

PARKİNSON HASTALIĞI

**Editör
Prof. Dr. Murat Emre**



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Parkinson Hastalığı

Editör

Prof. Dr. Murat Emre

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

PARKİNSON HASTALIĞI / GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Copyright © 2010

Bu Kitabın her türlü yayın hakkı **Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.**'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, taksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

ISBN: 978-975-277-259-5

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı: Ali Aktaş

Uluslararası İlişkiler ve Yabancı Dil Editörü: Dr. Ali Sedat Törel

Yayın Koordinatörü: Nuran Karacan

Kurumsal İletişim Sorumlusu: Ayşegül Şahin

Dizgi - Düzenleme: İhsan Ağın

Kapak Tasarımı: İhsan Ağın

Baskı: Ayrıntı Basımevi - İvedik Organize Sanayi Bölgesi

28. Cad. 770 Sok. No: 105-A Ostim/ANKARA

Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No:3

06410 Sıhhiye/Ankara

Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92

Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak

No: 7/2 Esentepe/İstanbul

Tel: (0212) 356 87 43

Faks: (0212) 356 87 44

KOŞUYOLU ŞUBE

Koşuyolu Caddesi No: 51/1

Koşuyolu-Kadıköy/İstanbul

Tel & Faks: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com

info@guneskitabevi.com



Önsöz

Son bir kaç yıldır birkaç önemli yabancı kaynak kitabın Türkçe tercümelerinin editörlüğünü üstlenmiştim. Bu kitapların yayınlanması sonrasında basılı kaynak kitap ihtiyacının, bilgisayar teknolojisi ve bilgiye ulaşma yöntemlerindeki tüm gelişmelere rağmen hala büyük olduğunu, özellikle de akademik merkezler dışında çalışan arkadaşlardan gelen çok sayıda olumlu geri bildirim sayesinde fark ettim. Bir yandan da son yıllarda giderek daha kapsamlı düzenlediğimiz toplantılarda ülkemiz Hareket Bozuklukları camiasındaki bilgi ve deneyim birikiminin ciddi boyutlara ulaştığını, yabancı kaynakların tercümesini sürecinden artık doğrudan kendi kaynaklarımızı yaratma dönemine geçebileceğimizi gördüm. Bu gözlemlerden yola çıkarak, ilk ağızda, bilgi birikimi ve deneyimlerimizin dünya standartlarından çok da farklı olmadığı Parkinson Hastalığı alanında, konunun tüm boyutlarını içeren kapsamlı bir Türkçe kaynak kitap oluşturabileceğimiz sonucuna vardım. Kendilerinden katkı rica ettiğim tüm arkadaşlarımla bu çabaya ortak olmayı kabul etmesiyle bu düşünceler aksiyona, bu aksiyon da elinizde tutmakta olduğunuz kitaba dönüştü.

Kitaptaki bölümlerin alanında mevcut tüm yayınları içeren geniş ve sistematik bir literatür gözden geçirmesi olmasını amaçlamadım; bu tip kapsamlı gözden geçirmelere başka kaynaklardan da ulaşılabilir. Bundan ziyade yazarların konuyu kendi özümstedikleri şekilde aktarmalarının, ağırlıklı olarak önemli buldukları makaleleri ve ana kaynakları belirtmelerinin daha yararlı olacağını düşündüm. Her bölümde, genel literatür bilgisi ve dünyadaki deneyimler yanında mümkün olduğunca yazarların kendi deneyimlerini aktarmalarını, yeri geldiğinde Türkiye'deki durumu irdelemelerini özellikle rica ettim. Bu bağlamda yayınlanmış olan ya da ulaşabilen epidemiyolojik, klinik özellikler, genetik, tedavi yaklaşımları ve ilaç kullanımıyla ilgili Türkçe yayınların ya da mevcut bilgilerin ilave edilmesini de önerdim; kitabın "yerli" ve bizim olabilmesi için bu çeşit bilgilerin ve kendi dene-

yimlerinizin aktarılmasının özellikle yararlı olacağını varsaydım.

Bölümleri seçerken mümkün olduğunca kapsamlı olmaya, Parkinson Hastalığı'nı tüm boyutlarıyla irdelemeye çalıştım. Hastalığın kendine ait özellikler yanında geniş kapsamlı bir ayırıcı tanı yaklaşımının, patoloji ve patofizyolojiyi daha iyi anlamak için bazal gangliyonların anatomisi ve fizyolojisinin, bunun yanında normal yürüme işlevinin kısaca gözden geçirilmesinin faydalı olacağını düşündüm. Parkinson Hastalığı'na odaklanmayı kaybetmeden, en sık rastlanan hareket bozukluklarından olan ve son yıllarda hem patofizyolojisine hem de klinik spektrumuna bakış açımız önemli bir transformasyon geçiren esansiyel tremorun da bir güncellemesi faydalı olur kanısına vardım. Konu başlıklarının kısmen iç içe geçiyor olması bazı bölümlerde örtüşmelere, tek tük de tekrarlarla sebep oldu. Ancak bunda bir sakınca görmedim, önemli bazı konulara farklı bakış açılarının yansıtılmasını tersine yararlı buldum. Ayrıca bir kerede oturulup okunulması beklenmeyen bir kaynak kitapta, benzer bazı konuların farklı başlıklar altında ve farklı çerçevelerde ele alınmasının okuyucunun ihtiyacına daha iyi hizmet edeceğini varsaydım. Tedavi ile ilgili bölümlerde ilaçların jenerik isimleri yanında mevcut piyasa isimlerinin de verilmesi, özellikle daha kısıtlı deneyimi olan genç arkadaşlarımız için pratik açıdan faydalı olur diye düşündüm.

Türkiye'de hareket bozuklukları ve Parkinson Hastalığı alanında çalışan hemen tüm arkadaşların desteği ve özverili katkılarıyla elinizde tutmakta olduğunuz ilk Türkçe yazılmış, geniş kapsamlı Parkinson Hastalığı kaynak kitabı ortaya çıktı. Emegi geçen tüm yazarlara, kitabın hazırlanış ve basımının her safhasında emek veren Güneş Tıp Kitapevleri çalışanlarına ve diğer türlü katkıda bulunan herkese sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İstanbul, Mayıs 2009
Prof. Dr. Murat Emre

Katkıda Bulunanlar

Prof. Dr. M. Cenk Akbostancı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ozan Akyürekli

Palandöken Devlet Hastanesi Nöroloji Bölümü

Prof. Dr. Önder Akyürekli

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Hülya Apaydın

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Rengin Bilgen

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Başar Bilgiç

İstanbul Nöropsikiyatri Hastanesi, Nöroloji Birimi

Prof. Dr. Raif Çakmur

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Zafer Çolakoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Demirci

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Meltem Demirkıran

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Okan Doğu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bülent Elibol

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Murat Emre

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Sibel Ertan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Dilek İnce Günal

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Hakan Gürvit

İstanbul Üniversitesi İstanbul Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Haşmet A. Hanağası

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Yard. Doç. Dr. Hakan Kaleağası

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yaşar Kütükçü

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Andrew Lees

The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen
Square, London

Uzm. Dr. Ebba Lohmann

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Yard. Doç. Dr. Sakine Memiş

Adnan Menderes Üniversitesi Aydın Sağlık Yüksekokulu
İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı

Dr. Serkan Özben

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Sibel Özekmekçi

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Feriha Özer

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Sibel Özkaynak

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Esen Saka

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yakup Sarıca

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ali Savaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Gürdal Şahin

Lund Üniversitesi Deneysel Tıbbi Bilimler Departmanı
Beyin Onarımı ve Nöral Sistemlerde Görüntüleme Ünitesi

Doç. Dr. Hüseyin A. Şahin

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Bora Tokçaer

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Ayşe Ulusoy

Lund Üniversitesi Deneysel Tıbbi Bilimler Departmanı
Beyin Onarımı ve Nöral Sistemlerde Görüntüleme Ünitesi

Prof. Dr. İ. Tayfun Uzbay

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Jale Salman Yazıcı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Rezzak Yılmaz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Zarifoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

İçindekiler

Önsöz	iii	11. Parkinson Hastalığı'nın Genetiği	101
Katkıda Bulunanlar	v	Dr. Ebba Lohmann, Dr. Haşmet A. Hanağası	
Giriş	ix	12. Parkinson Hastalığı'nın Premotor ve Öncül Belirtileri	111
		Dr. Hakan Kaleağası, Dr. Okan Doğu	
1. Motor Fonksiyonların Organizasyonu	1	13. Parkinson Hastalığı'nın Genel Klinik Özellikleri	119
Dr. Mehmet Demirci		Dr. Sibel Özekmekçi	
2. Yürümenin Fizyolojisi ve Yürüme Bozukluklarının Sınıflaması	15	14. Parkinson Hastalığı'nın Motor Belirtileri ...	127
Dr. Yakup Sarıca		Dr. Hülya Apaydın	
3. Bazal Ganglionlar: Anatomi, Fizyoloji ve İşlevleri	27	15. Parkinson Hastalığı'nda Otonomik Bozukluklar	133
Dr. Başar Bilgiç		Dr. Yaşar Kütükçü	
4. Bazal Gangliyonların Nörobiyokimyası	37	16. Parkinson Hastalığı'nda Uyku Bozuklukları	147
Dr. İ. Tayfun Uzbay		Dr. Yaşar Kütükçü	
5. Hareket Bozuklukları: Kavram ve Sınıflama	55	17. Parkinson Hastalığı'nın Kognitif ve Davranışsal Belirtileri	157
Dr. Murat Emre, Dr. Haşmet A. Hanağası		Dr. Hakan Gürvit, Dr. Murat Emre	
6. Hareket Bozukluğu Hastasına Klinik Yaklaşım	59	18. Parkinson Hastalığı'nda Duysal Belirtiler, Ağrı ve Yorgunluk	183
Dr. Bülent Elibol		Dr. Jale Salman Yazıcı	
7. Parkinson Sendromu: Klinik Belirtiler ve Sınıflama	69	19. Parkinson Hastalığı'nın Tanısı ve Ayırıcı Tanısı	191
Dr. Önder Akyürekli, Dr. Ozan Akyürekli		Dr. Sibel Ertan	
8. Parkinson Hastalığı'nın Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri	75	20. Parkinson Hastalığı'nın Tanısında Yardımcı Tanı Yöntemlerinin Rolü	201
Dr. Okan Doğu		Dr. Sibel Özkaynak, Dr. Rengin Bilgen	
9. Parkinson Hastalığı'nın Etyolojisi ve Patogenezi	81	21. Parkinson Hastalığı'nda Kullanılan Ölçekler	215
Dr. Bülent Elibol		Dr. M. Cenk Akbostancı	
10. Parkinson Hastalığı'nın Patolojisi	93	22. Atipik Parkinsonizm ve Dejeneratif Parkinson Plus Sendromları	225
Dr. Esen Saka		Dr. Ayşe Bora Tokçaer	

23. Sekonder Parkinsonizm	241	31. Parkinson Hastalığı'nın Cerrahi Tedavisi	345
Dr. Feriha Özer, Dr. Serkan Özben		Dr. Rezzak Yılmaz, Dr. M. Cenk Akbostancı, Dr. Ali Savaş	
24. Esansiyel Tremor: Eski Bir Hastalığın Yeniden Doğuşu	259	32. Parkinson Hastalığı'nda Rehabilitasyon	357
Dr. Okan Doğru		Dr. Mehmet Zarifoğlu	
25. Parkinson Hastalığı'nın Farmakolojik Tedavisi: Kullanılan İlaçlar ve Genel İlkeler	275	33. Parkinson Hastalığı'nda Yeni ve Deneysel Tedaviler	363
Dr. Raif Çakmur		Dr. Haşmet A. Hanağası	
26. Parkinson Hastalığı'nın Erken Evre Tedavisi	295	34. Parkinson Hastalığı'nın Gelecekteki Olası Tedavileri	371
Dr. Meltem Demirkıran		Dr. Gürdal Şahin, Ayşe Ulusoy	
27. Parkinson Hastalığı'nda Geç Dönem Komplikasyonlar: Nitelik, Etiyoloji ve Patofizyoloji	305	35. Terminal Dönem Parkinson Hastalığı: Sorunlar ve Çözümler	381
Dr. Dilek İnce Günel		Dr. Jale Salman Yazıcı, Dr. Sakine Memiş	
28. İleri Evre Hastaların Farmakolojik Tedavisi	315	36. Parkinson Hastalığı Derneği: Amaçlar, Aktiviteler	391
Dr. Jale Salman Yazıcı		Dr. Sibel Özekmekçi, Dr. Hülya Apaydın, Dr. Önder Akyürekli, Dr. Bülent Elibol	
29. Parkinson Hastalığı'nda Non-Oral Farmakoterapi	323	37. Türkiye'de Parkinson Hastalığı: Bugün ve Gelecek	395
Dr. Zafer Çolakoğlu		Dr. Murat Emre	
30. Parkinson Hastalığı'nda Nöroprotektif ve Nörorestoratif Tedavi Yaklaşımları	333	İndeks	399
Dr. Hüseyin A. Şahin			

“Hareket insanın yapabileceği tek şeydir... Bu ister bir heceyi fısıldamak, ister ağaç kesmek olsun, tek yürütücüsü de kastır”

Charles Sherrington, 1924

1. Giriş

Beynin çıktı sistemi motor sistem, motor sistemin son ortak noktası motor nöronlar, onların da yaptığı tek iş kasları aktive etmek olduğuna göre, gerçekten de beynin ya da insanın yapabileceği tek şey hareket etmektir. Beynin kendini ifade edebilmesinin tek yolu budur. Sadece yürümemizi ya da elimizi, kolumuzu kullanmamızı değil, konuşmamızı, yüz ifademizi sağlayan da kaslar, yani harekettir. Yapabileceğimiz tek şey hareket etmek ve hareketi düzenleyen de beyin olduğuna göre beyin hareket edebilmemiz için mi vardır? Bir beyni ya da daha genel bir ifade ile bir sinir sistemi bulunan canlıları, sinir sistemi bulunmayan canlılardan ayırt eden şeyin ne olduğunu düşünersek bu farkın hareket edebilme yeteneği olduğunu görürüz. Hayvanların beyinleri vardır ve hareket ederler; bitkiler ise hareket etmezler, bu yüzden bir sinir sistemine ihtiyaçları yoktur. Beynin duyu fonksiyonlarının da aslında, içinde hareket edilecek olan ortamı tanımayı sağlayan ve böylece dolaylı da olsa hareket etmeye hizmet eden yapılar olduğunu düşünürsek gerçekten de beynin asıl fonksiyonunun organizmanın hareketini sağlamak olduğunu söyleyebiliriz.

Bu bölümde sinir sisteminin var olma nedeni olan hareketi hangi genel ilkeler doğrultusunda yürüttüğü ve bu amaç için nasıl organize olduğu ele alınacaktır.

2. Hareket ve Evrimi

Hareket hayvanlara bitkilerin yapamadığı şeyi, yani coğrafi çevre içinde yer değiştirme olanağını sağlamıştır. Yer değiştirmeyi sağlayan hareket şekli, belki de en temel hareket olan, lokomosyondur. Lokomasyon kara canlılarında yürüme, deniz canlılarında yüzme, kuşlarda ise uçmadır.

Hareketin sağladığı ikinci bir olanak ise aktif beslenme yeteneğidir. Hayvanlar avcılardan, düşmanlardan ya da besin sıkıntısı çekilen yerlerden lokomasyon sayesinde uzaklaşıp, daha emniyetli olan ve av veya besinin daha kolay bulunduğu yerlere giderler. Gittikleri yerde aktif beslenmelerini sağlayan hareketler ise yakalama, parçalama, ısırma, çiğneme, yutma gibi beslenme ile ilgili hareketlerdir.

Lokomasyon ve beslenme hareketlerini sağlayan anatomik yapılar bütün hayvanlarda, çeşitli şekillerde bulunur. Bunlar lokomasyon için bacak, yüzgeç, kanat gibi organlar, beslenme için de çene, diş, ağız, dil, gaga gibi organlardır. Bu organları kontrol edecek sinir sistemi yapıları da yine bütün hayvanlarda ortak olan temel yapılardır.

