürecin kötüleşmesi ile sonuçlanabilir. Akut nörolojik hasara neden olan hastalıklarda da, oluşan hasarı temizlemek üzere toplanan mikroglial hücreler, sistemik inflamasyon sırasında artmış oranda uyarılabilirler ve bu durum nörolojik bulgularda değişikliklere neden olabilir.

Sistemik inflamasyon sonucu gelişen endotel aktivasyonu, zeminde kolaylaştırıcı protrombotik durumlar varlığında okluzif damar hastalıklarının gelişmesine de katkıda bulunabilir.

İnflamasyon sonucu kan-beyin engelinin bozulması, beyin dokusuna özgü adaptif immün yanıtın gelişmesine de zemin hazırlayabilir. Sistemik inflamasyona neden olan durum bir otoimmün hastalık olduğunda otoantikor ya da hücresel immün yanıta bağlı olarak nörolojik bulgular gelişebilir. Beyin dokusundaki otoimmün yanıt periferik dokularla çapraz reaksiyon veren bir beyin antijeni ile ilişkili olabileceği gibi, immün sistemin beyin antijenleri ile ilk kez karşılaşması sonucu sonradan gelişen adaptif yanıta bağlı da olabilir.

Klinik Özellikler, Bulgu ve Belirtiler

Sistemik inflamasyon "*hastalık hali*" olarak tanımlanan ateş, iştah azalması, halsizlik-yorgunluk hissi, sosyal etkileşimde ve hareketlerde azalma, uykuya eğilim gibi belirtilere neden olur. Bu belirtiler sitokinlerin etkisi ile

KISIM 8
ÖZEL GRUPLARIN NÖROLOJİSİ

BÖLÜM 1
ÇOCUK NÖROLOJİSİ'NDE TEMEL YAKLAŞIMLAR: GELİŞİMSEL GECİKME VE GERİLEME

Dr. Zuhal Yapıcı

Çocuk Nörolojisi hem gelişmekte olan sinir sisteminin özellikleri, bu gelişme esnasında ortaya çıkan bozukluk ve hastalıkların sonuçları, sinir sistemini etkileyen etyoloji ve patolojilerin sıklık sıraları hem de klinik yaklaşım açısından erişkinlerin nörolojik özelliklerinden bazı farklılıklar gösterir. Kendi başına kapsamlı bir kitap konusu olan çocuk nörolojisi doğal olarak bu bölümde tüm boyutlarıyla ele alınmayacaktır. Çocukluk çağı epilepsileri, çocukta başağrıları, sıklıkla çocukluk çağında ortaya çıkan metabolik hastalıklar ilgili bölümlerde ele alınmışlardır. Bu bölümde ise nöroloji pratiğinde sıkça karşılaşılan bir problem olan ve sinir sisteminin gelişmesi esnasında ortaya çıkan değişik patolojik süreçlerin ortak paydasını oluşturan mental-motor gelişimsel gecikme veya gerileme ele alınacaktır.

Psikomotor gelişimsel gecikme (retardasyon) ve psiko-motor gelişimsel gerileme (regresyon) birbirinden oldukça farklı tablolardır. Gelişim süreci boyunca çocuğun gelişim basamakları beklenen hızda gerçekleşmiyorsa ilk bakışta bu durum bir gelişme gecikmesidir ve sıklıkla da "Cerebral palsy" (CP) tablosu söz konusudur. Sinir sisteminin progresif seyirli hastalıklarında ise gelişme gecikmesi değil bir gerileme beklenir ve daha önce kazanılmış beceriler kaybolmaya başlar. İster statik bir nedene bağlı gelişme gecikmesi olsun ister progresif bir hastalığa bağlı gerileme olsun her iki tabloda da ebeveynler yanılabilir ve doktoru yanlış yönlendirebilir. Statik bir ensefalopatisi olan çocukta beyin maturasyonu devam etmekteyken eklenen ağır enfeksiyonlar ya da nöbetler gelişimi geriletiyor izlenimi vererek yanlışlıkla progresif bir hastalık tanısına yönlendirebilir. Yine beyin maturasyonu sırasında statik bir tablonun kinik gösterileri farklı zamanlarda ortaya çıkabileceğinden bu durum da yanıltıcı olabilir. Örneğin epileptik nöbetlerin sonra-

Tablo 1 — Gelişme Gecikmesi ve Gerilemesi Yapan Örnek Hastalıklar (Fenichel, 2009)

Gelişimsel Gecikme (Retardasyon)	Gelişimsel Gerileme (regresyon) = Erken Başlangıçlı Progresif Ensefalopatiler
Dil gelişim gecikmesi ön planda	Amino asit metabolizma bozuklukları
Konjenital bilateral perisilvian sendrom gibi operküler sendrom yapan konjenital/doğumsal nedenler	Bazı ak madde hastalıkları
İşitme problemleri	Canavan hastalığı, Pelizaeus-Merzbacher hastalığı,...
İnfantil otizm	Bazı gri madde hastalıkları
Motor gecikme ön planda	Rett sendromu, infantil seriod lipofuskinozis,...
Ataksi nedenleri	Glukoprotein metabolizma bozuklukları
Hemiparezi nedenleri	Hipotirodizm
Hipotoni nedenleri	Lizozomal enzim eksiklikleri
Nöromüsküler hastalıklar (yavaş seyirli)	Mitokondrial hastalıklar
Parapleji nedenleri	Niemann-Pick hastalığı Tip A
Global gecikme	Nörokütane hastalıklar
Serebral malformasyonlar	Progresif hisdrosefali
Kromozomal bozukluklar	Sülfataz eksiklikleri
İntrauterin enfeksiyonlar	
Perinatal hasarlar	
Progresif ensefalopatiler (yavaş seyirli)	

Tablo 2 — Bebeklerde Aylara Göre Bazı Gelişim Aşamaları (Michelson ve Ashwal, 2004)

Yaş	Dil	Sosyal	Hareket
4 ay	Gülme, bağırma	Devamlı sosyal kontakt	Nesneleri kavrama
6 ay	Tek hece takliti	Anneyi tercih etme	Destekle oturma
8 ay	Heceleme	El sallama ve taklitler	Emekleme
12 ay	Anne, baba diyebilme	Basit oyunlar	Baş parmak tutma, ayakta durma
18 ay	6 kelime	Kendi beslenebilme	Destekle basamak çıkma
24 ay	Cümle kurma	Giysi çıkarmaya yardım	Düzgün koşma
36 ay	Yaş ve cinsiyet bilme	Giyinmeye yardım	3 tekerlekli bisiklet sürmek
48 ay	Hikaye anlatma	Tuvalet terbiyesi	Makas kullanabilme
60 ay	4 renk ismi bilme	Kelime sorma	Sekerek yürüme

dan başlaması ya da ekstrapiramidal CP'lerde istemsiz hareketlerin sonraki yaşlarda belirginleşmesi gibi sonraki gelişmeler tablonun progresyon gösterdiği izlenimini verebilir. Bazen gelişimsel gecikme nadiren de olsa beklenenin tersine yavaş seyirli progresif bir sürece bağlı da olabilir (Tablo 1).

Gelişimsel Gecikme

Gelişme gecikmesi çocuk nörolojisinde sıkça rastlanan bir problemdir. Bu gecikme spesifik bir alanla ilgili olabildiği gibi global de olabilir (Tablo 1). Gelişme gecikmesi sadece dil ve kognitif alanda, sadece motor kabiliyetlerde, hem dil/kognitif ve hem de motor yani global gecikme şeklinde veya bunların değişik oranlarda birlikte olduğu mikst tiplerde olabilir. Diğer taraftan erken dönemde bunu gelişimsel regresyondan ayırmak güç de olabilir.

Tablo 2'de gelişimin beklenen bazı normal basamakları listelenmiştir. Görüldüğü gibi dil gelişimi ilk dekadda belli bazı aşamaları gösterdiğinden bazı hastalıkları işaret etmesi anlamında yardımcı olur. Normalde bebekler 2 yaşında 2 kelimelik cümle kurabilirler ve 250'den fazla kelimeyi anlayabilirler. Bilindiği gibi reseptif gelişim, ekspresif gelişimden daha önce olmaktadır. Ayrıca sol hemisferin dil bölgesinde 5 yaşından önce bir hasar gelişirse sağ hemisfer bu görevi üstlenebilir, hasar 5 yaş sonrası olursa bu üstlenme gerçekleşemez (Fenichel, 2009). Bu bilgi hasta yakınlarına hemisfer hasarlarına bağlı prognozu söylerken klinisyene oldukça yardımcı olur.

Saf mental geriliklere bakıldığında genel olarak popülasyonlarda bireylerin %2.25'inde IQ değeri 70'in altındadır (Sherr ve Shewell, 2006). Bu oranlamada %1.5 hafif, %0.5 orta, %2 ağır mental gerilik kapsamına girmektedir. Nedenleri arasında prenatal grupta genetik ve kromozomal sendromlar, MSS malformasyonları, toksik veya infeksiyöz sebepler sayılabilir. Perinatal grupta doğum asfiksisi, inme ve infeksiyon vardır. Postnatal nedenler arasında ise infeksiyon ve toksinler (örneğin kurşun) başlıca bilinen nedenlerdir.

Yüksek kortikal fonksiyonların sonradan olan hasarları ise ilgili alana göre farklı tablolar sergiler. Başlıcaları amnezi (önceden öğrenilmiş bilgiyi hatırlama becerisinde bozukluk), afazi (dilin ekspresyonu veya kavranmasında zorluk), apraksi (zayıflık ya da koordinasyonsuzluk nedeniyle değil de, öğrenilmiş motor görevleri yerine getirmede zorluk), agnozi (duysal kaybın yol açmadığı, objeleri ya da sesleri tanıma ya da tanımlamada zorluk) ve yönetici işlev bozuklukları (planlama, organizasyon, sıralama ve soyutlama bozuklukları) gibi tablolar olup edinsel ve dejeneratif hastalıkları olan yetişkinlerde iyi lokalize ve karakterizedir. Kognitif becerileri gelişmekte olan küçük çocuklarda ise bu tip spesifik kognitif bozuklukların tanısını koymak erişkinlere göre daha güçtür (Michelson ve Shu, 2006). Bu becerilerin lokalizasyonu da daha az belirgindir. Ama kabaca dil gelişimini değerlendirmek bile muayeneye çok şey katar. Çocuklarda dil ile ilgili detaylı fonksiyonel görüntüleme çalışmalarına göre dilin işlenmesi gibi kortikal görevlerin yetişkinlerde olduğu gibi çok küçük çocuklarda iyi lokalize olduğu görülmektedir (Dehaene-Lambertz ve ark. 2002). Ancak fokal kortikal zararlar ile spesifik nörolojik problemler arasında çok küçük çocuklarda yetişkinlere göre daha zayıf bir korelasyon vardır (Ewing-Cobbs ve ark. 2003).

Koopere olmayan çocuklarda primer motor ve duysal fonksiyonlar nörolojik muayeneyle hızlıca değerlendirilebilirken yüksek kortikal fonksiyonları yatak başında değerlendirmek çok zordur. Folstein Mini Mental Durum Değerlendirmesi gibi erişkinlerde demansın taraması için rutin olarak kullanılan testler, konuşabilen ve koopere çocuklara kolayca uygulanabilir, ama skorların yorumlanması yaşa uyarlanmış normatif veri eksikliği nedeniyle sınırlıdır. Gizli kognitif gerilemeden şüphelenen klinisyen, ebeveyn ve öğretmenlerin gözlemlerinden ve yaşa spesifik testlerden yararlanmanın yanısıra dikkat dağınıklığı, utangaçlık, davranış problemleri ve kültürel-dilsel farklılıklar gibi potansiyel etkileşimleri uygun şekilde değerlendirebilecek eğitimli çocuk psikologlarından da mutlaka destek almalıdır. Gelişim testleri ve skorlama için Denver Gelişimsel Tarama Testi II (DDST-II) çocuğun kişisel/sosyal, ince motor, dil ve kaba motor