Lokomasyon ve beslenme dışında bir üçüncü ana hareket eksenini olarak postürün kontrolü düşünülebilir. Fakat postürel fonksiyonlar esasında lokomasyon ile ilişkili fonksiyonlardır. Bunlar lokomasyon sırasındaki karmaşık hareketlerin yerçekimi nedeniyle bozulmadan yapılabilmesini sağlamak için gelişmişlerdir. Bu nedenle postür ve lokomasyonun birlikte ele alınması ve aynı fonksiyonun parçaları gibi düşünülmesi daha uygundur.

İnsanda da hareketle ilişkili yapılar lokomasyon ve beslenme temeli üzerine kuruludur. Bunlara ek olarak el-kol kullanımı da önemli bir motor fonksiyon olarak dikkati çeker. El kullanımı

ilk bakışta insana özgü gibi görünebilir. Oysa aslında böceklerden primatlara kadar birçok hayvanda el kullanımına benzer bir hareket yeteneği vardır. Bu hareket “nesne manüplasyonu” hareketidir. Nesne manüplasyonu da lokomasyondan türemiş bir harekettir; bu hareket için aslında lokomasyon için evrimleşmiş olan bacaklar ve genellikle de ön bacaklar kullanılır. Örneğin karasinek aslında yürümekte kullanıldığı ön bacağı ile kafasını temizleyebilir, örümcek bacağı kullanarak ağ örer, kedi ön bacağı ile avını yakalar, şempanze “kolu” ile hem yürür hem de ağaçtan meyve koparabilir. İnsanın da eli ile bacağı tamamen farklı hareketlerde kullanılsa ve bu farklı hareketler için uzmanlaşmış olsalar dahi, eli-kolu kontrol eden nöral mekanizmalar aslında “ön-bacağımızı” kontrol eden evrimsel mirasın üzerine kurulmuştur (Nielsen, 2003).

2.1. Motor ve Duyusal Yapıların Dorsal-Ventral Organizasyonu

Beyinde santral sulkusun önündeki yapı, yani frontal lob esas olarak beynin çıktısını oluşturan, yani hareketi kotaran “motor” bir yapıdır. Santral sulkusun arkasında kalan kortikal alanlar ise beynin girdisini alan, işleyen ve entegre eden “duyusal” yapılardır. Spinal kordun da ön (ventral) kısımları ön boynuz motor hücreleri ve inen yollardan, yani motor yapılardan oluşur. Arka kısımları ise arka boynuz duyu hücreleri ve çıkan yollardan, yani duyusal yapılardan oluşur. Talamusun da ön tarafında daha çok motor işlevlerle ilişkili çekirdekler, arka kısımlarda ise duyu işlevleri ile ilişkili çekirdekler yer alır. İlginç bir şekilde, santral sinir sisteminin duyusal yapıları dorsalde, motor yapıları ise ventralde toplanmış gibidir.

Fosili bulunan hareket eden ilk canlılardan olan ve 500 milyon yıl kadar önce deniz tabanında yaşamış trilobitlere baktığımızda, bunların deniz tabanına değen karın kısımlarında, muhtemelen deniz tabanında sürünerek yürümeyi sağlayan, bacak benzeri yapıları olduğunu görürüz. Bunların dorsal kısımlarında ise, muhtemelen yukardan gelen güneş ışığını ve yaklaşan düşmanı algılamaya yarayan, ilkel göz benzeri yapıların kalıntısı görülür (Gal ve ark., 2000).

Günümüzdeki omurgalıların tamamında ve diğer hayvanların da bazılarında görülen ventral-motor, dorsal-duyu organizasyonunun, artropod olan trilobitlerden gelen bir kalıntı olduğuna dair bir delil bulunmasa da, bu benzerlik, omurgalıdaki bu organizasyonun da benzer bir geçmişi olabileceğini ima etmektedir.

2.2. Sensori-Motor Hiyerarşi

Nöronların ilginç bir özelliği vardır: her nöron diğer birtakım nöronlardan girdi alır ve diğer bazı nöronlara çıktı gönderir. Santral sinir sisteminde diğer nöronlardan girdi alıp da bu bilgi ile hiçbir şey yapmayan bir nöron ya da tam tersine, diğer nöronlardan bilgi almadan çıktı oluşturan bir nöron bulmak belki de imkansızdır. Nöronlar tek yönlü bir bilgi akışı sağlayan bir dizge oluştururlar. Bir duyu reseptöründen başlayıp ilerleyen aksiyon potansiyelini takip edecek şekilde nörondan nörona atlayarak bir kesintiye uğramadan alt motor nörona ve oradan da kasa kadar ulaşmak mümkündür. Bu dizge bir çeşit “emir-komuta” zinciridir. Dizgedeki her nöron bir önceki nörona bağlıdır ve hiyerarşide onun altında yer alır. Bu emir-komuta zinciri karmaşık resiprokal ilişkiler ve döngüler nedeniyle çok katı kuralları olan bir hiyerarşi olmasa bile, bu organizasyon gerek nöronal gerekse sistem düzeyinde birçok alanda kendini hissettirir (Fuster, 2000).

Motor sistemde hiyerarşinin en altında alt motor nöron ve kas aferentlerinin rol aldığı refleksler yer alır. Refleksler, üst merkezlerin müdahalesine gerek kalmadan, bazı basit eylemleri kendileri yapabilirler. Üst merkezler refleksin hangi durumlarda ne şiddette bir tepki vermesi gerektiğini genel bir “talimatla” bildirir, hareketin tüm ayrıntılarını tek tek dikte etmezler.

Beyin sapı sistemleri hiyerarşide spinal reflekslerin üzerinde yer alırlar. Biraz daha geniş yetki ile donatılmış olan bu sistemler, bir üst düzey olan kortekse danışma gereği olmadan, postürün idamesi gibi orta düzeyde bazı düzenlemeleri yapabilirler. Bu düzenlemeleri yaparken de hiyerarşide altta yer alan spinal reflekslerden bolca yararlanırlar.

Kortikal düzeyde, primer duyu alanları ve primer motor korteks ikilisi uzun boylu analiz ve “düşünme” gerektirmeyen bazı basit davranışları, örneğin elimizde tuttuğumuz bardağın düşmemesi için ne kadarlık bir kuvvetle sıkı tutulması gerektiğini ya da kapıyı açmak için kapı kolunun çevrilmesi gerektiğini daha yukarda yer alan prefrontal korteks-posterior asosiasyon alanı ikilisine danışmadan kararlaştırıp bunları yapacak emirleri alt merkezlere gönderirler.

Hiyerarşinin en üstünde yer alan önde prefrontal korteks, arkada ise paryeto-okspito-temporal asosiasyon alanı ikili sistemi ise sıradan işlerle ilişkili hesaplamaları daha alt merkezlere havale etmiş olmanın sağladığı rahatlıkla, tüm

hesaplama gücünü ince analizlere, uzun erimli stratejiler geliştirip kararlar vermeye vs. ayırabilir (Sakagami ve ark., 2006).

Sinir sisteminin hiyerarşik organizasyonu evrimsel gelişme basamakları ile paralel ve belki de bu zorunluluktan dolayı ortaya çıkmıştır. Örneğin henüz telensefalik yapıların gelişmemiş olduğu dönemde organizma beyin sapı ve spinal kordun sağladığı bilgi işlem gücüyle yetinmek, hayatta kalmak zorundaydı. Bu zorunluluk beyin sapı- spinal kord sistemini kendine yeter olarak gelişmeye zorlamış olmalıdır. Daha sonra organizmaya korteks ve bazal çekirdekler gibi üst yapılar eklenince, beyin sapı-spinal kord sistemi bir yandan kendi içindeki bütünlüğü korurken, öte yandan üst merkezlerin üst düzey bilgi işleme gücünden yararlanmıştır (Redies ve Puelles, 2001).

Hiyerarşik dizgenin bu organizasyonu üst merkezlerin daha önemli, alt merkezlerin ise daha önemsiz işler yaptıkları şeklinde yorumlanmamalıdır. Hiyerarşik organizasyon sinir sisteminin bir tercihidir çok, zorunlu bir işbölümüdür. Alt merkezler, üst merkezlerin yapabildiği işleri, üst merkezler ise alt merkezlerin yapabildiği birçok şeyi yapamazlar. Dizgede altta yer alan yapılar fazla esneklik gerektirmeyen stereotipik basit eylemleri çok hızlı bir şekilde yürütürler. Hareket repertuvarları dardır, fakat bu dar repertuvar içinde yapabildiklerini çok etkili bir şekilde gerçekleştirirler. Bu yeteneğin hayati önemi vardır. Örneğin yürürken ayağımız bir engelle takıldığında postürü hızla ve otomatik olarak –düşünme gerekmeden- düzelden bir sistem düşüp yaralanmamak için çok gereklidir. Bu özellik üst merkezlerde yoktur. Üst merkezler görece yavaş çalışırlar ve böyle hızlı tepki gerektiren işlerde etkili değildirler. Buna karşılık üst merkezler de acele ve tekdüze bir tepki gerektirmeyen, yapılacak eylemin muhtemel sonuçlarını hesaba katarak bunları öngörme ve eylemi daha baştan ona göre planlama gibi, o koşulda yapılabilecek birkaç alternatif eylem içinden en uygun olan birini seçme gibi, başka yönlerden önemli olan görevleri yerine getirirler.

3. Kaslar

Kaslar hareket sisteminin “motorları”, sinir sisteminin de hedef organlarıdır. Bu açıdan bakıldığında kaslar sadece aldıkları komutları yerine getiren ve hareketin kontrolünde söz hakkı bulunmayan yapılar gibi düşünülebilir. Oysa kas-

ların da hareketin kontrolüne kendi düzeylerinde bir katkıları vardır. Sabit bir nöral girdi altında bir kasın üreteceği kuvvet o kasın hem o andaki uzunluğuna, hem de o anda uzamakta mı yoksa kısalmakta mı olduğuna bağlıdır (Biewener ve Ahn, 2006).

3.1. Kas Uzunluğu-Kuvvet İlişkisi

Kasta kuvvet üreten moleküler yapılar aktin ve myozin filamentleridir. Myozin molekülü baş aktine yapışır, katlanarak kendine çeker ve aktinden ayrılır. Bu işlem sürekli olarak tekrar ettiğinde bu iki filament birbirini üzerinde kayar ve bu hareketleri sırasında kuvvet oluşturur. Kuvvet bu iki molekülün örtüşen kısımlarının fazlalığı ile orantılıdır. Kasılmanın başlangıcında bu iki molekülün örtüşen kısımları ne kadar fazla ise o kadar çok, ne kadar az ise o kadar az kuvvet oluşturacaklardır. Pasif olarak sonuna kadar uzatılmış bir kasta bu moleküllerin çok az bir kısmı, sadece uç kısımları, örtüşür ve bu nedenle ürettiği kuvvet azdır. Sonuna kadar kısalmış bir kasta ise moleküllerin büyük kısmı örtüştüğü halde artık daha fazla kayacak yerleri kalmamıştır ve bu nedenle yine az bir kuvvet oluştururlar. En fazla kuvvet oluşturacak optimum uzunluk kasın hareket genişliğinin (ranjının) orta noktasıdır. Örneğin biceps kasının dirsek üzerine uyguladığı burkma kuvveti dirsek 90 derece bir açıdayken maksimum, tam ekstansiyon ya da tam fleksiyon durumlarında ise minimumdur.

3.2. Kasılma Hızı-Kuvvet İlişkisi

Herhangi bir eklem açısında kasın o anda kısalmakta mı yoksa uzamakta mı olduğu veya hareketsiz mi durduğu, o kasın nöral uyarı altında oluşturacağı kuvveti etkiler (Finni ve ark., 2003). Kas o anda uzamakta ise, kısalmakta olduğu duruma göre, daha fazla kuvvet uygular. Bunun nedeni katlanarak kuvvet uygulayan myozin başının kısalmakta olan bir kasta alabileceği yolun, uzamakta olan bir kasta alabileceği yoldan daha kısa olmasıdır.

Kasın ürettiği kuvvetin uzunluk ve kas hareketine bu doğrusal olmayan bağılıkları kastaki kuvveti kontrol edecek nöral yapıların işini zorlaştırmakla birlikte, kasın kendisine bir içsel kontrol mekanizması sağlarlar. Nöral girdi altında kasılmakta olan bir kas pasif olarak uzatılmaya, yukarıdaki iki mekanizma nedeniyle, içsel bir direnç gösterir. Bu etki nöral germe refleksinin etkisine benzer bir etkidir, ancak germe ref-

leksis ile bir ilgisi yoktur. Bu mekanizma nedeniyle, agonist ve antagonist ko-kontrakte olan eklemler, nöral kontrol sistemlerinden bağımsız olarak ve sadece kasa ait kontrol sistemlerinin etkisi ile, daha stabil, bozucu dış etkilere karşı daha dayanıklıdır (Spector ve ark., 1980). Örneğin ayakta dik durma pozisyonunda iken gastroknemius ve tibialis anterior kasları ko-kontrakte olan bir kişi öne doğru itildiğinde pasif olarak uzayan gastroknemius kasının ürettiği kuvvet artar ve bu itmeyi düzeltici bir tepki gösterir. Bu mekanizma ile ortaya çıkan kuvvet artışı nöral girdiden bağımsız bir kuvvet artışıdır.

4. Motor Ünite

Spinal kord motor nöronları ön boynuzda her biri belli bir kası inerve eden gruplar (nükleuslar) halinde organize olmuşlardır. Burada yer alan alfa motor nöronlar ekstremital kas liflerinde, gama motor nöronlar ise kas içiğindeki intrafüzal kas liflerinde sonlanırlar. Motor nükleuslar bir veya birkaç spinal segment boyunca uzanırlar. Ön boynuzun lateral kısmındaki motor nöronlar istemli ince motor kontrol ile ilişkili olan distal ekstremitel kaslarını, medial kısımlarda yer alanlar ise daha çok istemsiz (refleks) postüral kontrol ile ilişkili olan aksiyel (paraspinal) kaslar ile proksimal ekstremitel kaslarını inerve ederler.

Bir motor nöron ile bu nöronun inerve ettiği tüm kas lifleri fonksiyonel bir birim olan motor üniteyi oluştururlar. Her bir kas lifi sadece bir motor nöron tarafından inerve edilir. Her bir motor nöronun inerve ettiği kas lifi sayısı ise kastan kasa değişkenlik gösterir. Distallerde yer alan, intrinsik el kasları gibi küçük kasların motor nöronları sadece birkaç adet kas lifini inerve ederken, gastroknemius gibi büyük kaslarda bu sayı binlerle ifade edilir. Bu oran “inervasyon oranı” olarak bilinir. Bir kasın nervasyon oranı ile o kastaki toplam kas lifi sayısı orantılıdır. Bu nedenle, büyük kaslarla küçük kasların toplam motor ünite sayıları arasında, nervasyon oranında olduğu kadar büyük bir mertebe farkı yoktur. Herhangi bir kasın motor ünite sayısı, kasın büyüklüğünden bağımsız olarak, yaklaşık birkaç yüz adet kadardır (Bromberg, 2007).

Az sayıda kas lifini inerve eden motor nöronların çapları da orantılı olarak küçüktür. Birkaç kas lifi ve küçük bir motor nörondan oluşan bu ünitelere “küçük motor ünite” denir. Çok sayıda kas lifini inerve eden motor nöronların çapları

ise büyüktür; bunlar da “büyük motor ünite” adını alır. Küçük motor ünitelerin kas lifi çapları büyük motor ünitelerin kas lifi çaplarından daha küçüktür.

Küçük kaslar küçük, büyük kaslar ise büyük motor ünitelerden oluşmakla birlikte, belli bir kas içindeki motor ünitelerin hepsi tıpa tıpa aynı büyüklükte değildir; belli bir ortalama etrafında dağılım gösterirler. Bu sayede o kasın kuvvetinin kademeli olarak artırılabilmesi mümkün olur. Kas kasılmaya ilk başladığında önce o kas içindeki en küçük üniteler aktive olur ve yaklaşık 8 Hz sıklıkta ateşlemeye başlarlar. Daha fazla kuvvete ihtiyaç olduğunda bu ünitelerin ateşleme frekansları giderek artarken, aynı zamanda, daha büyük çaplı üniteler de 8 Hz’de ateşlemeye başlarlar. Bu katılma paterni kasın ulaşabileceği maksimum kuvvete kadar aynı tarzda devam eder. Herhangi bir motor ünitenin ulaşabileceği maksimum ateşleme frekansı yaklaşık 50 Hz’dir. Tam kası sırasında kastaki hemen hemen tüm motor üniteler aktiftir ve 50 Hz civarında ateşleme yapmaktadırlar.