BÖLÜM 2
YAŞLILIK NÖROLOJİSİ

Dr. Mehmet Akif Karan, Dr. Servet Arıoğul

YAŞLANMA VE YAŞLI

Dr. Mehmet Akif Karan

Çağımızda yaşlı bireylerin sayısı tüm dünyada artmaktadır. Nüfus yapısındaki bu yaşlanma eğilimi gelişmiş ülkelerde daha belirgindir. Bu durumun gelişmekte olan ülkeler için de geçerli olduğu unutulmamalıdır; yaşlı sayısı oransal olarak gelişmiş ülkelerden daha az olsa da, yaşlı sayıları giderek artmakta ve ülke politikalarını etkilemektedir. Yaşlıların daha fazla sağlık sorunları olması, bakıma muhtaç yaşlıların varlığı, sosyal güvenlik sistemi üzerinde oluşturdukları yük, yaşlıların gelir düzeyinin daha kısıtlı olması gibi faktörler toplum üzerinde önemli sıkıntılar oluşturabilir. Bu sıkıntıların doğurduğu sonuçlar gelişmekte olan ülkelerde daha ciddi olacaktır. Bu açıdan yaşlanma tüm dünya için bir toplum sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Yaşlanan dünya olgusu bilimsel ve tıbbi araştırmaları da etkilemektedir. İnsanlar daha uzun hayat beklerken bir yandan da daha sağlıklı, yaşam kalitesi daha üst düzeyde bir ömür geçirmeyi ummaktadırlar. Karmaşık bir bio-psiko-sosyal bir süreç olarak yaşlılık, yaşlanmanın moleküler genetiği ve hücresel biyolojisindeki gelişmeler giderek daha çok ilgi çekmektedirler.

Erişkinler ile ilgilenen tüm tıp dallarında hekimler giderek daha fazla sayıda yaşlı hasta ile muhatap olmaktadırlar. Yaşlılar daha sık hastalanırlar, daha sık doktora başvururlar, daha çok ilaç kullanırlar, hastalıklar nedeniyle daha sık yaşamlarını kaybederler. Bu nedenlerle tüm hekimlerin yaşlı ile iletişim; yaşlanma ile ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler; yaşlıda ilaç metabolizmasını etkileyen değişiklikler; yaşlıda sık görülen hastalıklar; yaşlıda sık görülen multimorbidite, komorbidite, polifarmasi gibi sorunlar; kırılganlık, düşme, demans, depresyon, deliryum, iştahsızlık ve kilo kaybı, bası yarası, üriner ve fekal inkontinans gibi konularda bilgi sahibi olmaları gerekir.

Yaşlanma ve Yaşlı Tanımı

Yaşlanma, canlının olgunlaşmasını tamamladıktan sonra gittikçe yıpranması, yaşam fonksiyonlarının aksaması ve bozulması ve böylece o tür için beklenen ömür süresinin sonuna doğru gelme sürecidir. Fizyolojik fonksiyonların yedek kapasiteleri azalmış, çevre ile ilişkiler güçleşmiş ve uyum sağlama yeteneği bozulmuştur. Yaşlanma süreci otuzlu yaşlarda başlar, hayat boyu lineer olarak devam eder.

Yaşlı ömrünün ileri evrelerine ulaşmış, yaşamsal fonksiyonlarının kapasiteleri azalmış ve çevre ile ilişkisi güçleşmeye başlamış bir kişidir. Yaşlılık sınırı genel olarak 65 yaş olarak kabul edilir; ömrün son 2 onyılının yaşlılık olarak kabul edilmesi gerektiğini ileri sürenler de vardır. Kişilerin biyolojik ve kronolojik yaşları her zaman aynı değildir. Günümüzde tedavi ve sağkalım değerlendirmelerinde eskisi gibi yaş mutlak bir endikasyon olarak yer almamaktadır. Kişinin bedeninin özellikleri yani biyolojik yaş kronolojik yaşından daha önemlidir.

Primer yaşlanma, genetik olarak belirlenen ve şimdiki bilgilerimizle seyrini değiştirmemiz mümkün görünmeyen bir yaşlanma sürecidir. Sekonder yaşlanma ise kişinin fizik ve sosyal çevresi ile ilişkilerinin yeteri kadar iyi düzenlenmemesi sonucu gelişen ve bir bakıma erken sayılabilecek bir yaşlanmadır. Örneğin çok güneşe maruz kalanın derisi erken buruşacak, sigara içenin akciğeri erken yaşlanacak, şişmanın eklem kıkırdakları erken yıpranacaktır.

Yaşlılığın Epidemiyolojisi

Türkiye İstatistik Kurumu (TUİK) verilerine göre, Türkiye için beklenen yaşam süresi (sırasıyla toplam, erkek, kadın) 1990 yılında 67.4, 65.4, 69.5 yıl; 2000 yılında 71.0, 69.0, 73.1 yıl iken 2010 yılında 73.9, 71.6, 76.3 yıla ulaşmıştır; 2020 yılında 75.4, 72.7, 78.3 yıl olacağı tahmin edilmektedir (http://www.tuik.gov.tr; 08.07.2010). Dünya'da ise yeni doğan bir birey için ortalama yaşam beklentisi 1955'te 48 yıl, 1975'te 59 yıl ve 1995'te 65 yıl iken 2025'te 73 yıla ulaşacağı düşünülmektedir. Bunun yanında bir de her yaş için bir yaşam beklentisi söz konusudur. A.B.D.de 65 yaşında bir bireyin yaşam beklentisi 17 yıl, 75 yaşında 11 yıl ve 85 yaşında 6 yıldır. Bu değerler emeklilik yaşının belirlenmesi gibi sosyal ve ekonomik politikaların oluşturulmasında göz önüne alınırlar. Diğer yandan, hastalıkların prognozlarının değerlendirilmesi, tedavilerin sağkalıma etkilerini gözeterek yaşlı bir hastaya tedavi uygulamasının yararı olup olmayacağının kararını verirken de beklenen yaşam süresine bakılabilir.

Türkiye'nin yıllık nüfus artış hızı 1980 yılında %2.49; 1990 yılında %1.7; 2000 yılında %1.38 iken 2010 yılında %1.1 olarak bulunmuştur; 2020 yılında %0.88 olacağı tahmin edilmektedir Yaşlı nüfusun artış oranı tüm nüfusa göre yaklaşık 5 kat daha fazladır.

TUİK'e göre 2010 ortası Türkiye nüfusu 72.698.000; bu nüfusun ise 5.034.000'i 65 yaş ve üzerinde olacaktır (%6.92). Bunların %43'ü erkek, %57'si kadındır. 75 yaş ve üzerinde halen 1 992 000 kişi mevcuttur ve bunların da %41'i erkek, %59'u kadındır. Önemli bir gösterge de ileri yaştakilerin yani 85 yaş ve üzerindekilerin sayısıdır; Türkiye'de 85 yaş ve üzerinde 488.568 kişi vardır. Yaşlı nüfus oranının 2025 yılında tüm nüfusun %9.8'ine ulaşacağı düşünülmektedir, bu 8.253.000 yaşlıya tekabül etmektedir.