Bu sıralı katılma paterni kasın fonksiyonu ile yakından ilişkilidir. İnce ayar gerektiren hareketler genellikle minimal kuvvet-maksimum kontrol ister. Küçük motor ünitelerin ilk önce kasılması bu ihtiyacı karşılar. Maksimum kuvvet gerektiren durumlarda ise genellikle kontrol daha az önemlidir. Büyük motor ünitelerin sağladığı “kaba kuvvet” de bu ihtiyaca cevap verir. Yine aynı nedenle, el ve göz kasları gibi küçük ünitelerin çoğunlukta bulunduğu küçük kaslar ince işlerde, büyük motor ünitelerin baskın olduğu bacak ve kol kasları gibi büyük kaslar ise kaba kuvvet gerektiren işlerde rol alırlar.

Kasılma hızı ve yorulmaya dayanıklılık derecesine göre üç temel motor ünite tipi vardır. Bunlar hızlı kasılan fakat çabuk yorulan (HY), yavaş kasılan fakat yorulmaya dayanıklı olan (YD) ve bu iki tipin ortasında yer alan, hızlı kasılan ve yorulmaya dayanıklı olan (HD) motor ünite tipleridir. HY tipi motor üniteler genellikle büyük motor üniteler, YD tipi motor üniteler ise genellikle küçük motor ünitelerdir. Bu nedenle genellikle küçük kaslar YD, büyük kaslar ise HY tipi ünitelerden oluşmakla birlikte bunun istisnaları da vardır. Örneğin diyafram kası büyük bir kas olduğu halde bu kasta YD tipi üniteler hakimdir. Gastroknemius kası büyük bir kastır ve bu kasta beklendiği gibi HY tipi üniteler çoğunlukta. Oysa soleus kası da benzer büyüklükte olmasına rağmen gastroknemiusun tersi-

ne başlıca YD tipi ünitelerden oluşur. Aynı tendonda (aşıl tendonu) sonlanan ve mekanik fonksiyonları benzer olan bu iki kasın zıt tiplerde motor ünitelerden oluşması rol aldıkları hareket tipi ile ilgilidir: Yürüme sırasında çok fazla kuvvet üretmesi gerekmeyen ve yorulmaya dayanıklı olan soleus kası iş başındadır. Koşma ve zıplama gibi eylemlerde ise mümkün olduğu kadar fazla kuvveti en kısa zamanda üretmesi beklenen ve yorulmaya dayanıklı olması gerekmeyen (nitekim bu gibi eylemler sırasında çabuk yorulan) gastroknemius kası işi üzerine alır.

5. Kas Aferentleri

Motor sistemin son ortak noktası olan kaslar, merkezi sinir sisteminden aldıkları komutları yerine getirip getiremediklerini merkezi sinir sistemine geri bildirirler. Bir kas merkezden aldığı komutla iki değişikliğe uğrar: boyu kısalmır ve kuvvet üretir. Dolayısıyla merkeze de bu iki değişkene ait bilgiler geri gönderilir. Kas aferentlerinin duyu nöronları spinal arka kök gangliyonunda yer alırlar. Bu nöronların aksonları ikiye ayrılarak bir ucu periferde kasta, diğer ucu ise merkezi sinir sisteminde sonlanır.

Kasın boyunu saptayan duyu organı kas içcikleridir. Kas içciği, iki ucunda intrafüzal kas lifleri, ortasında ise içi sıvı dolu bir kapsül bulunduran elastik bir zarla kaplı iç şeklide yapılardır. Kas içciğinin aferent sinirleri kalın çaplı Grup Ia ve daha ince çaplı Grup II liflerinden oluşur. Bu liflerin uçları intrafüzal kas liflerinin kapsül içindeki kısımlarının etrafını sararlar. Grup Ia liflerine primer kas içciği aferentleri, Grup II liflerine ise sekonder kas içciği aferentleri denir. İntrafüzal kas liflerinin kendileri ise gama motor nöronlar tarafından inerve olurlar. Kas içciği aferentleri ilgili motor ünitenin alfa motor nöronu üzerinde monosinaptik eksitator bir sonlanma yapar.

Kasın boyu herhangi bir nedenle uzadığında kas içciği aferentlerinin ateşleme sıklığı artar, kıaldığında ise azalır. Gama motor nöronlar içcik içindeki kapsülü iki ucundan gerdirerek organın uzamaya vereceği cevabın düzeyini ayarlayan bir “kazanç kontrol sistemi” oluştururlar. Bu sistem esasında kasın tonüsünü ayarlayan bir sistemdir. Normal koşullarda alfa ve gama motor nöronlar birlikte aktive olurlar ve “normal” kas tonüsünü oluştururlar. Spastisitede olduğu gibi, gama motor nöronlar alfalardan daha fazla aktive olmuş ise içciğin kazancı, yani

belli bir uzamaya vereceği cevap miktarı ve dolaşısıyla da kas tonüsü artar (Nielsen ve ark., 2007).

Kasın ürettiği kuvveti algılayan periferik duyu organı Golgi tendon organıdır. Golgi tendon organları kas lifleri ile tendon arasındaki geçiş bölgesinde yer alırlar. Bu bölgedeki kas lifi terminalleri ve tendon başlangıç demetleri arasındaki boşluklara sıkışmış serbest sinir uçlarından oluşurlar. Aferentleri Grup Ib tipi geniş çaplı liflerdir. Golgi tendon organları tendon üzerindeki gerilimi (kuvveti) algırlar; tendon üzerindeki gerilim arttıkça bu organların ateşleme sıklığı da artar. Tendon organı aferentleri bir ara nöron aracılığı ile alfa motor nöron üzerinde inhibitör bir sonlanma yaparlar.

Kas içcikleri kasa paralel, tendon organları ise kasa seri bağlıdır ve birlikte entegre bir kontrol sistemi olarak çalışırlar. Bu ikilinin geri gönderdiği bilgi birkaç şekilde kullanılır:

a. Kas Aferent Refleksleri: Kas içciği-Golgi tendon organı ikilisi spinal segmental düzeyde yerel bir kontrol sistemidir; kasın ve ilgili eklem statükosunu korumaya çalışırlar. Herhangi bir dış etken kasın uzunluğunu beklenenden daha fazla arttırsa kas içciği sistemi aracılığı ile aktivitesi artan alfa motor nöronlar kası kısaltarak eklem pozisyonunu başlangıçtaki haline geri getirmeye çalışırlar. Yine, herhangi bir dış nedenle tendon üzerinde beklenenden daha farklı şiddette bir kuvvet üretilmişse tendon organı sistemi alfa motor nöron üzerindeki inhibisyon derecesini otomatik olarak artırarak veya azaltarak kuvveti başlangıçta planlanmış olan düzeye geri döndürmeye çalışır.

b. Eylemin Beyin Tarafından Planlandığı Şekilde Gerçekleşmesi: Beyinden gelen motor bilginin önemli bir kısmı spinal ara nöron havuzu üzerinde sonlanır. Bu ara nöron havuzunda eylem sırasında istenen kuvvet miktarı ve kas uzunluğu bilgisi bulunmaktadır. Kasta tendon organı aracılığı ile geri dönen kuvvet bilgisi bu ara nöron havuzundaki istenen kuvvet bilgisi ile karşılaştırılır. Eğer üretilen kuvvet istenen kuvvetten azsa alfa motor nöron üzerindeki Ib inhibisyonu azaltılır, fazlaysa bu inhibisyon artar. Böylece tam olarak istenen kuvvete ulaşacak şekilde sürekli bir ayar yapılmış olur. Kasta geri dönen uzunluk bilgisi de bu ara nöron havuzundaki bilgiyle karşılaştırılır. İstenen eklem açısına ulaşılmamış ise, yani kas henüz istenen miktardan daha uzun ise kas içciğinin monosinaptik eksitasyonu devam eder. Kas fazla kısalmış ve

1. Giriş

Hareket etmek (lokomasyon) hayvanlarda canlılığın en önemli davranışlarından biridir ve paleozoik evreden bu yana evrimleşen canlılarda gözlenmektedir. Her ne kadar tek hücrelilerde kemotaksik yer değiştirme biliniyor ise de konumuz olan yürüme, kuşkusuz tek hücrelinin basit yer değiştirmesinden oldukça farklı bir davranıştır. Yürüme 1000 kadar kas, 200 kadar kemik ve 100 kadar eklemün senkronize davranışı ile gerçekleşmektedir.

Yürümek, beden kütesinin basitçe bir yer değiştirmesi değildir; bilinçli bir davranış ile “bir yerden bir yere gitmek”tir. Böylesi bir “amaç”lı davranışın sadece kasların ve iskelet sisteminin kaba bir etkinliği olmaması gerekir. Bunu isteyen bireyin “bilinçli olarak” ve “amacına uygun bir şekilde” beden kütesini “bir yere yönlendirmesi” gerekmektedir. Bu da bilince, serebral kortekse gereksinim duymak demektir. Görülüyor ki yürüme, serebral korteksten kol ve bacak/ayak kaslarına kadar bir dizi organ ve sistemin iyi organize edilmiş ve uyumlu işlevine gereksinim duymaktadır.

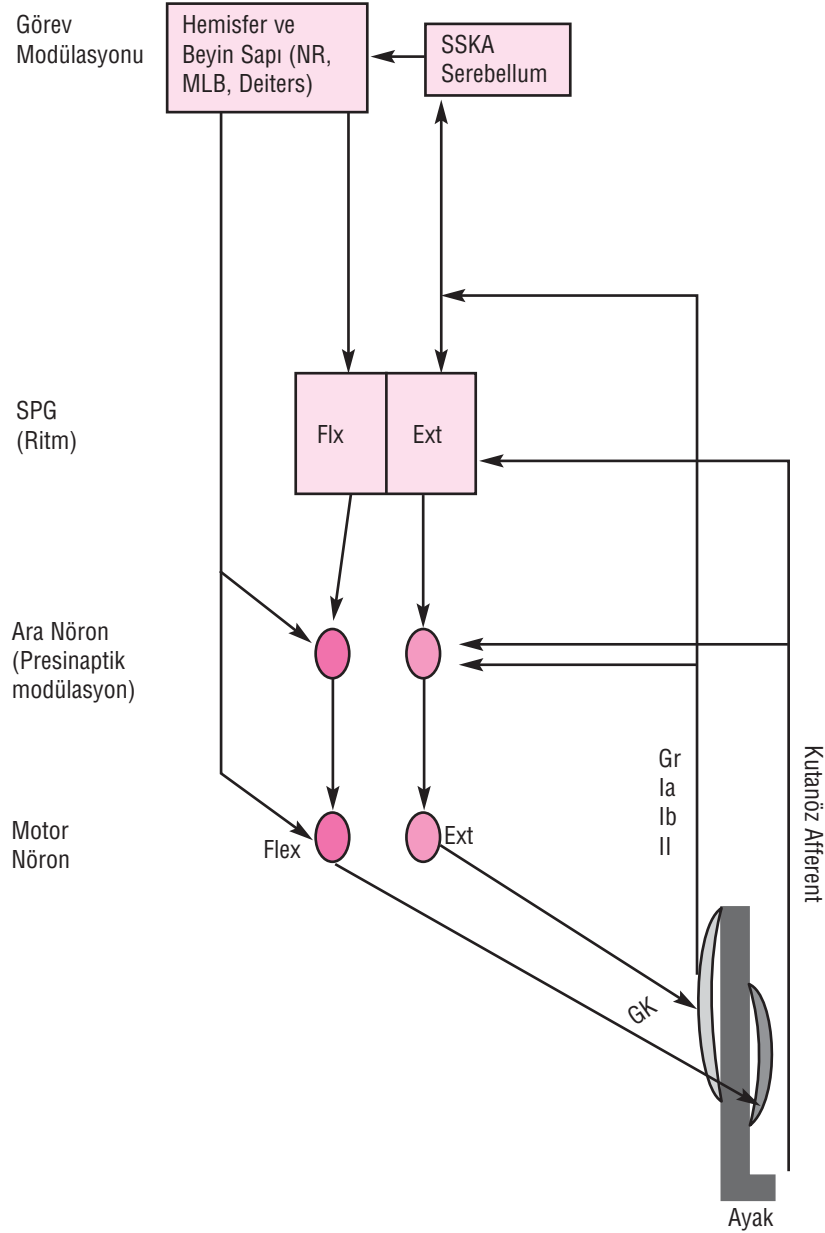
Bu organizasyon alt düzeyden başlanarak incelendiğinde kas ve iskelet sistemi ve bu sistemi kontrol eden periferik sinirler akla gelen en alt düzeydeki anatomik yapılardır. Daha üst düzeyde omurilik, beyinsapı retiküler cevheri, vestibüler sistem ve serebellum ile en üst düzeyde korteks yürümede etkin yapılar olup, bu bölümde bu yapıların yürümenin düzenlenmesindeki işlevi incelenecektir.

2. Periferik Sinir Sisteminin Yürümede Yeri ve Etkinliği

Yürümenin en alt birimi myotatik refleks arkıdır. İntrafuzal kas lifindeki duysal sinir uçları

gerilme reseptörü olarak grup Ia lifleri ile omuriliğe uzanır. Bu sinir lifleri alfa motor nöron ile monosinaptik myotatik refleks arkının afferent kolunu oluşturur. Ancak yürüme esnasında aynı ekstremitede agonist ve antagonistik kaslar senkronize olarak çalışır. Örneğin bilek fleksörleri kasılırken ekstensörleri gevşemektedir. Yani iki myotatik ünit antagonistik olarak çalışmak zorundadır. 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 kontrateral identik kaslarda da agonist-antagonistik olarak işleyen mekanizma ile sürdürülmektedir. Örneğin sağ diz ekstensörü olan quadriceps kontrakte olurken, aynı dizin flexörü olan biceps femoris kası gevşemelidir. Öte yandan sol bacakta ise quadriceps gevşemeli ve biceps femoris kası kontrakte olmalıdır. Böylece bir bacak adımlamanın salınım fazını yaşarken diğer bacak basma fazını sürdürebilmektedir. Bu ilişki, bir bacağın örneğin fleksör kasından gelen afferentlerinin aynı bacak antagonistik kası ile birlikte kontrateral bacakta fleksör kasın inhibisyonunu sağlaması ile düzenlenmektedir (Şekil 1).

Kas içiği ve extrafuzal kas lifinden kalkan grup Ia ve intrafuzal kas lifi ve tendonlardan kaynaklanan grup Ib lifleri en alt düzeyde afferent iletim organları olup, kas tonusu ve aktif hareketin sağlanmasında görev alırlar. Şekil-1’de görüldüğü gibi alfa ve gama efferentleri de bu refleks arkı tamamlamaktadır. Bu refleks arkı dik postür için zorunludur, çünkü yürümek için ayakta durmak, ayakta durmak ve adım atmak için ise kas tonusu ve güç gerekmektedir. Bu arkın afferent ya da efferent ayağında herhangi bir lezyon tonus ve güç kaybına yol açmaktadır. Afferent koldaki bozukluk (duysal nöropatiler) pre-



Şekil 1 • Bacaklarda agonist-antagonist innervasyon şeması (NR: Nucl ruber, MLB: Mezensefalik lökomotor bölge, SPG: Sentral patern jeneratör).