Gelişmiş ülkelerde yaşlıların oranları tüm nüfusun %20'sini aşmıştır. Avrupa Birliği ülkelerinden İtalya'da 11 milyon, Yunanistan'da ise 2 milyon civarında yaşlı bulunmaktadır. Oransal olarak geride kalsak da, 5 milyonu aşan yaşlı sayımızla yaşlanma ve yaşlılığın bizim için de önemli olduğu ortadadır. Dünya Sağlık Örgütünün 1950 ve 2000 yıllarına ait ve 2050 yılı tahmini nüfus piramidlerinde (Şekil 1) az gelişmiş ülkeler ile gelişmiş ülkelerin nüfus yapıları görülmektedir. Türkiye nüfus piramidi bu açıdan 2 grup arasında kalmaktadır.

Geriatrinin Önemi

Yaşlı nüfusun artışı sağlık hizmeti alım talebini etkiler, bu sadece yaşlı sayısı ile de ilişkili değildir. Yaşlılar daha fazla hastalanmakta, daha fazla ilaç kullanmakta, daha fazla hastanede kalmakta, daha fazla bakıma ihtiyaç duymakta, rehabilitasyon süreçleri daha güç olup daha fazla zaman ve maliyet gerektirmektedir. Hastaneye yatanların %43'ü, yoğun bakıma yatanların %48'i yaşlı hastalardır. İleri yaşlılar tüm yaşlı popülasyonunun ancak %12'si iken, acil servise başvuruların %15'ini, ambulansla başvuruların ise %36'sını oluşturmaktadırlar.

Yaşlının sağlık sorunları ilgilenen tıp dalı olarak geriatri, genel dahili tıp yaklaşımından farklı değildir. Bununla birlikte, geriatri uygulamalarında önem kazanan bazı noktalar vurgulanmalıdır.

1. Koruyucu hekimlik yaşlılıkta daha fazla önemlidir. Sekonder yaşlanmaya yol açan faktörlerin mümkün olduğunca elimine edilmesi gerekir. Hipertansiyonun kontrolü, hiperlipideminin düzeltilmesi, osteoporoz tanı ve tedavisi, kazalar ve düşmelerin önlenmesi, kas atrofisi ve osteoartritin önlenme ve tedavisi, sigaranın bırakılması, alkolün azaltılması veya kesilmesi, ilaç yan etkilerinin erkenden tanınması, hastalıkların erken tanısı yaşlılarda kısa dönemde yararı gösterilebilen etkinliklerdir.
2. Yaşlıda genellikle iyi bakım etkin tedavi kadar önemlidir.
3. Yaşlıda sıklıkla birden fazla hastalık bir aradadır (multimorbidite); veya bir hastalıkla ilişkili veya komplikasyonlar birden çok rahatsızlığın bulunmasına (komorbidite) yol açar.
4. Hastalıkların belirtileri atipik olabilir ve silik seyredebilir.
5. Hastalıklar kolay gözden kaçabilir, bazı belirti ve bulguların "yaşlanma"ya bağlanması yanılgısına düşülebilir. Halbuki yaşlının günlük yaşamını bozan veya yeni ortaya çıkmış hiçbir belirti veya bulgu normal yaşlanmanın bir sonucu olamaz.
6. Beslenmenin düzenlenmesi ve beslenme hatalarına bağlı sağlık sorunları yaşlılıkta daha fazla önemlidir. Özellikle malnütrisyon hem hastalıkları kolaylaştırır hem de mortaliteyi artırır.
7. Yaşlılıkta ilaç kullanımı özellikle dikkat edilmesi gereken bir konudur. Yaşlıda birden fazla hastalık bir arada bulunduğu gibi, genellikle çok sayıda ilaç da birlikte kullanılır. İlaç yan etkileri de daha sık görülür.

Yaşlanmanın Biyolojisi ve Yaşlanma Mekanizmaları

Yaşlanma organ veya hücreye değil, türlere özgü bir süreçtir. Her türün ortalama ve maksimum yaşam süresi belirlidir. Yaşam boyunca pek çok süreç değişik düzeyde fizyolojik ve patolojik hasara yol açarak yaşlanmaya katkıda bulunur. Öne sürülen her yaşlanma modeli tek bir mekanizmaya odaklansa da, yaşlanma oldukça karmaşık bir olay olduğundan tek bir mekanizma ile açıklanması mümkün gözükmemektedir.

Yaşlanma mekanizmaları yaşlılık sürecini açıklamaya yöneliktir; bu sürecin özellikleri şöyle sıralanır: (1) Yaşlılık süreci evrensel niteliktedir, bir türün tüm bireylerini farklı düzeylerde etkiler. (2) Süreç intrensek kaynaklı olmalıdır; doğrudan ekstrensek faktörlere bağlı olmaması gerekir; ancak bugün ekstrensek faktörlerin bedenin yaşlanmasını hızlandırıcı etkileri bilinmektedir. Yaşlanmayı geciktirici yöntemlerin çoğunluğu ekstrensek faktörlerin zararlarını azaltmaya yönelmiştir. (3) Süreç yaşam boyu devam eden ilerleyici bir özellik göstermelidir; ancak gençlerde de gözlenebilmektedir. (4) Süreç zararlı olmalıdır; yaşlanma bireyin yaşamını bozan bir fenomendir (Viña ve ark. 2007).

Yaşlanmayı açıklamak üzere öne sürülen teoriler günün bilgilerini yansıtırlar; bu nedenle birçoğu zaman içinde dışlanmakta ve yenileri ortaya çıkmaktadır. Çok sayıda teorinin aslında sürecin farklı yönlerini açığa çıkardığı ve bir bulmacanın farklı parçalarını çözdüğü düşünülebilir. Yaşlanmayı izah etmek üzere öne sürülen teoriler ya yaşlılığı genetik programlara bağlar ya da homeostatik sistemlerdeki ilerleyici ve rastlantısal hasarlarla açıklar. Pleiotropik antagonizm teorisine göre yaşlılık temelde genlerin geç ve zararlı etkilerinin sonucudur. Bunun zıddı bir yaklaşımdan kaynaklanan rastlantısal hasar teorilerine göre ise genetik materyal serbest radikaller, oksidasyon, glikasyon gibi etkenlerle hasarlanır ve onarım mekanizmaları yetersiz kaldığından veya bozulduğundan organizma yaşlanır. Bununla birlikte, bu anormallikler yaşlanmanın nedeni olabileceği gibi sonucu olarak da ortaya çıkabilirler.