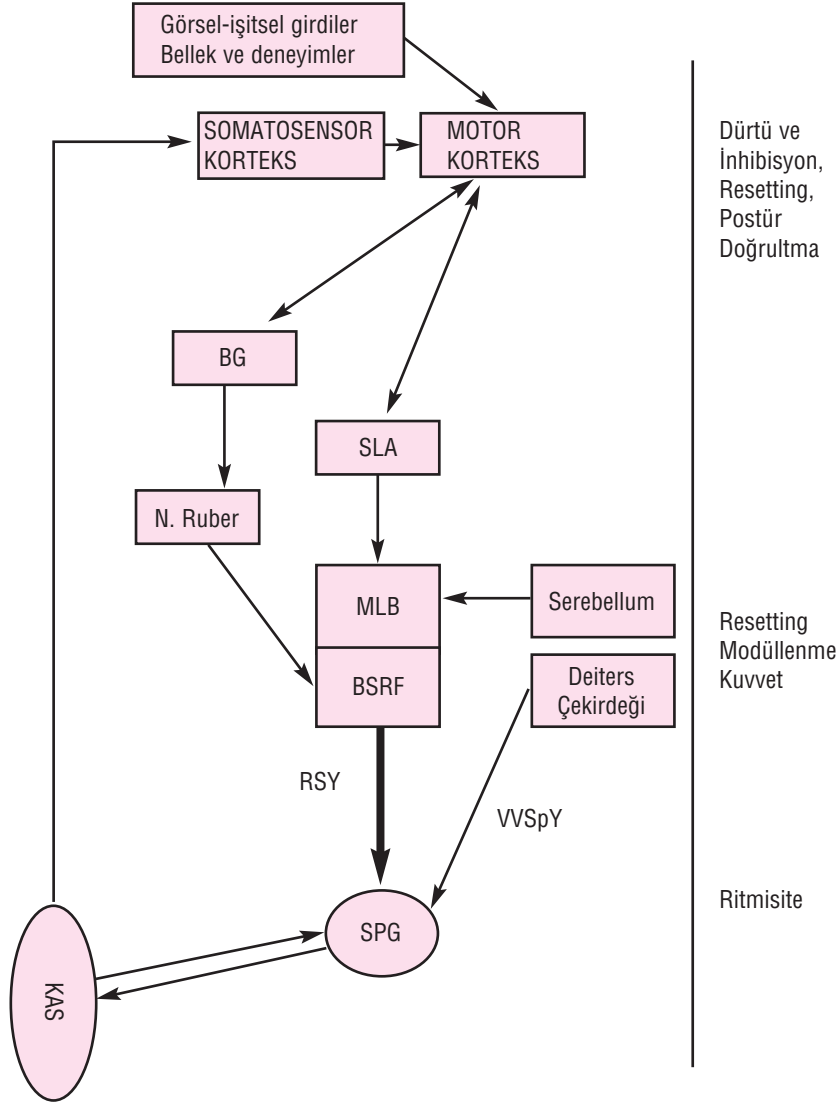
sinaptik modülasyonu bozarak adaptasyon mekanizmalarını etkilemekte; efferent kolundaki bozukluklar ise (motor nöropatiler) güç ve tonus kaybına neden olarak yürümenin kuvvet ve etkinlik özelliğini ortadan kaldırmaktadır. Bu her iki durum da yürüme bozukluklarına yol açmaktadır.

3. Omuriliğin Yürümede Yeri ve Etkiliği (Sentral-spinal patern jeneratör)

Beyin sapı düzeyinden inisiyasyonla sürekli bir şekilde etkinliği kontrol edilen segmental affe-

rent ve efferentlerden oluşan myotatik refleks arkı, yine omurilik düzeyinde bir sentral patern jeneratöre sahiptir. Bu işlevsel durum insanda da gösterilmiştir (Bussel ve ark., 1996).

İnsanda çiğneme, yutma, ejakülasyon ve işeme gibi çoklu segmental organizasyon gerektiren işlevlerin başlatılması, yürütülmesi ve sonlandırılması için gereken santral sinir sistemi yapıları vardır. Bunlara “patern jeneratör” adı verilmektedir. Bunlar, kendi içinde ritmik boşalmalar üreterek bir işlevi gerçekleştirmektedir. Yürümenin sürdürülebilmesi için omurilik içinde organize olan bir patern jeneratörü bulun-



Şekil 2 • Yürümenin sentral organizasyonu.

SLA: Subtalamik lokomotor alan, MLB: Mezensefalik lokomotor bölge
SPG: Sentral(spinal) patern generatör RSY: Retikulospinal yol
VVSpY: Ventral vestibulospinal yol.

maktadır (Şekil 2). Hayvan çalışmalarında bu işlevi gören hücre kümeleri gösterilmiştir. Supraspinal olarak başlatıcı komut ile harekete geçen bu jeneratör, ritmik boşalmalarla yürümeyi gerçekleştirmektedir. Keza periferik sinirlerin kesinden sonra da bu hücre grubu aktive edilebilmektedir. Bu gözlemler, sentral patern jeneratörlerinin supraspinal ve periferik etkiler olmaksızın aktive olabileceğini ortaya koymaktadır. Nitekim noradrenalin ve diğer alfa adrenerejikler, serotonin ve NMDA gibi bazı nöromediyatörlerin bu aktiviteyi başlatabildiği gösterilmiştir (Gordon, 1991). Yürüme iki bacak ile gerçekleşmek-

tedir. Tek bacağın bu şekilde ritmik hareketlerini açıklayan Graham Brown, (1911) "yarım merkez" (half-center) kavramını geliştirmiştir. Bu şekilde, bir bacağın fleksörü ile diğer bacağın aynı segmentteki ekstensörü -senkronize bir şekilde- aktive olmaktadır (co-activation) (Armstrong, 1988).

Gerek supraspinal gerekse periferik segmental etkiler patern jeneratörün aktivitesini ve bu ritmik boşalım sürecini değiştirebilmektedir. Böylece, koşullara uygun adımlama ve amaca uygun yürüme eylemi gerçekleştirilebilmektedir. Hatta spinalize hayvanlarda tökezleme anında

düzeltilici refleks davranışların korunduğu da gösterilmiştir; ki bu gözlem spinal patern jeneratörün, yürümenin sadece adımlama fazı ile sınırlı kalmayıp düzeltilici reaksiyonlara da sahip olduğunu göstermektedir (Forssberg, 1979).

İnsanın iki ayak üzerinde yürüyor olması, patern jeneratörün supraspinal ve periferik etkiler ile daha yoğun kontrolüne gerek olduğunu düşündürmektedir. Spinal patern jeneratör sadece ritmisite üzerinde etkindir. Yürümeyi sağlayan denge ve postüral adaptasyon ile ilgili se-rebellar ve vestibüler sistemlerden gelen inisiyatifler çok önemlidir. İnsanda, örneğin kedi gibi kuadripedlerde gösterildiği gibi doğrudan kanıtlara dayanmasa da, bebeklerde ritmik adımlama hareketlerinin görülmesi ve anekdotal olarak da olsa paraplejik hastalarda resiprokal bacak hareketlerinin izlenmesi, insanda da spinal patern jeneratör olduğunu düşündürmektedir (Bussell ve ark., 1996). Memelilerin doğumdan yarım saat sonra yürümeye başlaması sentral patern jeneratörünün doğumsal olduğuna işaret etse de, insanda bağımsız yürümenin gelişmesi için çok daha uzun bir zamana gerek görülmesi, insanda yürümenin öğrenme süreci ile oluştuğu ve bir şekilde bir beceri olduğu düşüncesini de desteklemektedir. Postüral kontrolün sefalik-servikal yapılardan aşağıya doğru indiği ve yürümenin matürasyonunun baş kontrolü ve elleri becerili kullanmaya göre neden gecikmiş olduğu ise diğer bir soru olup, sentral sinir sistemindeki matürasyon süreci ile açıklanabilir. Ancak yürümenin öğrenilmiş bir davranış yani beceri mi, yoksa doğuştan bir yetenek mi olduğu sorusu hala yanıtızdır.

3.1. İnsan ve Omurgalılarda İnterlimb Refleks

Deneyssel olarak ön bacak afferentlerinin arka bacak motor nöronları ile ve arka bacak afferentlerinin de ön bacak efferentleri ile doğrudan ve oligosinaptik bir bağlantı içinde olduğu gösterilmiştir (Gernand ve Shimamura, 1961, Shimamura ve Akert, 1963). Bu kısa intraspinal bağlantı sistemi interlimb refleks sistemi olarak adlandırılmıştır. Bu şekilde örneğin sağ ve sol arka ekstremiteler arasındaki resiprokal ko-aktivasyon, aynı zamanda ön ekstremiteler arasında da sağlanmış olmaktadır. Bu özellikle kuadriped hayvanlarda yürüme esnasında ekstremiteler arasında senkronize hareketin sağlanmasında çok önemlidir. Bipod yürüme halindeki insanda da yürüme esnasında kol ve bacaklarda çapraz

ko-aktivasyon (sol bacağın fleksiyonu esnasında sağ kolun fleksiyonunun sağlanması gibi) oluşmaktadır. Bu durum insanda da hayvanlarda gösterilen interlimb refleks ilişkisinin varlığını düşündürmüştür. Gerçekten de Sarıca ve ark (1985, 2008) insanda da koldan lumbosakral omuriliğe doğrudan impuls iletimi olduğunu ve bu ilişkinin oligosinaptik bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Zehr ve Duysens (2004) insanda bu ilişkinin uzak ekstremitelere göre identik ekstremiteler arasında ve kola göre bacaklar arasında daha güçlü olduğunda göstermişlerdir. Ayrıca kol ve bacaklar arasındaki interlimb ilişkisinin bacaklardaki yürüme fazı (salınım ya da basma fazı) ile bağlantılı olduğu da gösterilmiştir (Balter ve Zehr, 2007). Bu gözlemler insanda spinal patern jeneratörün gerek supraspinal gerekse uzak ekstremitelerarası (plurisegmental) ve segmental olarak spinal düzeyde etki altında işlev gördüğünü ortaya koymaktadır.

4. Postür ve Yürümenin Supraspinal Düzeni

Yürüme bandı üzerinde uygun postüral koşullar sağlanarak, kronik spinalize hayvanların adımlama hareketleri gösterdiği bilinmektedir. Ancak, bu koşullar altında hem postural adaptif mekanizmalar işlevsel değildir, hem de adımlama fizyolojik nitelikler göstermemektedir. Bu gözlemler periferik refleks arkı ve sentral (spinal) patern jeneratörün fizyolojik yürümeyi sağlama da yetersiz kaldığını ortaya koymaktadır.

Hinsey ve ark (1930), superior kollikulus-mamillar cisimcikler doğrultusundaki bir kesiden sonra hayvanın oldukça koordine bir şekilde makinevari bir düzenle diagonal adımlama ve bununla birlikte postüral adaptasyon gösterebildiklerini gözlemlemişlerdir. Bu hayvanlar eğer yürüme bandının hızı artırılırsa dörtnal (gallop) koşu da yapabilmektedirler. Bu düzeyin 3 mm daha aşağıdan kesilmesi ise spontan aktivitenin tamamen ortadan kalkmasına neden olmaktadır (Wetzel ve Stuart, 1976). Bu gözlem arka hipotalamik-subtalamik bölgede inisiyatif lokomotor dürtüyü sağlayan bir nöral sistemin varlığına işaret etmektedir. Shik ve arkadaşlarından oluşan çalışma grubunun yaptıkları serial çalışmalarla mamillo-talamik demetin elektriksel uyarımı ile de yürümenin ortaya çıktığı görülmüş ve bu bölge "Subtalamik lokomotor alan-SLA" (Subthalamik locomotor area-SLA) olarak adlandırılmıştır (Armstrong, 1988). Bu alanın birkaç milimetre daha kaudal kesimine uygulanan elektriksel

uyarımlarla yapılan serial çalışmalarda yürüme oluşturulabilmiştir (Jordan ve ark 1979; Steeves ve Jordan 1984). Bu alan da “Mezensefalik lokomotor bölge-MLB” (Mesencephalic locomotor region-MLR) olarak adlandırılmaktadır. Bu alandaki hücrelerin pedinkulopontin nükleus içindeki nöronlarla kolinerjik bağlantılara sahip olması önemlidir. Ayrıca bu alandaki hücrelerin bazal ganglionlar, sensorimotor korteks ve limbik sistem ile yoğun sinaptik ilişki içinde olduğu lif izleme yöntemleri ile gösterilmiştir. Bu hücrelerin efferentleri ise BSRF içinde özellikle nucleus retikülaris magnocellularis ve gigantocellularis’e ulaşmakta ve burada yoğun bir şekilde retikülospinal yollar ile ventral omurilikte ilgili segmentlere ulaşmaktadır (Garcia-Rill ve ark., 1983; Steeves ve Jordan, 1984). Özetle: MLB ve retikülospinal yollardan oluşan nöral ağ, omurilik içindeki adımlama ile ilgili nöral sistemi uyarı ve böylece adımlamayı başlatan tonik inici sistemdir (Şekil 2).

Beyinsapı içinde subtalamik bölgeden medullaya kadar uzanan ve retiküler ağ ile yoğun efferent ilişki içinde olan bu nöral lokomotor ağın yürümedeki katkısı nedir?

Öncelikle, bu sistemin sadece ritm yaratıcı değil aynı zamanda yürümede etkin olan kaslara gereken kuvveti yönlendirdiği düşünülmektedir. Nitekim, bu hücrelerdeki boşalımların yürüme fazları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Beyin sapında ateşlenen nöronlarla bağıntılı olarak kontralateral arka bacak fleksöründe aktivasyon başlamıştır. Diğer bir grup nöron ise ekstensör kasların kontraksiyonu ile senkronizasyon göstermektedir.

İlginç olan adımlama fazının belli basamaklarında senkronize olan bu boşalımların, fazın başlangıcında ortaya çıkması ve nöronal boşalım süresinin adımlama süresi ile bağıntı göstermemesidir. Buradan anlaşılan şudur: input beyin sapından çıkarak yürümenin ilgili fazını başlatmakta fakat süresinin modülasyonunu başka merkez ya da döngülere bırakmaktadır. Her ne kadar MLB ritmisite ile ilişkili gibi görünüyorsa da (çünkü MLB nöronlarında ritmik boşalımlar gözlenmektedir) serebellumun cerrahi olarak çıkarılması ile bu boşalımlar aritmik hale gelmektedir. Bu gözlem, yürümedeki ritmik adımlamanın sadece MLB tarafından sağlanmadığını telkin etmektedir. (Drew ve ark., 1986). Shimamura ve ark. (1982) retikülospinal hücreler ile alfa motor nöronların ateşlenmesi arasındaki süreyi arka bacaklar için 12 msn olarak hesaplamış ve

bu sistemin alfa motor nöronlar ile doğrudan bağlantılı olduğunu göstermişlerdir.

MLB ve retikülospinal ağ sadece spinal patern generatörü uyarmamakta aynı zamanda yürüme esnasında gerekli olan kuvvetin modüle edilmesini de sağlamaktadır. Deneyisel çalışmalarla, adımlama siklusunda değişik retiküler hücrelerdeki boşalımların değişik bacak kaslarıyla zamansal ilişkili (time-locked) olduğu görülmüştür. Bu da yürüme esnasında adımlama modunun retiküler hücreler tarafından belirlendiğini ortaya koymaktadır. Ancak az önce de vurgulandığı gibi, bu aktivite serebellar efferentler tarafından da kontrol edilmektedir. Diğer taraftan sadece serebellumun değil, nucleus ruber ve Deiters çekirdeğinin de adımla ilişkili retiküler hücre boşalımları üzerinde etkin rolü olduğu da gösterilmiştir (Orlovsky, 1972a,b,c). Özellikle Deiters çekirdeğinin arka bacak fleksörlerinin etkinliği esnasında uyarılması fleksör kaslarda aktiviteyi değiştirmekte, ekstensör kasların etkin olduğu sırada yapılan uyarımlar ise etkili olmamaktadır. Deiters çekirdeği uyarımları da adım süresini değiştirmemektedir (Orlovsky, 1972a). Bu da Deiters çekirdeği uyarımlarının adımlama süresini değiştirmemekle birlikte yürüme modu üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Keza, deserebre hayvanlarda Deiters çekirdeğinin uyarımı ile yürüme ritminin tekrar başlatıldığını (“reset” edildiğini) gösteren çalışmalar da vardır (Russell ve Zajag, 1979).

Bu gözlemler açıkça göstermektedir ki MLB-retikülospinal sistem (efferenti retikülospinal yol) ve Deiters çekirdeği kaynaklı inici etkilerin (lateral vestibülospinal yol) adım frekansını değil, adımlama modunu değiştirebildiklerini, adım siklusun frekans ve süresini ise spinal patern jeneratörün düzenlediğini ortaya koymaktadır.

Nucleus ruberdeki nöronların, flexor motor nöronların aktive olmalarından hemen önce ve aktivasyonları devam ettiği sürece boşalım halinde oldukları gösterilmiştir. Bu çekirdekteki hücrelerin elektriksel uyarımı fleksör kaslarda lokomotor EMG boşalımlarını artırmaktadır. Bu çekirdekteki nöronların etkinliği de adımlamanın salınım fazında süregitmektedir.

5. Hemisferik Yapıların Postür ve Yürüme Üzerine Etkileri

Bu konudaki bilgiler sınırlı olmakla birlikte, deserebre hayvanlarda kortikospinal piramis düzeyinde elektriksel uyarımları ile adımlama rit-

1. Giriş

Esansiyel tremor (ET) en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir. ET teriminin nörologlar arasında yaygın kullanışı 20. yüzyılın ikinci yarısında olmuştur (Louis, 2000). ET ile ilgili kayıtlar araştırıldığında bu terimin ilk defa 1874 yılında bir İtalyan nörolog Pietro Buressi tarafından “*tremore semplice essenziale*” şeklinde kullanıldığı görülmüştür. Beş yıl sonra Edoardo Maragliano, Buressi’nin yayınından habersiz bir şekilde gördüğü hastaları “*tremore essenziale congenito*” olarak tanımlamıştır. Anton Nagy geniş bir tremor ailesini incelemiş “*essentieller Tremor*” terimini önermiş, Raymond ise hastalığı “*tremblent essential hereditaire*” olarak isimlendirmiştir (Louis ve ark., 2008). Sonraki yıllarda ise sporadik olgular için esansiyel tremor ve ailesel olanlar için herediter ya da ailesel esansiyel tremor olarak günümüze kadar kullanılmaya devam etmiştir.

Nozolojik olarak tanımladığı yıllardan bu yana çok zaman geçmiş olmasına rağmen aslında ET son on yılda tekrar ilgi odağı olmuştur. Bunun önemli nedenleri arasında epidemiyolojik verilerin artık belirginleşmesi, Parkinson Hastalığı ile olan ilişkisi ve son olarak da bir nörodegeneratif hastalık olabileceğine ilişkin kanıtların tartışmaya açılmış olmasıdır.

ET geleneksel olarak kolun kinetik tremoru ile seyreden mono-semptomatik bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. Ancak biriken kanıtların zorlaması ile artık ET’nin etyolojik, patolojik ve klinik olarak heterojen bir antite olduğu anlayışı yaygınlaşmaktadır.

Uzun yıllar selim bir hastalık olarak tanımlanmış olsa da iyi bilinmektedir ki hastaların önemlice bir kısmı tremorun neden olduğu özür-lülük nedeniyle erken emekli olabilmekte ya da

sosyal çekilme gösterebilmekte ya da cerrahi tedavi gerektirecek kadar şiddetli tremora sahip olabilmektedirler.

ET nozolojisinin değişime ihticayı olduğu açıktır. Bu bölümde ET’nin temel özellikleri yanı sıra bu eski hastalığın değişen yüzü üzerinde durulacaktır.

2. Epidemiyoloji

2.1. Prevalans

Yayınlanmış tüm prevalans çalışmalarına bakıldığında tahmini kaba rakamlar %0.008 ile %22 arasındaki bir aralıkta büyük farklılık göstermektedir (Louis ve Ottman, 1998a). Ancak ET’yi iyi tanımlayan ve sadece benzer yöntemi kullanan toplum-tabanlı çalışmalar dikkate alındığında tahminler %0.4 ile %4 arasına daraltılabilmektedir (Rautokorpi ve ark. 1978; Louis ve ark. 1998; Benito-Leon ve ark. 2003; Dogu ve ark., 2003). Epidemiyolojik çalışmalarda genellikle hedef toplum bir sorgulamadan geçirilir ve ET olasılığı olan hastalar tekrar değerlendirmeye alınarak tanı doğrulaması yapılır. Bu yöntemin tüm prevalan olguları belirlemede yetersiz kaldığı bilinmektedir. Mersin’de yapılmış çalışma, bugüne kadar uygulanmamış bir metodla, çalışmaya dahil edilen toplumun tamamının nörolojik muayene ile taranması ile gerçekleştirilmiş ve 40 yaş üstü bireylerde ET prevalansını yüksek bir güvenlik aralığı ile %4 olarak hesaplamıştır (Dogu ve ark., 2003). Yine ülkemizde Şile, İstanbul’da yapılan bir çalışmada 18 yaş üstü bireylerde prevalans %3.09 olarak belirlenmiştir (Sur ve ark., 2009). Birbirine yakın bu iki rakam arasındaki fark çalışma yöntemi farklılığı ve/veya bölgesel farklılık ile açıklanabilir. Yeni veriler bazı coğrafi bölgelerde ve etnik gruplarda

Tablo 1 • Mersin Çalışmasında Yaşa Göre Kaba ET Prevalansı (Doğu ve ark, 2003)

Yaş Aralığı	ET'li Hasta Oranı (%)
40-49	28/1,008 (2.8)
50-59	22/623 (3.5)
60-69	24/407 (5.9)
70-79	11/169 (6.5)
>80	4/46 (8.7)
TOPLAM	89/2253 (4.0)*

*%95 CI = %3.2-4.8

ET prevalansının oldukça düşük olduğunu göstermiştir. İsrail'de yaşayan araplarda prevalans %0.47 (Inzelberg R ve ark., 2006) ve Tanzanya'da %0.041 (Dotchin ve Walker, 2008) olarak hesaplanmıştır. Bu iki veri genetik ve muhtemelen çevresel risk faktörlerinin olası rolünü düşündürmektedir. Tüm prevalans çalışmalarının işaret ettiği ortak nokta ise prevalansın yaşla birlikte belirgin artış gösterdiğidir (Tablo 1).

Tüm bu prevalans verileri değerlendirildiğinde ET sıklığının aynı ülke içinde dahi bölgesel farklılıklar gösterebilse de erişkin toplumda %3-4 arasında olduğu, yaşla birlikte bu sıklığın belirgin derecede arttığı söylenebilir. Çoğu çalışmanın gösterdiği ilginç bir bulgu ET hastalarının %90 kadarının (Mersin çalışmasında %91) tremorları nedeniyle hekime başvurmamış olduklarıdır. Klinik gözlemlerle uyumlu bir şekilde, ellerden sonra en sık tremor yerleşim yeri baş olmakta ve baş tremoru kadınlarda erkeklerle göre daha fazla oranda görülmektedir (Mersin çalışmasında %23.8'e %12.8) (Louis ve ark., 2003; Doğu ve ark., 2005).

2.2. İnsidans

ET insidansı ile ilgili çalışmaların sayısı azdır. İki çalışma dikkat çekicidir. İlki Rochester, Minnesota'da Mayo kliniğinin hasta kayıt sistemi kullanılarak yapılan retrospektif çalışmanın verisidir. Bu çalışmada insidans 100,000'de 23.7 olarak hesaplanmıştır (Rajput ve ark., 1984). İspanya'da yapılan yakın tarihli prospektif bir çalışmada 65 yaş ve üstü ortalama 3.3 yıl izlenen 5278 bireyin dahil edildiği çalışma yıllık insidansın 100 000 kişi-yıl için 616 olduğunu belirlemiştir (Benito-Leon ve ark., 2005). İki çalışma karşılaştırıldığında metodolojik farklılık sonuçların farklılığını açıklamaktadır; ilk çalışma muhtemelen hastaları belirlemede yetersiz kal-

mıştır. Hem prevalans hem insidans çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde ET'nin sanılandan daha sık olduğu, hastaların büyük çoğunluğunun tanı almadan hayatlarını sürdürdüğü görülmektedir.

3. Esansiyel Tremor'un Genetiği

ET'de ailesel özellik yaygındır ve değişik çalışmalarda %17-%100 arasında bulunmuştur (Busenbark ve ark., 1996; Louis ve Ottman 1996; Doğu ve ark., 2005; Deng ve ark. 2007). Genel olarak hastaların üçte ikisinde aile öyküsü bulunduğu kabul edilir. Farklı serilerde aile öyküsü oranlarının farklı olması yine metodolojik farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Ailede tremor öyküsü bulunması diğer bireyler için ET riskini 5 kat artırmaktadır (Louis ve ark., 2003). Bugüne kadar kapsamlı soyağacı çalışması yapılan ailelerde otozomal dominant kalıtım paterni olduğu ve penetransın 65 yaşında %100 olduğu gösterilmiştir (Bain ve ark., 1994).

ET'ye neden olan genler halen çalışılmaktadır. Böylesine sık görülen bir hastalığın genetik etyolojisinin belirlenememiş olması dikkat çekicidir. ET için tanımlanmış bir gen olmasa da bilinen 3 lokusa bağıntı gösterilmiştir. Bu lokuslar FET veya ETM olarak bilinmekte; 1,2,3 olarak isimlendirilmektedir. FET1 ya da ETM1 olarak bilinen ilk lokus İzlandalı ET ailelerinde genom taraması sonucu kromozom 3q13 üzerinde belirlenmiştir (Gulcher ve ark., 1997). ETM2 lokusu ise geniş bir Çek-Amerikan ailede kromozom 2p24.3-p24.2 üzerine bağıntılanmıştır (Higgins ve ark., 2004). Bu lokus daha sonra 192 kilobazlık bir aralığa daraltılabilmektedir (Higgins ve ark., 2004). Bunu izleyen heyecan verici gelişme ise HS1-BP3 geninde saptanmış bir miss-sense mutasyonun (828C→G) belirlenmiş olmasıdır (Higgins ve ark., 2005). Ancak daha sonra yapılmış bir başka çalışma bu mutasyonun patojenik olmayabileceği ve sadece bir varyasyon olabileceğini düşündürmüştür (Deng ve ark., 2005). Kromozom 3q13.3 üzerine lokalize dopamin 3 reseptör geni (DRD3) kodlayıcı bölge varyantlarının ET ile ilişkili olabildiği bazı ailelerde ve bir olgu kontrol çalışmasında gösterilmiştir (Lucotte ve ark., 2006). Kuzey Amerikalı ailesel ET olgularında yapılan bir çalışmada ise üçüncü bir lokus olarak kromozom 6p23 üzerine bağıntı gösterilmiştir (Shatunov ve ark., 2006). ET için bir diğer lokus daha sonra alfa-sinüklein triplikasyonu saptanan geniş bir otozomal dominant parkinsonizm ailesinde gösterilmiştir (Farrer ve

ark.,1999). Ancak daha sonra bu ailede alfa-sin nüklein lokus triplikasyonunun postüral tremorla segregasyon göstermediği saptanmış, (Singleton ve ark., 2003), böylece postüral tremorla ilk gösterilen bağlantının rastlantısal olduğu düşünülmüştür. Genetiği çalışılan ailelerin tamamı bilinen lokuslara haritalanmadığından ailesel ET'nin belirgin bir genetik heterojenite gösterdiği düşünülmektedir.

Genel olarak ET genetiği için otozomal dominant Mendelyan model düşünülmüşse de başka geçiş paternleri olabileceği de akılda bulundurulmalıdır (Ma ve ark., 2006). Daha katı tanı kriterleri uygulanarak fenotipi iyi tanımlanmış olguların dahil edildiği çalışmalarla yapılacak tüm genom taramaları ve olgu-kontrol çalışmaları olası gen veya genetik risk faktörlerini belirleyebilir. Bu konuda geniş ölçekli bir çalışma yürütülmektedir (Desuchl G, kişisel iletişim). İkiz çalışmaları monozigotiklerde konkordansın %60 olduğunu göstermiş ve sadece genetik değil çevresel faktörlerin de etyolojide rolü olabileceği fikrini desteklemiştir (Tanner ve ark., 2001). Danimarka ikiz çalışması ise farklı bir sonuçla konkordansı monozigotlar için %93, dizigotlar için ise %29 olarak bulmuştur (Lorenz ve ark., 2004).

4. Esansiyel Tremor'da Genetik Dışı Risk Faktörleri ve Etiyoloji

Diğer bir çok nörodejeneratif hastalıkta olduğu gibi yaş en önemli risk faktörü olarak görünmektedir. ET sıklığının etnisiteye bağlı farklılık gösterdiği bilinmektedir. Örneğin Afrika kökenli Amerikalılarda daha sık (Louis ve ark., 1995) oysa İsrail'de kırsal yörede yaşayan araplarda oldukça düşük prevalansa sahiptir (Inzelberg ve ark., 2006). Bu veriler hastalığın gerçekten belli etnik gruplarda (siyahlar) daha sık veya belli gruplarda (araplar) daha az görülebileceğini bunun da olası genetik temelleri olabileceğini akla getirmektedir. Ancak olası bir diğer açıklama bu etnik grupların yaşadıkları çevre ve buna bağlı olarak maruz kaldıkları çevresel etmenlerin farklılığı da olabilir. Bu görüşe destek olarak Afrika'da ET prevalansının düşük olması buna karşın Amerika'da yaşayan Afrika kökenlilerde daha yüksek olması örnek gösterilebilir (Dotchin ve Walker, 2008; Louis ve ark., 1995). Belki de kentleşme ve sanayileşme ile daha düşük sıklık gösteren toplumlarda hastalık sıklığı değişebilmektedir.

Çevresel risk faktörlerinin ET'deki etyolojik rolüne ilişkin çalışmalar henüz başlangıç evresindedir. Betakarbolin alkaloidleri (örneğin harman) güçlü tremor oluşturunca etkiye sahiptir ve insan diyetinde özellikle hayvansal proteinlerde (et) bulunur (Louis ve ark., 2002, Louis ve ark., 2005a). Etlerin yüksek ısıda uzun süreli pişirilmesi ile miktarları artış gösterir. Bu maddeler birikme özelliğine sahiptir ve deneysel modellerde tremor oluşturmak için kullanılmaktadır. ET hastalarında harman düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek bulunduğu gösterilmiş ve bunun nedeninin metabolik bir defekt olabileceği ileri sürülmüştür (Louis ve ark., 2002; Louis ve ark., 2005a).

Bir diğer çevresel faktör ise kurşundur. Kurşun serebellar hasara ve tremora neden olabilen bir nörotoksindir. İki bağımsız çalışma ile ET hastalarında kontrollere göre kan kurşun düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Louis ve ark., 2003; Doğu ve ark., 2007). Olası açıklaması kurşunu metabolize eden enzimatik sistemlerin ET hastalarındaki farklılığıdır (Louis ve ark., 2005b). Bu iki iyi çalışılmış çevresel risk faktörünün ET etolojisindeki olası rolü için başka çalışmalarla onaylanmalarına gereksinim vardır.

5. Esansiyel Tremor'un Fizyopatolojisi

ET fizyopatolojisinin anlaşılmasında çığır açıcı gelişme son yıllarda belirlenmiş yeni patolojik bulgular sayesinde olmuştur. ET ile ilgili patolojik çalışmaların tarihi yeni değildir ve yayınlanmış 25 civarındaki postmortem beyin incelemesinde ET ile ilişkili bir patolojiye rastlanmamıştır (Louis ve ark., 2007). Bu nedenle bir kaç izole olguda belirtilmiş diffüz Purkinje hücre kaybı dışında patolojik korelatının olmadığı düşünülmüştür (Rajput ve ark., 1991; Rajput ve ark., 2004). 2003 yılında Columbia Üniversitesinde kurulan ET beyin bankası prospektif olarak ET'li hasta beyinlerini toplamaya başlamış ve kontrol beyinleri ile birlikte detaylı olarak incelemeye başlamıştır (Louis ve ark., 2005c). Bu merkezin ilk raporunda 10 ET hastası ve kontrol beyin incelenmesinde 4 hastada lokus seruleusa sınırlı Lewy cisimciği patolojisi saptanmış 6 hastada ise serebellar dejeneratif değişiklikler gösterilmiştir (Louis ve ark., 2006). Lewy cisimciklerinin bölgesel dağılımına bakıldığında bunların çoğunlukla lokus seruleusta ve nadir olarak substansiya nigra ve dorsal vagal nükleusta

olduğu görülmüştür. Bu Lewy cisimciği dağılım paterni Parkinson Hastalığı'nda görülenden farklıdır. Bu patern ayrıca normal yaşlı kontrollerde de görülmemiştir. Serebellar dejeneratif değişiklikler gösteren ET hastalarında serebellumda çok sayıda Bergmann glial hücreleri ve torpedolar saptanmıştır (Louis ve ark., 2006b). Torpedolar kontrol beyinlerine göre ET hastalarında 10 kat daha fazla sayıdadır. Bergmann astrositleri bir hasara yanıt olarak beliren nonspesifik bir patolojidir (Louis ve ark., 2006b). Torpedo Purkinje hücresi aksonunun proksimal segmentinin füziform şişliğidir ve dezoryente nörofilamentlerin masif birikiminden oluşur. Torpedolar dejenere olan ve muhtemelen rejenere olan Purkinje hücrelerinde oluşur ve serebellar yıkımla giden diğer hastalıklarda da tanımlanmıştır (Louis ve ark., 2006a). Ayrıca bazı olgularda dentat nükleusta belirgin hücre kaybı, nöronal atrofi, mikrogliyal kümelenmeler ve beyaz madde solukluk görülmüştür. Bir başka patolojik çalışmada ise öncekileri destekler şekilde belirgin serebellar değişiklikler gözlenmiş ve az sayıda hastada ise beyinsapı Lewy cisimciği gösterilmiştir (Shill ve ark., 2008). Louis ve ark.larının 33 hastalık daha geniş bir serisinde olguların dörtte birinin beyinsapı Lewy cisimciğine sahip olduğu ve dörtte üçünde ise serebellar dejeneratif değişikliklerin varlığı gösterilmiştir. Ayrıca Lewy cisimciği patolojisi olan hastaların olmayanlara kıyasla daha yaşlı olduğu; Lewy cisimciği olmayanların daha erken yaşta başlama ve daha fazla yürüme sorunu ve aile öyküsüne sahip olma eğiliminde olduğu kaydedilmiştir (Louis ve ark., 2007a). Aslında klinik ve görüntüleme çalışmaları da serebellar tutulumu işaret etmektedir. Manyetik rezonans spektroskopik çalışmalar serebellar N-asetil-aspartat:kreatin oranında azalma göstermiştir ki bu serebellumda hücre kaybının göstergesi olarak kabul edilmektedir (Pagan ve ark., 2003).