Oksidatif Stres (Serbest Radikal Teorileri)

Günümüzde en çok rağbet gören yaşlanma teorilerinden biridir. Oksidan maddeler olan reaktif oksijen ürünleri

BÖLÜM 3
GEBELİKTE NÖROLOJİK HASTALIKLAR

Dr. Lemi İbrahimoğlu, Dr. İbrahim Kalelioğlu

Gebeliğin kendisi nörolojik hastalıklara neden olmaz, fakat nörolojik hastalıklar gebelikte sıklıkla karşımıza çıkabilir. Nörolojik hastalıklar hamileliğin takiplerini ve yönetimini zorlaştırıp gebelikle ilgili bazı olumsuz sonuçların riskini arttırabilir. Örneğin miyastenik annenin bebeğinde yenidoğan miyastenisi görülmesi gibi. Benzer şekilde gebelik eşlik eden nörolojik hastalıkların tedavisini zorlaştırabilir. Örneğin antiepileptik tedavilerin fetuslara olumsuz etkisinin olması gibi. Son zamanlarda özellikle tersiyer merkezlerde olmak üzere nörolojik problemleri olan gebelerin hem sayısında hem de nörolojik problemlerinin ağırlığında belirgin bir artış olmuştur. Bunun ana nedeni nörolojik hastalara tıbbın sağladığı modern yaklaşımların bu tür hastaların ömürlerini ve hayat kalitelerini arttırarak gebe kalabilmelerine olanak sağlamasıdır. Sonuç olarak; son derece karmaşık ve uzmanlık gerektiren nörolojik hastalıklı gebelerin antenatal takipleri için Kadın Hastalıkları ve Doğum hekimlerinin kendi başlarına yönetim sunmaları mümkün değildir ve nöroloğlarla iş birliği yapılması zorunludur.

Ayrıca gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili fetusa olası teratojenik etkileri nedeni ile tereddütler oluşmaktadır. FDA tarafından tüm ilaçlar risklerine göre kategorize edilmektedirler. Bu kategorilerin bilinmesi ilaç kullanım aşamasında ve seçiminde biz hekimlere yardımcı olacaktır. Bu kategoriler şu şekilde belirlenmiştir:

Kategori A: Kontrollü insan çalışmaları fetal risk göstermemiştir ve bu ilaçlar en güvenilirdir.

Kategori B: Hayvan çalışmaları fetus için risk göstermemiştir ve kontrollü insan çalışmaları yoktur veya hayvan çalışmalarında risk göstermiş olsa da iyi kontrollü insan çalışmalarında bu risk saptanmamıştır.

Kategori C: Uygun hayvan ve insan çalışması yoktur veya yanetki hayvan çalışmalarında gösterilmiş ancak insanlarda yapılan çalışmalar ile ilgili veri yoktur.

Kategori D: İnsan fetusuna risk olduğuna dair kanıt vardır ancak ilacın kullanımının faydaları bazı durumlarda risklerden ağır basar (Örneğin hayatı tehdit edici durumlar ve daha güvenli ilaçların etkisiz olduğu veya kullanılamadığı ciddi durumlar gibi)

Kategori X: Kanıtlanmış fetal risklerin ilacın muhtemel faydalarına baskın olduğu durumlar

Gebelerde Nöbetler

Genel olarak, epileptik nöbetlerin ve bunların anti-epileptik ilaçlarla (AEİ) yapılan tedavisinin gebelik üzerinde olumsuz etkileri olduğu kabul edilir, ama bu etkilerin tam olarak ne olduğu bilinmemektedir. Riskleri değerlendirmek zordur, çünkü "epileptik" kelimesiyle çok değişik kliniği olan hastaların tümü kastedilir. Bunlar nadir kısa absens ataklarından, sık tekrarlayan tonik-klonik nöbetlere kadar değişebilirler. Nöbetleri olan kadınların sıklıkla başka nörolojik rahatsızlıkları da vardır ve bu nedenle epilepsinin tek başına kendi etkisini anlamak zorlaşmaktadır. Ayrıca pekçok çalışma, epilepsinin kendisinin gebeliğe etkisini, antiepileptik ilaçların etkisinden ayıramadan sonuçlar bildirmektedir. Ancak antiepileptik ilaçların etkilerinin daha önemli oldukları görülmektedir. Epileptik annelerden doğan bebekler için fetal malformasyon riskinin %4-6 olduğunu bildirilmiştir ki bu epileptik olmayan popülasyon riskinin yaklaşık iki katıdır. Benzer şekilde vajinal kanama, eklampsi, erken doğum, sezeryan gibi diğer gebelik ve doğum komplikasyonların insidansında da bir artış vardır. Risklerin artmış olmasına rağmen epileptik gebe kadınların %90'dan fazlasının normal, sağlıklı bebekler doğuracağı unutulmamalıdır.

Çeşitli yayınlar; bazı gebelerde nöbet sıklığının arttığını, bazılarında azaldığını, bazılarında da değişmediğini göstermektedir. Doğru şekilde gebeliği yönetebilmek için, her hasta yakından izlenmeli ve hastalara kişisel yaklaşım gösterilmelidir. Gebelerde nöbetlerin doğru tedavisi için en öncelikli husus, tanının doğru konmuş olmasıdır. "Her düşen ve sallanan kadının probleminin nöbet olmayacağı" ifadesini hatırlamak önemlidir. Bu kavram özellikle nöbetleri yeni başlayan hastalar için önemlidir. Diğer taraftan uzun süredir kesin tanı konulduğu düşünülen nöbetlere de yanlış tanı koyulmuş olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Bir çalışmada; iyileşmeyen nöbetleri olup epilepsi kliniklerinde takip edilen hastaların %25 kadarında daha sonra tanının epilepsi olmadığı ortaya koyulmuştur. Yanlışlıkla nöbet olarak yorumlanan nörolojik olaylar arasında senkop, hiperventilasyon atakları, panik ataklar ve psikojenik nöbetler sayılabilir. Daha nadiren, tekrarlayan vertigo, paroksismal hareket bozuklukları, uyku bozuklukları ve diğer nörolojik rahatsızlıklar da yanlışlıkla nöbet olarak düşünülebilinir. Yan-

lış tanı, gebe kadını ve onun fetusunu gereksiz şekilde antiepileptik ilaçların etkisi altında bırakmak ve asıl rahatsızlığının tedavisini geciktirmek anlamına gelmektedir. Nöbetlere nasıl doğru tanı koyulur sorusunun cevaplandırıcıları Kadın Hastalıkları ve Doğum hekimleri değil Nöroloji hekimleridir. Yani Kadın ve Doğum Hastalıkları uzmanı tanı koymak için çabalamamalıdır, tanıyı Nöroloji uzmanlarına bırakmalıdır. Ancak Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı bu nöbetleri eklampsi krizinden ayırt edebiliyor olmalıdır. Ayrıca nöbet tanısı koyulmuş bir gebe için tanısının doğruluğundan şüphe etmemizi sağlayacak herhangi bir sebep varsa yine hızlı bir şekilde nöroloji konsultasyonu istenmelidir.

Tedavi için genel prensipler: Epilepsisi olan pekçok kadının antiepileptik ilaçlar ile tedavisi gerekli olacaktır. Mevcut antiepileptik ilaçların sayısında son yıllarda büyük bir artış olmasına rağmen, "en iyi" ya da "en güvenli" olarak nitelendirilebilinecek bir ilaç yoktur. Standart antiepileptik ilaçların hepsinin (fenitoin, karbomezapin, valproik asit, fenobarbital ve primidon) bazı teratojenik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Daha yeni olan antiepileptik ilaçların çoğunun yalnızca minör fetal etkilenme riski taşıdıkları da bildirilmektedir. Bir hasta için en iyi antiepileptik ilaç en düşük dozda, çok az yan etkiyle en iyi nöbet kontrolünü sağlayan ilaç veya ilaçlardır. Her ne kadar tedavi her hastaya göre özelleştirilmeliyse de bazı genel kurallar vardır. En önemli kural; gebelik planlandığı anda mümkünse, epilepsi tedavisi gözden geçirilmelidir. Epilepsi tanısı hakkındaki tüm şüpheler giderilmeli ve gereksiz antiepileptik ilaçlar kesilmelidir. Çok seyrek, hafif nöbetlerle seyreden epilepsisi olan hastada hamilelikten önce antiepileptik ilaç tedavisinin kesilmesi düşünülebilinir. Hastalara, çok önemsiz gibi gözüken nöbetlerin bile bazı riskleri olabileceği ayrıca bu nöbetlerden kaynaklanabilecek tıp dışı problemlerin (travma gibi) oluşabileceği bildirilmelidir. Nöbetlerin tekrar etme riski ilaç kesildikten sonraki ilk ay içinde en yüksek oranda olabileceğinden mümkünse kesilmesi gereken ilaç hamilelik başlamadan birkaç ay önce kesilmelidir.

Dikkat edilmesi gereken bir diğer husus ise gebelikte mümkün olduğunca tekli ilaçla tedavinin sürdürülmesidir. Eğer hastada antiepileptik ilaç tedavisi gerekliyse, hastaları tek bir antiepileptik ilaç ile tedavi edebilmek için tüm çaba harcanmalıdır. Politerapinin fetal zarar riski daha yüksektir, ayrıca ilaçların birbirleriyle etkileşme riski vardır, daha pahalıdır, hastanın ilaç kullanımına uyumu daha zordur ve ilaçların yan etkilerinin daha fazla görülme riski vardır. Antiepileptik ilaç alan hastalara, aynı zamanda 4-5 mg/gün folate verilmelidir. Bu tedavi, özellikle organogenez dönemi olan ilk 3 ayda önemlidir ve bu tedavinin antiepileptik ilaçların neden olabileceği fetal nöral tüp defektlerinin oluşumunu engelleyici etkisi vardır. Antiepileptik ilaçların kan seviyeleri nöbet kontrolünü sağlayacak en düşük düzeyde tutulmalıdır. Rutin labaratuvar testlerinde ölçülen total antiepileptik ilaç seviyeleriyle terapötik olarak etkili serbest (proteine bağlı olmayan) seviyeler arasında karışık bir ilişki vardır. Bazen özellikle nöbet kontrolü zor olan hastalarda hamilelik öncesi serbest ilaç seviyelerinin ölçümü tavsiye edilmektedir. Hamilelik sırasında nöbetler kontrolsüz hale geldiğinde, nöbet kontrolünü sağlamak için gerekli ilaç ayarlamaları yapılırken, serbest ilaç seviyelerinin bilinmesi bazen çok faydalı olabilir.

Diğer bir önemli nokta ise gebelik başlar başlamaz ilaç tedavisine devam gerekliliğidir. Organogenez ilk 8 haftada büyük ölçüde tamamlandığı için, antiepileptik ilaçların olası major teratojenik etkileri hamileliğin erken devrelerinde meydana gelir. Yani, hamilelik bir kere başladı mı antiepileptik ilaçlarda ani değişiklikler yapılarak elde edilecek pek bir şey yoktur. Antiepileptik ilaçların böyle bir durumda kesilmesiyle teratojenitenin azalacağına inanmak için ne bir kanıt, ne de bir sebep vardır. Ama ilaç kesilirse nöbetlerin sıklaşacağı kesindir. Ayrıca prenatal tanı yöntemleri antiepileptik ilaçlardan kaynaklanabilecek olası nöral tüp ve diğer defektlerin erken yakalanmasına olanak sağlar. Gebelik başladığında tedavi altında olan veya nöbetler geçiren hastalara tedavilerinin devamı tavsiye edilmelidir.

Bir başka akılda bulundurulması gereken genel kural ise gebeliğin ilerlemesi ile dozaj değişikliklerinin gerekebileceğidir. Hamilelik ilerledikçe antiepileptik ilaçların seviyeleri düşer. Çünkü karaciğer ve böbrekten atımları hızlanır, plazma protein bağlanma kapasitesinde değişiklikler olur, ilacın absorbsiyonu azalır ve en önemlisi de plazma hacmi artmaktadır. Hamilelik süresince antiepileptik ilaç seviyeleri düzenli aralıklarla kontrol edilmeli ve klinik olarak etkinliğin korunabilmesi için gerekli doz ayarlamaları yapılmalıdır. Dozlar ayarlanırken bazı antiepileptik ilaçlar için yayınlanmış terapötik ilaç seviyeleri sınırları faydalı olabilir, ancak pekçok kadında bu sınırların altındaki bir ilaç seviyesiyle mükemmel nöbet kontrolü sağlanabilir. Benzer şekilde bazı kadınlar için bu tavsiye edilen seviyelerde tutulan ilaçlar toksik etkiler gösterebilir. Bazı yeni antiepileptik ilaçlar için labaratuvar seviyelerinin ölçüm imkanı yoktur ve bu durumlarda tedavinin ayarlanması için tek seçenek klinik değerlendirme olmaktadır. Bu dozaj değişimleri yine bir nöroloji uzmanı tarafından yapılmalıdır.