ET hastalarının bir kısmının (%20-40) beyin sapı Lewy cisimciği patolojisi göstermesi diğer Lewy cisimciği hastalıklarıyla olası ilişkisine dair yeni açılımlar sağlamıştır. Bilindiği gibi bir grup ET hastası zamanla Parkinsonizm ya da Parkinson Hastalığı geliştirmektedir (Chadhuri ve ark., 2005; Shaded ve Jankovic, 2007; Minen ve Louis, 2008). Bu hastaların beyin sapı Lewy cisimciği patolojisi barındıran hastalar olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Eğer bu bağlantı kanıtlanırsa ET'nin nörodejeneratif bir hastalık olduğu yolundaki artan görüş, ET+PH olarak

bilinen tablonun anlaşılmasına da olanak sağlayacaktır. Hangi hastaların PH'ye dönüşebileceğinin öngörülebilmesine olanak sağlayacak klinik-patolojik korelasyon çalışmaları olası nöroprotektif tedaviler için aday hastaları belirleyecektir.

Lokus seruleusa sınırlı Lewy cisimciği patolojisinin ET kinetik tremoruna hangi mekanizma ile neden olduğu henüz bilinmemektedir. Lokus seruleus MSS'de norepinefrinin ana kaynağıdır. Lokus seruleusdan çıkan aksonlar serebelluma projekte olur ve Purkinje hücreleri ile sinaps yaparlar (Moises ve Woodward, 1980; Moises ve ark., 1981; Hoffer ve ark., 1973). Dolayısıyla bir lokus seruleus lezyonu lokus seruleustan kalan stimulator çıktının aksamasına ve dolayısıyla Purkinje hücrelerinden GABA aracılı inhibitör çıktının azalmasına neden olabilir. Aslında halen ET tedavisinde kullanılan ilaçlar MSS'deki GABAerjik tonusu restore etmeye yardımcı olur. Buradan yola çıkarak GABA alfa-1 alt ünitesi nakavt edilmiş sıçanlar ET'un hayvan modeli olarak önerilmiştir (Kralic ve ark., 2005).

6. Esansiyel Tremor'un Muayenesi

Muayene görüşme esnasında tremorun gözlenmesi ile başlar (Tablo 2, Şekil 1). Hastaların çoğu muayenenin ilk başlarında stres nedeniyle daha semptomatiktir, bu nedenle ilk gözlemler önem taşıyabilir. Tremor muayenesinde mutlaka hasta tümüyle desteklenmiş halde otururken, uzanmışken ve yürürken gözlenmeli, tremorun amplitüdü ve hızı da saptanmalıdır. İlk gözlemlerin ardından postüral tremor muayenesi ile başlanabilir. Postüral tremor her iki kol



Şekil 1 • Bir ET hastasının spirogram çizim örneği (sağ el ve sol el).

Tablo 2 • Tremor Muayenesi

İstirahat Tremoru	Oturmuş veya uzanırken, tüm kas grupları yerçekimine karşı desteklenmiş halde gözlenir. Gözler kapalı, dikkat dağıtıcı manevralar (haftanın günlerini veya ayları geriye doğru saymak) Yürürken veya ayakta dururken gözlem
Postüral Tremor	Kollar öne doğru uzatılmış halde Kollar abduksiyonda, disekten fleksiyonda iken parmaklar çene hizasında birbirine yaklaştırılmış halde Tremor bir postür alınınca hemen mi ortaya çıkıyor yoksa bir gecikme sonrası mı beliriyor? (ET’de 0-1 saniye içinde tremor ortaya çıkar, Parkinson Hastalığı’nda ise istirahat tremorunun yeniden belirmesi şeklindeki “re-emergent tremor” 5-8 saniyelik bir gecikme sonrası ortaya çıkar.
Kinetik Tremor (istemli hareketlerin değerlendirilmesi)	Bardaktan bardağa su aktarma Bardaktan su içme Bardaktan kaşıkla su içme El yazısı ve spirogram çizimi Parmak-burun manevrası

öne doğru uzatılmış halde, omuzlar abduksiyonda, dirsekler fleksiyonda ve indeks parmakları yüz hizasında karşı karşıya getirilmiş halde tutulurken muayene edilir. Bu postürler dışında hastanın tremorunu ortaya çıkaran bir postür varsa ayrıca değerlendirilmelidir. Kinetik tremor muayenesi tremor şiddeti bilgisi dışında tremorun kişinin günlük hayatına etkilerinin anlaşılmasına da olanak sağlar. Sıklıkla kullanılan yöntem yarısına kadar su doldurulmuş bir bardak suyun hastanın diğer elindeki boş bardağa aktarılması ve bu işlemin üst üste tekrarlanması şeklindedir. Dikkat edilmesi gereken suyu aktarma mesafesinin diğer bardaktan 15-20 cm daha yüksekte olması gerekliliğidir. Bu işlemin ardından muayene her iki elle sırayla bardaktan su içme şeklinde sürdürülür. Benzer şekilde kaşıkla bardaktan su içme de eklenebilir. Tremor muayenesinin olmazsa olmazı parmak-burun veya parmak-çene manevrasıdır. Bunun yanında muayene eden kendi parmağını hastanın göz hizasında tutarak parmak-parmak manevrası şeklinde de muayene yapılabilir. Son olarak hastanın el yazısı, 30 cm uzunluğunda düz çizgi çizmesi ve spiral çizmesi her iki el için ayrı ayrı değerlendirilir.

ET hastalarının bir bölümü istirahat tremoru gösterebilir bu nedenle kollar istirahat halindeyken ve hasta yürürken hastanın gözlenmesi yerinde olacaktır. İstirahat tremorlarının çoğu ekstremiteler postürünün değişmesi ile ortadan kay-

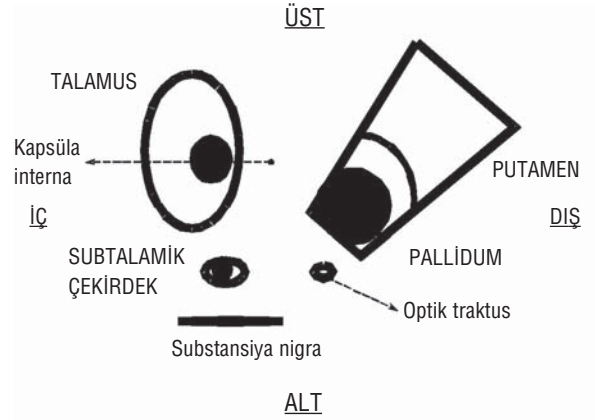
bolur ve tekrar ortaya çıkar. “Re-emergent tremor” olarak adlandırılan ve istirahat tremorunun ekstremitelerin aldığı yeni bir postürle biraz gecikmeli olarak tekrar belirdiği tremorda ortaya çıkış süresi 5-8 saniye kadardır. ET’de ise yeni postürde tremorun tekrar ortaya çıkışı arasında bir gecikme sözkonusu değildir. Bu özellik bazı hastalarda postüral tremorun ayırıcı tanısında yararlı bir ipucudur. İstirahat tremoru karşı ekstremitelere tekrarlayıcı hareketlerin yapılması, yürüme ve bir mental işlevle (ayları geriye doğru saymak) aktive edilebilir.

Baş tremoru için en önemli ayrıntı tremorun yönü olup olmadığının belirlenmesidir (Deuschl, 2003). Hasta dik oturur şekilde baş nötral pozisyonda iken dikkatle izlenir. Tremor genellikle onaylama (evet-evet) şeklinde yukarı-aşağı vertikal ya da reddetme (hayır-hayır) şeklinde sola-sağa horizontal salınımlar şeklinde gözlenir. Daha nadiren bu ikisinin karışımı şeklinde olabilir. Hastanın başını yavaşça öne, arkaya, sağa ve sola çevirmesi istenerek tremorun yönü olup olmadığı belirlenebilir. Baş tremoru sıklıkla distonik tremorla karışabileceğinden tremorun yönü ve ritmisitesine özellikle dikkat edilmelidir. Esansiyel baş tremoru intermittan olabilir ancak her zaman ritmiktir ve yönü olmaz yani tremor belli bir baş pozisyonu ile ortaya çıkmaz/şiddetlenmez veya ortadan kaybolmaz. Ayrıca distonik tremorların ritmik özelliği belirgin değildir. Baş tremoru bir postüral tremordur ve intansi-

1. Giriş

Parkinson Hastalığı'nın (PH) erken yıllarında yoğun olarak kullanıldıktan sonra Levodopa tedavisinin ortaya çıkması ile gözden düşen cerrahi tedavi, özellikle derin beyin stimülasyonu'nun geliştirilmesiyle tekrar popülerite kazanmış ve giderek daha sağlam bir şekilde tedavi seçenekleri içindeki yerini almıştır. Parkinson Hastalığı tedavisi için kullanılan cerrahi hedefler subtalamik çekirdek, globus pallidumun internal parçası ve talamusun ventralis intermedius çekirdeğidir (Şekil 1). Parkinson Hastalığı'nda sıralanan çekirdeklerde aktivite artışı söz konusudur, bu nedenle amaç söz edilen üç çekirdekte nöronal aktiviteyi azaltmaktır. Çekirdeklerin aktivitelerinin azaltılması iki şekilde yapılır: 1- Çekirdek radyofrekans lezyonu uygulanarak yakılır (destrüktif cerrahi), 2- Çekirdeğe kalıcı bir elektrod yerleştirilerek yüksek frekanslı elektrikle inhibe edilir (derin beyin stimülasyonu). Tanımlanan hedeflere uygulanan destrüktif girişimler *pallidotomi*, *talamotomi* ve *subtalamotomi* olarak adlandırılır. Stimülasyon uygulandığında ise ameliyatlara adları *pallidal stimülasyon*, *talamik stimülasyon*, *pedinkülopontin stimülasyon* ve *subtalamik stimülasyon* olur.

Parkinson hastalığı'nın cerrahi tedavisi ile ilgili akılda tutulması gereken en önemli iki özellik vardır: 1) Cerrahi tedavi yapacak hiçbir şey kalmamış, yatalaklık aşamasındaki PH'da son çare olarak uygulanacak bir yöntem değildir. Hastalık seyrinde uygun aşamada uygun hastalar için etkindir. Yazının devamında hasta seçimi ile ilgili ayrıntı verilecektir. 2) Parkinson Hastalığı cerrahisi bir nöroşirurjiyen ya da bir nöroloğun tek başına yönetebileceği bir süreç değildir. Hastanın en iyi yararı elde edebilmesi için endikasyon, ameliyat öncesi ölçüm ve değerlendirme,



Şekil 1 • Parkinson Hastalığı'nın tedavisinde cerrahi hedefler.

dirmeler, ameliyat ve ameliyat sonrası dönemde nörolog ve nöroşirurjiyenin etkin ve sürekli işbirliği gereklidir. Ekipte nöropsikolog, uzman fizyoterapist ve uzman hemşirenin bulunması işlerin etkinlik ve kolaylığını önemli ölçüde artırır.

Bu yazıda önce 2001-2009 arası literatür, kanıta dayalı tıp yaklaşımı ile değerlendirilecek, daha sonra başlangıçtan 2001'e kadar yapılan benzer bir literatür çalışmamız ile karşılaştırılacak ve ülkemiz koşullarına uygun öneriler verilecektir.

2. Parkinson Hastalığı Cerrahi Tedavisinde Dünyadaki Deneyim: 2001-2009

Bu amaçla, 2001-2009 yılları arasında PH'nın cerrahi tedavisi ile ilgili makalelerin derlemesi yapılmış, toplam 2325 yazı değerlendirilmeye alınmıştır. (thalamotomy: 125, pallidotomy: 191, thalamic stimulation: 237, subthalamic stimulation: 906, pallidal stimulation: 184, gamma knife: 42, gamma thalamotomy: 20, transplan-

tation: 606, PPN DBS: 14). 2001 yılından önceki yayınlar, insanlar üzerinde yapılmayan çalışmalar ve İngilizce olmayan yayınlar ile gözden geçirme ve meta-analiz yazıları değerlendirmeye alınmamıştır. Talamik stimulasyon, pallidal stimulasyon, pallidotomi ve subtalamik stimulasyon ile ilgili yapılmış olan çalışma verilerini değerlendirirken, en az yirmi hasta ve en az dört hafta takip süresi kriterleri konmuştur. Bu kriterlerin dışındaki yayınlar değerlendirmeye alınmamıştır. Gama bıçağı, transplantasyon ve pedinkülopontin çekirdek stimulasyonu ile ilgili yayınlarda ise çalışma ve bu çalışmalarda değerlendirilen hasta sayısı azlığı göz önüne alınarak hasta sayısı kriteri konmamıştır. Bir cerrahi yöntemin semptomatik etkinliğinin değerlendirildiği veriler ve hasta sayıları hesaplanırken; yan etki araştırılmasına yönelik olarak tasarlanmış, ancak cerrahi etkinlik derecesinin de ortaya konduğu çalışmalar ile iki farklı yöntemin etkinlik karşılaştırılmasında elde edilen veriler de değerlendirmeye dahil edilmiştir.

2.1. Talamik Stimulasyon

Yapılan çalışmalarda talamik derin beyin stimulasyonun (DBS) tremor üzerine etkili olduğu görülmektedir. Değerlendirilen altı çalışmada 1-7 yıl arası takip edilen toplam 194 hastada talamik stimulasyonun tremoru %85-100 oranında azalttığı gösterilmiştir (kanıt düzeyi B). Talamik derin beyin stimulasyonunun ipsilateral tremora etkili olmadığını gösteren veriler olsa da (Ondo, 2001a), kontrateral tarafa oranla daha az olmakla birlikte hafif, fakat anlamlı düzelme bildiren bir çalışma da mevcuttur (Vitek, 2003). Parkinson hastalarında bilateral stimulasyon, unilaterale oranla daha etkin görünmekle beraber fonksiyonel disabildite değişikliği yaratmamıştır (Ondo, 2001b). Beş yıla kadar yapılan takiplerde, tremor etkinliğinde talamik stimulasyonun talamotomiye göre daha tercih edilebilir, ve cerrahi sonrası nörolojik komplikasyon oranının talamotomiye göre daha az olduğu tespit edilmiştir (Schoorman, 2008). Talamik stimulasyon sonrası akinezi ve rijidite gibi semptomlarda erken dönemde hafif bir iyilik sağlanmış gibi görünse de (Hariz ve ark., 2008), altı yıla varan takiplerde etkisiz olduğu ortaya konmuştur (Putzkea, 2003; Pahwa ve ark., 2006; Hariz ve ark., 2008). Talamik DBS'nin kontrateral akineziye etkili olduğunu bildiren sadece bir çalışma vardır (Rehncrona, 2003).