Pekçok epileptik gebe normal spontan vaginal doğum yapabilir. Ancak bu gebeler için doğum indüksiyonu veya sezeryan daha sık yapılmaktadır. Epilepsi tek başına bu işlemlerin yapılması için bir endikasyon değildir. Bazı epileptik kadınlarda, doğumu zorlaştırabilecek diğer nörolojik rahatsızlıklar da aynı zamanda bulunmaktadır ki, bu olgularda elektif sezeryan uygun işlem olmaktadır. Doğum sırasında nöbet epileptik kadınların %1-2'sinde izlenir. Ayrıca epileptik kadınların diğer %1-2'sinde doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde nöbet sözkonusu olabilir. Bu nöbetlerin eklampsi krizinden ayırt edilmesi gereklidir. Doğum sırasında meydana gelen nöbetler için en iyi tedavi diazepam veya lorazepam gibi intravenöz benzodiazapin uygulamasıdır. Doğum sırasında ciddi nöbet geçiren hastalar için acil sezeryan en-

KISIM 9
NÖROLOJİK HASTALIKLARDA REHABİLİTASYON

Dr. Aydan Oral

NÖRAL PLASTİSİTE VE REHABİLİTASYONDAKİ ROLÜ

Dr. Aslı Demirtaş-Tatlıdede

"Her insan, eğer denerse, kendi beyninin heykeltraşı olabilir."

Santiago Ramon y Cajal (1852-1934)

Plastik kelimesi eski Yunanca'da "biçim vermek" anlamına gelen "plastikos" kelimesinden türemiştir. Türkçe sözlükte "biçim vermeye elverişli olma durumu" olarak tanımlanır. Nörolojik bilimlerde plastisite terimi ilk kez 1890 yılında W. James tarafından insan davranışının değiştirilebilir ve biçimlendirilebilir niteliğine atfen kullanılmış ve bu tanım ilginç bir soruyu da beraberinde getirmiştir: eğer santral sinir sistemindeki nöronlar bu kadar spesifik bağlantılarla birbirine bağlanmışsa, davranışın değiştirilmesi nasıl mümkün olabilir? Nöral aktivite, önceden programlanmış bir bağlantılar zincirinde nasıl uzun süren değişiklikler meydana getirebilir? Bu sorular için önerilen cevaplardan ilki ve en çok kabul göreni 1904'te Ramon y Cajal tarafından öne sürülmüş olan plastisite hipotezidir. Ramon y Cajal plastisite kavramının anatomik bir temeli olması gerektiğini tartışarak, yeni beceri kazanmanın varolan yolların güçlendirilmesi ve yeni yolların oluşması ile gerçekleşebileceğini öne sürmüştür (Pascual-Leone ve ark. 2005).

Bu bölümde önce plastisite kavramı ve rehabilitasyonda özellikle hedef alınan plastisite tipleri tanımlanacak, daha sonra santral sinir sistemindeki plastisite mekanizmaları incelenecektir. Son olarak, plastisitenin indüksiyonu ve iyileşmeyi kolaylaştıran diğer stratejiler üzerinde kısaca durulacaktır.

Plastisite Kavramı

Beyin her türlü yeni girdi, bilgi ve deneyime yanıt verebilecek dinamik bir altyapıya sahiptir. Bu sayede, duysal uyaranlar, motor aktivite, hareketin düşünsel olarak planlanması, ödül sinyalleri ya da farkındalığın artması gibi çeşitli seviyelerdeki girdi değişiklikleri, sinir sistemimizde davranışsal, anatomik, fizyolojik ve hücresel olarak gösterilebilen sürekli bir yeniden yapılanmaya yol açar (Pascual-Leone ve ark. 2005). Nöral plastisite, en genel tanımıyla, santral sinir sisteminin hayat boyu süren bu değişme, öğrenme, adaptasyon ve yeniden yapılanma kabiliyetidir.

Nöroplastisitenin temel tanımına uygun olarak beynin adaptasyon kapasitesinde bir yaş sınırı yoktur. Ancak beyindeki yeniden yapılanmanın derecesi büyük ölçüde santral sinir sisteminin bulunduğu gelişimsel aşamaya bağlı olduğundan, plastisitenin derece ve formunda yaş ile ilintili farklılıklar görülür. Örneğin, insan beyni azami plastisiteyi erken gelişim sırasında, nöronlar arasındaki bağlantılar ilk kez oluşturulurken gösterir. Postnatal dönemde sinapslar hızlı bir şekilde üretilir ve iki yaşına gelene kadar yetişkin seviyesinin iki katı bir yoğunluğa ulaşır (Johnston, 2004). Bundan sonra intrinsik programlar ve çevresel etkiler tarafından biçimlenen sinaps sayısı, yaklaşık 16 yaşlarında yetişkin seviyesine düşer. Benzer şekilde, ak maddedeki yolaklar da ergenliğe kadar yapım aşamasında kalır. Bu özelliklere bağlı olarak, çocuklarda deneyim ve öğrenmeye bağlı plastisite mekanizmaları yetişkinlerle karşılaştırıldığında çok daha aktiftir. Bu aktivite, hayatın erken döneminde ikinci bir dili yetişkinlere göre çok daha kolay öğrenme, müzik aleti çalma ya da özel teknik gerektiren komplike sporlarda kolaylıkla ustalık kazanma gibi farklılıklarla da kendini gösterir (Johnston, 2009). Benzer şekilde, beyin hasarını takiben fonksiyonel iyileşmeyi sağlayan plastisite de erken dönemde yetişkinlere göre daha etkindir. Bu tip

onarıcı plastisiteye örnek olarak, dirençli epilepsi nedeniyle total hemisferektomiden geçen çocukların cerrahi sonrası yürüme kabiliyetlerini tekrar kazanabilmeleri gösterilebilir.