Cerrahiye bağlı hemoraji, elektrod kırılması, enfeksiyon (%27) gibi yan etkiler (Krauss, 2001;

Alois, 2001; Kondziolka, 2002; Pahwa ve ark., 2006) haricinde; parestezi (%45), dizatri (%17-75), kognitif fonksiyonlarda bozulma, denge ve yürüyüş bozuklukları (%23,4 -56) gibi yan etkiler de bildirilmiştir (Alois, 2001; Krauss, 2001; Ondo 2001b; Putzkea, 2003; Pahwa ve ark., 2006; Hariz ve ark., 2008) Bu etkiler bilateral uygulanan cerrahide daha sık bulunmuştur (Krauss, 2001).

2.2. Pallidotomi

Değerlendirilen beş çalışmada Parkinsonlu 240 hasta 3 ay-4 yıl arası takip edilmiş ve Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (BPHDÖ) skorlarında %22,2-63 oranında iyileşme sağlanmıştır. Pallidotomi ile bradikinezi, rijidite, tremor semptomlarında iyileşme ile birlikte günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesinde bir yıla kadar düzelme tespit edilmiştir (De Bie, 2001). Altmış yaşından genç, tremorun ön planda olduğu, L-dopa yanıtı olan hastalar pallidotomiden daha çok fayda görürken, ileri yaş, tremor yokluğu ve L-dopa yanıtı olmaması pallidotomiden görülen faydayı azaltmaktadır (Van Horn, 2001). Unilateral ve bilateral pallidotomi'nin 115 hasta üzerinde karşılaştırıldığı bir çalışmada unilateral pallidotomi'nin kapalı dönemlerde %27 ve diskinezilerde %40'lık bir azalma gösterdiği ve diskineziye bağlı disabilditeyi %73 oranında azalttığı, bilateral pallidotomi'nin ise kapalı dönemleri %31, diskinezileri %63 oranında ve ve diskineziye bağlı disabilditeyi de %93 oranında azalttığı bildirilmiştir (Parkin ve ark., 2002). Aynı çalışmada, bazı hastalarda diskinezilerin tamamen kaybolduğu belirtilmiştir. Pallidotomi'nin kontrateral diskinezi üzerine olan belirlen düzeltici etkisi başka çalışmalarla da ortaya konmuştur. Bir çalışmada diskinezide %80'lere varan düzelme sağlanmış, yine bazı hastalarda diskinezi ortadan kalkmıştır (Valledeoriola, 2002). Pallidotomi'nin ipsilateral diskineziye olan etkisi konusunda ise farklı görüşler vardır. Bir yayında ipsilateral diskinezi üzerinde %36'lık bir düzelme kaydedilmiş (Vitek, 2003), başka bir çalışmada hafif etkili ya da etkisiz bulunmuştur (Van Horn, 2001).

Pallidotomi sonrası cerrahi işleme bağlı komplikasyonlar ve kilo alma yanında en sık görülen nörolojik yan etkiler; sözel akıcılıkta bozulma, depresyon, apati, yutma ve yürüme problemleridir (De Bie, 2001; Merello, 2001; Parkin ve ark., 2002; Tröster, 2002; Carr, 2003; Higuruchi, 2003). Posteroventral pallidotomi geçir-

miş 796 hasta üzerinde yapılmış yedi yılı kapsayan bir retrospektif çalışmada, hastaların %2,7'sinde intrakraniyal hemoraji ve %0,8 'inde motor defisit, %2,1'inde vizüel problemler, %2,6'sında konuşma bozuklukları, %6,2'sinde de postoperatif konfüzyon tespit edilmiştir (Higuchi, 2003) bu yan etkilerin gelişme olasılığı, pallidotominin bilateral uygulandığı hastalarda artmıştır (Merello, 2001). Sözel akıcılıkta bozulmanın ise sol tarafa uygulanan cerrahi ile daha ilişkili olduğu görülmektedir (De Bie, 2001; Carr, 2003).

2.3. Subtalamik Stimulasyon

Parkinson hastalığı'nda subtalamik çekirdeklerin beyin stimulasyonunun (STN DBS) etkinliği toplam elli-iki çalışmada değerlendirilen 2310 hasta üzerinde kanıtlanmıştır (sınıf A kanıt). Subtalamik çekirdeğe uygulanan derin beyin stimulasyonu 1-5 yıllık dönemde BPHDÖ motor skorlarında %28-60'lık bir iyileşme sağlamaktadır (Volkmann ve ark., 2001; Østergaard, 2002, 2006; Romito, 2002; Vingerhoets, 2002; Daniele ve ark., 2003; Herzog ve ark., 2003; Romito, 2003; Pahwa, 2003; Tröster, 2003; Esselink ve ark., 2004, 2006; Ford ve ark., 2004; Jaggi, 2004; Schüpbach ve ark., 2005; Visser-Vandewalle, 2005; Anderson, 2005; Houeto ve ark., 2006; Fraix ve ark., 2006; Erola, 2006; Gan ve ark., 2007; Piboolnurak ve ark., 2007; Slowinski, 2007). Tremor, bradikinezi ve rijidite üzerine olan anlamlı olumlu etkilerinin sebebi "off" dönemlerini %35-83 oranında azaltmasıdır (Østergaard, 2002; Vesper, 2002; Liang ve ark., 2006). Cerrahi sonrası; 1-4 yıllık dönemde dopaminerjik ilaç alımında %21-79'luk bir azalma sağlanmış, bazı hastalarda dopaminerjik tedavi bırakılmıştır (Vingerhoets, 2002; Ford ve ark., 2004; Pahwa, 2004; Liang ve ark., 2006; Erola, 2006; Gan ve ark., 2007; Piboolnurak ve ark., 2007; Slowinski, 2007). Stimulasyon sonrası diskinezi ve motor fluktuasyonlarda %90'lara varan iyileşme gözlenmiştir (Østergaard, 2002; Vingerhoets, 2002; Ford ve ark., 2004; Portman, 2006; Slowinski, 2007), günlük yaşam aktivitesi ölçөгинde ve yaşam kalitesinde düzelme tespit edilmiştir (Lagrange ve ark., 2002; Romito, 2002; Daniele ve ark., 2003; Tröster, 2003; Erola, 2005, 2006; Schüpbach, 2005, 2007a; Fraix ve ark., 2006; Smeding, 2006; Accolla ve ark., 2007; Ory-Magne ve ark., 2007; Derost ve ark., 2007; Slowinski, 2007). Ancak subtalamik çekirdek stimulasyonunun hastalığın ilerleyişine etkisi

yoktur (Hilker ve ark., 2005). Yapılan bir çalışmada bradikinezideki düzelmenin yaşam kalitesi iyileşmesi ile korele olduğu bulunmuştur (Lyons, 2005). Diğer semptomların aksine; subtalamik stimulasyonun donma üzerine etkisi levodopa tedavisinden daha etkili bulunmamıştır (Davis, 2006; Ferraye ve ark., 2008). STN DBS'nun yaş ile ilişkisi yapılan üç çalışma ile incelenmiş, yaş arttıkça cerrahinin yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin azaldığı ve yaşlı (65 ve üstü) hastalarda cerrahiye bağlı morbiditelerin daha fazla görüldüğü bulunmuştur (Ory-Magne ve ark., 2007; Derost ve ark., 2007; Vesper, 2007). Parkinson cerrahisinin erken dönemde faydalı olduğunu kanıtlayan randomize kontrollü bir çalışma (Schüpbach ve ark., 2007a) ve subtalamik stimulasyon sonrası günlük yaşam aktivitelerinin kadınlarda daha çok düzeldiğini ortaya koyan bir çalışma da vardır (Accolla ve ark., 2007). Patolojik kumar oynama, cerrahi tedavi ile düzelmektedir (Ardouin ve ark., 2006), cinsel işlevler üzerinde hafif ama olumlu etkisi vardır (Castelli ve ark., 2004).

Subtalamik çekirdek stimulasyonunun, pallidal stimulasyonla karşılaştırıldığı çalışmalar sonucunda, bir yıla kadar olan izlemlerde "off" ve "on" dönemi motor skorlarında ve dopaminerjik ilaç gereksinimindeki azalma STN DBS lehine daha belirgin bulunmuştur (Esselink ve ark., 2004, 2006). Ancak subtalamik ve pallidal çekirdek stimulasyonunu karşılaştıran çalışmalar içinde, motor skorlardaki düzelmenin benzer olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (Volkmann ve ark., 2001; Anderson, 2005). Pallidal ve subtalamik stimulasyon arasında ciddi bir farkın olmadığı ve cerrahi sonrası etkinliğin preoperatif levodopa dozuna olan yanıt ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Minguez, 2005; Nakamura, 2007).

Hastaların üç yıla kadar takip edildiği çalışmalarda, subtalamik çekirdeğe uygulanan derin beyin stimulasyonunun kognitif kötüleşmeye sebep olduğu bildirilmişse de (Perozzo ve ark., 2001; Daniele ve ark., 2003; Schüpbach ve ark., 2005; Aybek, 2007), bu kötüleşmenin ciddi veya global olmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (Funkiewiez ve ark., 2004; Witt, 2004; Castelli ve ark., 2006). Kognitif ve motor sonuçlar arasında korelasyon yoktur (Perriol ve ark., 2006). Ancak cerrahi sonrası sözel akıcılıkta belirgin kötüleşme, yapılan çalışmalarla saptanmıştır (Daniele ve ark., 2003; Funkiewiez ve ark., 2004; De Gaspari ve ark., 2006; Castelli ve

ark., 2006; Erola, 2006; Rothlind, 2007; Smeding, 2007). Nöropsikiyatrik yan etkilerin elektrot lokalizasyonu ile ilişkili olduğunu bildiren bir çalışma mevcuttur (Tsai, 2007). Hipofoni ve dizartri, STN DBS sonrası hastalarda sık görülebilen bir komplikasyondur (Romito, 2002, 2003; Guehl ve ark., 2006; Zhang ve ark., 2006). Depresyon ve anksiyete semptomları cerrahi sonrası düzelmektedir (Tröster, 2003; Daniele, 2003; Funkiewiez ve ark., 2004, 2006; Houeto ve ark., 2006; Kalteis, 2006), ancak mizaç kötüleşmesi bildiren bir çalışma da vardır (Berney ve ark. 2002). Hastalarda cerrahi sonrası kilo alma tespit edilmiştir (Romito, 2003; Ford ve ark., 2004; Guehl, 2006; Montaurier ve ark., 2007; Novakova, 2007). Bunlara ek olarak cerrahi işleme bağlı enfeksiyon (%1,7-3,7), inme ve hemoraji (%1-6,6) gibi yan etkiler de bildirilmiştir (Ford ve ark., 2004; Lyons, 2004; Goodman ve ark., 2006; Ory-Magne ve ark., 2007). Yüz-altmış hasta üzerine yapılan bir çalışmada, elektrot kırılması, elektrot yer değiştirmesi gibi donanımına bağlı komplikasyonların oranı %26,2 bulunmuştur (Lyons, 2004). İntihar girişimi oranı %0,9-2 dir (Voon ve ark., 2008; Soulas, 2008). Mortalite düşüktür ve kognitif fonksiyonların kötülüğü ile ilişkili bulunmuştur (Schüpbach ve ark., 2007b).

2.4. Pallidal Stimulasyon

Subtalamik çekirdeğin derin beyin stimülasyonu ile elde edilen sonuçlar neticesinde günümüzde pallidal cerrahinin popüleritesi, dolayısıyla hakkında yapılan yayın sayısı da azalmıştır. Ancak yine de globus pallidusa yönelik yapılan derin beyin stimülasyonunun cerrahi sonrası motor semptomlarda iyileşme sağladığı, yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group, 2001; Visser-Vandewalle, 2003; Nakamura, 2007) (kanıt düzeyi B). Pallidal stimülasyonun ilk altı aylık dönemde BPHDÖ motor skorlarında %37-55'lik bir düzelme sağladığı, hasta mobilitatesini %28-64 oranında artırdığı tespit edilmiştir. Bir çalışmada; bilhassa ilk üç aylık dönemde diskinezilerin %75, klinik dalgalanmaların ise %54,7 azaldığı bildirilmiştir. Ancak aynı çalışmada ileri Parkinson hastalarında uzun dönemde bu etkilerin sınırlı olduğu bulunmuştur (Visser-Vandewalle, 2003). Diğer cerrahilerde de görülebilen enfeksiyon veya hemoraji gibi yan etkilerin yanı sıra globus pallidus stimülasyonu sonucunda sözel akıcılıkta azalma tespit edilen yan etkilerdendir (Rothlind, 2007).

2.5. Pedinkülopontin Stimülasyon

Pedinkülopontin çekirdeğin stimülasyonu (PPN DBS), özellikle postural instabilite ve donma sorununu ön planda olan hastalar için umut vadeden bir yöntemdir (Stefani ve ark., 2007; Mazzone, 2008). Henüz 20 kadar hastanın sonuçları açıklanmış olduğundan şu an için rutin uygulamaya girmesi tartışmalıdır. Yazarlar arasında çekirdeğin koordinatları hakkında bile fikir birliği yoktur (Zrinzo, 2008). Altı hastanın 2-6 ay boyunca izlendiği bir çalışmada PPN DBS ile postural instabilite ve donma skorlarında %50 kadar iyileşme bildirilmektedir. Bu çalışmaya göre subtalamik ve pedinkülopontin çekirdeğin kombineli stimülasyonu, her iki çekirdeğin tek başına stimülasyonuna oranla daha belirgin bir iyileşme sağlamıştır. Buna göre, her iki çekirdeğin birlikte stimülasyonu, veya zaman içerisinde STN DBS'ndan faydanın azaldığı hastalarda PPN stimülasyonu eklenmesi söz konusu olabilir (Stefani ve ark., 2007). Yine, onüç hasta üzerinden yürütülen başka bir çalışmada bilhassa yürüyüş bozuklukları, donma ve sandalyeden kalkma problemi olan, levodopa tedavisine dirençli hastalarda pedinkülopontin çekirdek stimülasyonunun yarar sağladığı gösterilmiştir (Mazzone, 2008). Çok yeni bir çalışmada ise yürümedeki düzelmeye gramer hatalarındaki düzelme de eşlik etmiştir (Zanini ve ark., 2009).

2.6. Gama Bıçağı

Gama bıçağı ile pallidotomi ve talamotomi ablative cerrahiye alternatif olarak görünmekte ise de son yıllarda bununla ilgili yapılmış çok az çalışma vardır. Gama bıçağı non-invaziv bir yöntem olsa da komplikasyon oranı yüksek gibi görünmektedir. Sekiz hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada sekiz ay içinde hemiparezi 2/8, görsel defektler 2/8, hipofoni ve afazi 1/8, dizartri 2/8, psödobulber gülme 1/8 ve ölüm 1/8 oranında bulunmuştur (Okun ve ark., 2001). Etkinliği ile komplikasyonları karşılaştırıldığında halen gelişmekte olan bir yöntem olarak kabul edilebilir (Ohye, 2002).

2.7. Transplantasyon

İlk uygulanmasından bu yana geçen uzun zamana rağmen transplantasyona dayalı tedaviler hala tartışılmaktadır. Transplantasyonun hastalara sadece semptomatik yarar sağlaması değil, hastalığın seyrini de değiştireceği düşünülmüştür. Otolog adrenal medulla transplantasyonu

nu, fetal mezensefalik doku transplantasyonu, otolog glomus caroticum transplantasyonu, retinal pigment epiteli transplantasyonu yapılan tedavilerdendir.