Plastisite Tipleri

Sinir sistemi normal ve anormal durumlar çerçevesinde ele alındığında başlıca dört plastisite tipi ayırt edilebilir (Johnston, 2004): (1) adaptif plastisite, (2) maladaptif plastisite, (3) bozulmuş plastisite, ve (4) beyni hasara duyarlı kılan plastisite. Rehabilitasyonda özellikle hedeflenen adaptif ve maladaptif plastisite aşağıda ayrı başlıklar altında ele alınacaktır. Bozulmuş plastisite, genetik ya da edinilmiş çeşitli bozukluklarda moleküler plastisite yollarının etkilenmesine sekonder bozukluklara işaret eder. Beyni hasara duyarlı kılan plastisite ise, enerji yokluğu ya da status epileptikus gibi durumlarda plastisitenin patolojik olarak aşırı stimulasyonunu ve buna sekonder eksitotoksik nöronal hasar oluşumunu ifade eder. Bu gibi durumlarda ortaya çıkan kaotik elektriksel aktivite normal öğrenme, bellek ve sinaptik plastisite için gerekli olan sinaptik aktivite organizasyonunu engeller.

Adaptif Plastisite: Adaptif plastisite yeni bir dil öğrenme, müzik enstrümanı çalma gibi yeni becerilerin edinilmesi ve beynin oluşmuş hasara adapte olması sırasında meydana gelen sinaptik fonksiyon veya nöronal şebekelerdeki organizasyon değişikliklerine işaret eder. Motor öğrenme sırasında primer motor korteks, serebellum ve bazal gangliada meydana gelen yeniden yapılanma, fonksiyonel görüntüleme teknikleri ve transkranial manyetik stimulasyon çalışmaları ile araştırılmıştır. Piyanoda parmak egzersizleri ile çeşitli sekanslar öğretilen normal gönüllülerde transkranial manyetik stimulasyon ile yapılan motor haritalama çalışmalarında parmak fleksor ve ekstensor kaslarının kortikal temsillerinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür (Pascual-Leone, 2009). Yaylı alet çalan müzisyenlerde sol el parmaklarının kortikal temsilinin çocuklukta pratik yapma süresine bağlı olarak artış gösterdiği fonksiyonel görüntüleme teknikleri ile saptanmıştır (Johnston, 2004). Bu çalışmalar, parmaklardaki ince motor hareketlerin uzun süren somatosensoriyel uyarıma bağlı olarak kortikal devrelerde yeniden yapılanma oluşturduğuna işaret etmektedir. Bunun yanında, diğer modalitelerde adaptif plastisiteye bağlı olarak daha küçük ölçekte meydana gelen değişiklikler de araştırılmıştır. Örneğin, profesyonel müzisyenlerde tonlama ve perde değişikliği ile ilişkilendirilen sol planum temporale bölgesinde MR spektroskopi ile ölçülen metabolit (NAA) seviyelerinin, alınan eğitim süresi ile ilişkili olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (Aydın ve ark. 2005). Bir duysal sistemin diğerinin organizasyonunu etkilediği "modaliteler arası plastisite" oluşumu sırasında da kortikal aktivasyonda benzer değişiklikler oluştuğu gösterilmistir (Chen ve ark. 2002). Örneğin, doğuştan kör olan kişilerde Braille yöntemi ile okuma esnasında kontralateral somatosensoriyel korteksin yanısıra bilateral oksipital vizuel korteksin de aktive olduğu positron emisyon tomografi ile gösterilmiştir. Bu bulgu, görsel girdilerle uyarılamadığından erken dönemde duysal yoksunluğa uğrayan oksipital korteksin, parmaklarda diskriminatif dokunma duyusunun güçlendirilmesi yoluyla fonksiyonel olarak adaptif bir Braille okuma bağlantısı oluşturduğunu desteklemiştir (Pascual-Leone ve ark. 2005). Benzer şekilde, epileptik çocuklarda sol hemisferektomi sonrası yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, bu hastalarda konuşma sırasında sağ hemisfer homolog bölgelerinin aktive olduğunu göstermiştir (Johnston, 2004). Santral sinir sisteminde motor hasar sonrası spontan olarak meydana gelen kısmi düzelmelerin beyindeki yeniden yapılanmaya bağlı olduğu ve etkilenmiş ektremitedeki kas gücünün kortikal haritalardaki değişiklik ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Nudo, 2006). Spontan plastisite sırasında şartlara bağlı olarak komşu sistemler tarafından kayıp fonksiyonun üstlenilmesi, beyinde normalde baskılanmış devrelerin serbest bırakılması ya da birey için adaptif/maladaptif olabilen yeni davranışların ortaya çıkması mümkündür (Pascual-Leone ve ark. 2005). Ancak, hasar sonrası beyindeki spontan fonksiyonel düzelme çoğunlukla sınırlı kalır ve normal fonksiyonun tam restorasyonu ile sonuçlanmaz.

İyileşmeyi arttırmak için yapılan davranışsal müdaheleler, nöroanatomik değişiklikleri yönetmede en etkili yöntemin aktiviteye bağlı rehabilitasyon yaklaşımı olduğunu göstermiştir. Rehabilitasyon plastisite fenomenini kolaylaştırmak için aktivite tekrarına dayanan ve bir aktivite üzerinde pozitif güçlendirme yaparken diğerlerinin inhibe edilmesini sağlayan bir yeniden öğretim tekniğidir (Duffau, 2006). Sensorimotor rehabilitasyon üzerine yapılan fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları hareketin gözlemi, düşünsel imgelemi ya da pasif alıştırmalar yoluyla beyin yapılarının yeniden aktive edilebileceğini göstermiştir. Rehabilitasyon seansları primer motor korteks temsil bölgelerinde kullanıma bağlı bir genişlemeye yol açabilir. Bunun tersine, immobilizasyon motor alanların boyutlarında bir azalmaya sebep olur. Nöroplastisite kavramı, nörorehabilitasyonda terapötik girişimleri mekanistik bir rasyonel ile anlamayı sağladığı icin önemlidir (Nudo, 2006). Kortikal yeniden yapılanma iyileşme ile bağlantılı olduğu saptanan primer değişiklik olduğuna göre, bu kısıtlı plastisiteyi geliştirmeye yönelik terapiler ile daha etkin rehabilitasyon protokolleri geliştirmek mümkün olabilir.

Maladaptif Plastisite: Bahsedilen tüm bu olumlu özelliklere rağmen, plastisite her koşulda yararlı olmayabilir ve aşırı artmış plastisite bazı durumlarda nöronal devrelerin maladaptif olarak yapılanmasıyla çeşitli nörolojik bozuklukların ortaya çıkmasına sebep verebilir.