Embriyolojik dopaminerjik doku transplantasyonun "off" dönemlerini düzelttiğine dair çalışmalar vardır (Curt ve ark., 2001; Freed, 2003). Yaşlı hastalara oranla genç hastaların transplantasyon tedavisinden daha fazla fayda gördüğü bildirilmiştir (Curt ve ark., 2001). Yine embriyolojik doku transplantasyonu sonrasında reaksiyon zamanı ve hareket zamanının değerlendirildiği plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada, yanıt zamanı ve hareket zamanı daha iyi bulunmuştur (Gordon ve ark., 2004). Ancak 34 hasta üzerinde fetal nigral doku transplantasyonunun yalancı cerrahi ile karşılaştırıldığı plasebo kontrollü çift kör bir başka çalışmada hastalar iki yıl boyunca değerlendirilmiş, sonuçta cerrahi grupta iyileşme görülmezken hastaların yarısından çoğunda plasebo grubunda görülmeyen diskinezilerin geliştiği ve bu tedavinin faydalı olmadığı bildirilmiştir (Olanow ve ark., 2003). Transplantasyonu takiben diskinezi bildiren başka çalışmalar da vardır (Curt ve ark., 2001; Hagell ve ark., 2002; Freed, 2003). Embryonik mezensefalik dokunun bulunma güçlüğü ve faydasının belirsizliği bu tedavi seçeneğini tartışılır hale getirmiştir (Wang, 2007). Ayrıca transplante edilen embriyonik dopaminerjik hücrelerin postmortem değerlendirmesinde alfa-sinüklein pozitif boyanan Lewy cisimcikleri içerdiği görülmüş hastalığın ilerlemesinin devam ettiği ve konaktan yeni dokuya geçiş olduğu düşüncesini doğurmuştur (Kordower, 2008; Li ve ark., 2008). Buna karşın uzun dönemde bu hücrelerin hala etkinliğini koruduğunu bildiren bir çalışma da vardır (Mendez ve ark., 2008).

Transplantasyon çalışmalarında otolog adrenal medulla da kullanılmış ve dört yıla kadar olan takiplerde motor skorlarda düzelme sağlandığı, ancak daha sonraki dönemlerde faydasız olduğu bildirilmiştir (Kompoliti, 2007). Yine karotis bölgesinden alınan ve dopaminerjik içeriği zengin olan glomus hücrelerinin otolog transplantasyonunun değerlendirildiği onüç hastalık bir çalışmada, altı ay sonra BPHDÖ motor skorlarında %23'lük bir düzelme sağlandığı bildirilmiştir (Minguez-Castellanos ve ark., 2007). Gözden alındıktan sonra in-vitro olarak prolifer edilebilir ve intrastriatal olarak otolog transplantasyonu yapılan retinal pigment hücreleri ile yapılan bir çalışmada iki yıllık takip süresince hastaların BPHDÖ motor skorlarında %33-48'lik bir iyileşme saptanmış, hastalarda "off" dönemi diskinezileri görülmemiştir (Ming, 2007). Ancak daha sonra yapılan ve henüz yayınlanmayan kontrollü çift kör bir çalışmada herhangi bir etkinlik gösterilememiştir.

Transplantasyon tedavileri kişilik değişiklikleri veya kognitif bozulmaya yol açmamaktadır (Trott ve ark., 2003; McRae ve ark., 2003). Cerrahi sonrası giyinme işlevinde bozulma ve depresyon bildiren bir çalışma vardır (Tang, 2002). Transplantasyon seçenekleri ilk dönemlerde olduğu kadar heyecan yaratmasa da ileride yapılacak ek çalışmalar bu tedavilerin Parkinson tedavisi içindeki yerini belirleyecektir.

3. PH Cerrahi Tedavisinde Dünyadaki Deneyim: 2001 ve Öncesi

Daha önce benzer bir literatür çalışması ekibimizce gerçekleştirilmişti (Akboşancı ve ark., 2001). Tablo 1'de 2001 öncesi ve sonrası sonuçlar karşılaştırılarak konuyla ilgili bilimsel gelişme hakkında fikir verilmeye çalışılmıştır.

Tablo 1 • 2001 Öncesi ve Sonrası Parkinson Hastalığı Cerrahisi Çalışmalarının Kanıta Dayalı Karşılaştırılması

Yöntem	2001 Öncesi Kanıt Derecesi*	2001 Sonrası Kanıt Derecesi
Talamotomi	C	C
Talamik Stimülasyon	C	B
Pallidotomi	B	B
Pallidal Stimülasyon	C	B
Subtalamik Stimülasyon	C	A
Fötal Mezensefalon Transplantasyonu	E	E

***A:** Randomize klinik çalışmalar etkinliğini gösteriyor. **B:** Prospektif açık ya da olgu kontrol çalışmaları etkinliğini gösteriyor. **C:** Uzman görüşleri, non-randomize kontrollü çalışmalar, bir ya da daha fazla hastanın sunulduğu seriler etkinliğini gösteriyor. **D:** Prospektif açık çalışmalar ya da olgu kontrol çalışmaları, randomize olmayan kontrollü çalışmalar ve bir ya da daha fazla hastanın sunulduğu seriler etkisini gösteriyor. **E:** Randomize kontrollü klinik çalışmalar ya da prospektif açık ve olgu kontrol çalışmaları etkisizliğini gösteriyor.

1. Giriş

Parkinson Hastalığı (PH) primer olarak substantia nigradaki (SN) dopaminerjik (DAerjik) hücrelerin seçici nörodejenerasyonundan kaynaklanan ve öncelikle hareket sistemini etkileyen bir hastalıktır. Semptomatik tedaviyle başlangıçta kabul edilebilir düzeyde iyi sonuçlar alınabilse de hastalığın ilerleyici niteliğinden dolayı zamanla bu tedaviler etkisiz kalır. Etiyopatogenez net olarak ortaya konamadığından henüz küratif bir tedavi de geliştirilememiştir.

Bu bölümde PH'nin gelecekteki olası tedavileri üzerinde durulacaktır. Hayvan modellerinde DAerjik nöron dejenerasyonunu önleyebilen ve nöron işlevlerinin yeniden kazanılmasını sağlayan büyüme faktörleri büyük umutlar vadeden, ancak ne yazık ki klinik deneylerde yeterli başarı sergilemeyen bir tedavi yöntemidir. Burada öncelikle büyüme faktörlerinin genel özellikleri, tedavinin sorunları ve çözüm yolları aktarılmaya çalışılacaktır. Hücre replasmanı ilk aşamada büyük umutlar vadettiye de kabul edilemeyecek şiddette yan etkilere (grafta bağlı diskineziler) neden olmasından dolayı klinik deneyler durdurulmuştur. Bu sorunların üstesinden gelebilmek için çalışmalar farklı hücre kaynakları ve kök hücreler üzerinde prelinik düzeyde yoğun bir şekilde devam etmektedir. Son olarak belki de geleceğin (dolayısıyla bu bölümün) en ümit verici tedavi yöntemi olan gen tedavisinin günümüzdeki durumu da bu bölümde irdelenecektir.

2. Parkinson Hastalığı'nın Büyüme Faktörleri ile Tedavisi

Büyüme faktörleri hücrelerin işlevleri ve hayatta kalmaları için gerekli proteinlerdir. Eritropoetinin anemi tedavisindeki başarısı bu proteinlerin

potansiyeli hakkında önemli bir fikir vermektedir (Bennett ve ark., 2004). Sinir büyüme faktörünün (NGF) 1954'deki keşfinden sonra günümüze değin pekçok sayıda santral sinir sistemi (SSS) büyüme faktörü keşfedilmiştir (Cohen ve ark., 1954).

SSS'deki büyüme faktörleri homolojileri, reseptör özellikleri ve izledikleri ortak nörotransmisyon yollarına göre birkaç grup altında incelenebilir. NGF nörotrofin ailesindendir. Bu ailenin diğer üyeleri arasında BDNF (beyin kökenli sinir büyüme faktörü), nörotrofin 3 (NT-3) ve nörotrofin 4/5 (NT 4/5) sayılabilir. Tirozin kinaz reseptörlerinin Trk ailesine ve bir tümör nekroz faktörü olan p75'e afiniteleri vardır.

Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-beta) süperailisi PH araştırmaları açısından özel öneme sahip bir gruptur. Bu ailede glia kökenli sinir büyüme faktörü (GDNF), neurturin, TGF-beta tip 1, 2 ve 3, artemin, nöroblastin, enovin ve persefin bulunur. GDNF bu süperaili ile %20'den daha az homolojiye sahip olduğundan GDNF'nin kendisi neurturin, artemin ve persefin ile birlikte ayrı bir aile olarak kabul edilir (Lin ve ark., 1993). Nörotrofin ailesi gibi GDNF ailesi de iki bileşenli reseptör kompleksi ile etkileşime girer: GDNF reseptör ailesi alfa ve bir tirozin kinaz reseptörü olan RET.

PH ile yakından ilişkili yeni bir büyüme faktörü ailesi keşfedilmiştir. Bu ailenin şimdiye dek gösterilmiş iki üyesi vardır: mezensefalik astrosit kökenli sinir büyüme faktörü (MANF) ve korunmuş dopamin sinir büyüme faktörü (CDNF) (Petrova ve ark., 2003, Lindholm ve ark., 2007). MANF ve CDFN reseptörleri henüz keşfedilmemiştir, ancak bu büyüme faktörlerinin önemi dopaminerjik nöronlara saha seçici olmaları ve potansiyel etkilerinin daha güçlü olmasından

Tablo 1 • PH'da Öneme Sahip SSS Büyüme Faktörleri

Aile	Nörotrofik Faktör	Reseptörler	Afinite
GDNF	GDNF	GFRalfa1> GFRalfa2	RET
	Neurturin	GFRalfa2> GFRalfa1	
	Artemin	GFRalfa3	
	Persefin	GFRalfa4	
Nörotrofin	NGF	TrkA	p75
	BDNF	TrkB	
	NT3	TrkC>TrkA ve TrkB	
	NT4/NT5	TrkB	
?	MANF	?	?
	CDNF	?	

(Peterson ve ark., 2008)'den uyarlanmıştır. Kısaltmalar için metne bakınız.

gelmektedir. PH'de önemi olan santral büyüme faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Büyüme faktörlerinin retrograd mekanizmalar aracılığıyla üretildikleri dokudan nöronal hücrelerin çekirdeklerine aktarılacak işlev gördükleri düşünülmektedir. BDNF için anterograd transportun varlığı da gösterilmiştir. Büyüme faktörlerinin PH'deki en önemli terapötik etki mekanizması SSS'de çeşitli toksinlere maruz kalmış nöronların hayatta kalmalarına sağladıkları katkıdır. MPTP ve 6-OHDA modellerinde dopamin nöronlarının ölümüne engel olarak nöroproteksiyon sağladıkları hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarla ortaya konmuştur. İkinci bir etki mekanizması dopaminerjik fonksiyonlarını kaybetmekte olan nöronlarda işlevin yeniden sağlanması yani nörorestoratif etkileridir. Bu etkiyi gen ifadesi ve protein sentezi değişiklikleri sağlayarak gösterirler. Büyüme faktörleri ayrıca dopaminerjik sistem üzerinde uyarıcı etki gösterirler. İlave olarak eğer PH'de sözü edilen büyüme faktörlerinde bir azalma söz konusuysa bunların replasmanı yine terapötik bir etki sağlayabilir.

BDNF, SN'de yeterli sayıda dopaminerjik nöron gelişimi için gerekli bir büyüme faktörüdür. Hem SN hem de ventral tegmental alandaki DA-erjik nöronlarda ifade edilir. Az miktarlarda da olsa striatumda da bulunur (Zhang ve ark., 2007). Postmortem çalışmalarda Parkinson hastalarında kontrollere kıyasla BDNF'nin düşük bulunması büyüme faktörü içeren nöronlarda

kayıp olduğunu düşündürmektedir (Mogi ve ark., 1999). BDNF'nin *in vitro* çalışmalarda MPP+ ve 6-OHDA'ya karşı nöronları koruduğu gösterilmiştir. Hayvan modellerinde kanıtlanmış nöroprotektif etkilerine rağmen BDNF'nin deney hayvanlarında dopaminerjik sistem üzerinde restoratif bir etkiye sahip olduğuna ilişkin herhangi bir kanıt yoktur.

GDNF, embriyonik dopamin nöronlarının gelişimini ve postnatal mezensefalik dopamin nöronlarının hayatta kalmasını destekler (Lin, Doherty, 1993). Striatumda bulunur ve glia kökenli olarak adlandırılmasına rağmen striatal orta boy dikensi nöronlarda bulunur. Parkinson beyinlerinde GDNF seviyelerinde kontrollere kıyasla herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (Mogi ve ark., 2001). GDNF ile yapılan çeşitli çalışmalarda SN ya da striatuma doğrudan enjeksiyonunun rodent modellerinde dopaminerjik nöronları nörotoksinlerden koruduğu gösterilmiştir (Tomic ve ark., 1995; Kirik ve ark., 2000). BDNF'nin aksine GDNF toksik hasarlardan sonra verildiğinde dahi hasarlı nöronlarda işlevleri geri döndürebilmektedir, yani nörorestoratif etkiye sahiptir (Kirik ve ark., 2001). MPTP ile oluşturulan maymun modelinde GDNF'nin motor semptomlarda düzleme sağladığı gözlenmiştir (Grondin ve ark., 2002). Tüm bu sözü edilen çalışmalarda GDNF bolus ya da sürekli infüzyon şeklinde intranigral, intrastriatal ya da intraserebroventriküler yol aracılığıyla verilmiştir.

Neurturin, GDNF'nin doğal bir analogudur. GDNF ile yapısal ve işlevsel homolojiye sahiptir. Neurturin'in dopaminerjik nöronlar üzerindeki koruyucu etkisi PH'nin hem rodent hem de maymun modellerinde gösterilmiştir. 6-OHDA toksitesi geliştirilmiş rodentlerde ve yaşlı maymunlarda restoratif etkiler de ortaya konmuştur (Oikawa ve ark., 2002; Herzog ve ark., 2007). Son yıllarda neurturin'in adeno ilişkili virüs tip 2 aracılığıyla gen tedavisine ilişkin önemli gelişmeler elde edilmiş ancak faz-II klinik çalışması plasebo grubu ile tedavi grubu arasında herhangi bir fark ortaya koyamamıştır (www.ceregene.com). Bu konu üzerinde gen tedavisi bölümünde ayrıca durulacaktır.

Büyüme faktörlerinin klinikteki uygulamalarına ilişkin en önemli sorun verilim yolu ile ilgilidir. Kan-beyin bariyerini geçememeleri nedeniyle başlangıçta intraserebroventriküler yol kan-beyin bariyerinin by-pass edilmesi amacıyla kullanılmıştı. Ancak GDNF'nin ventriküllerden beyin parankimine difüzyonunun zayıf ol-

ması ve yan etkilerin sıklığı bu verim yolunun önündeki en önemli engellerdir (Kordower ve ark., 1999).

Parkinson hastalarında şimdiye dek GDNF ile dört klinik çalışma yapılmış ve değişik sonuçlar elde edilmiştir. İlk çalışmada GDNF serebral ventriküllere enjekte edilmiş ancak semptomatik yanıt elde edilememiştir (Nutt ve ark., 2003). Bu çalışmada etki görülmemesinin en olası açıklaması proteinin beyin parankimine geçmemiş olmasıdır. Hastalarda etki görülmemiş ancak bulantı, iştah kaybı ve duyuşsal bozukluklar gibi yan etkiler görülmüştür. Bu yan etkilerin de GDNF'nin beyin omurilik sıvısındaki yüksek konsantrasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür.

Bristol grubu tarafından yürütülen açık-uçlu çalışmada putamen içine sürekli GDNF infüzyonu uygulanan 5 hastanın UPDRS skorlarında dramatik düzelme bildirilmiştir (Gill ve ark., 2003; Patel ve ark., 2005). İnfüzyon dört hastaya bilateral, bir hastaya unilateral olarak uygulanmıştır. Semptomatik iyileşme iki yıl sürmüş ve ciddi bir yan etki ortaya çıkmamıştır (Patel, Bunnage, 2005). İlginç olarak 43 ay boyunca GDNF infüzyonu alan bir hastanın putameninde dopaminerjik liflerde tomurcuklanma görülmüştür (Love ve ark., 2005).

Kentucky açık-uçlu çalışmasında 10 hasta tek taraflı intraputaminal GDNF infüzyonu almıştır (Slevin ve ark., 2007; Slevin ve ark., 2005). 6 ve 12. aylarda klinik yararlanım (UPDRS skorunda düzelme) gösterilmiş ancak bu iyileşme tedavi kesildikten 9-12 ay sonra kaybolmuştur.

Yukarıda sözü edilen iki açık-uçlu çalışmanın ardından Amgen (ABD) sponsorluğunda çift-kör plasebo kontrollü olarak düzenlenen çalışmada hastalara sürekli intraputaminal GDNF infüzyonu uygulanmış ancak 6 ay sonunda herhangi bir klinik yararlanım (UPDRS skorunda düzelme) gösterilememiştir (Lang ve ark., 2006). Etki gösterilememesi ve iki güvenlik problemi (yan etki) çalışmanın durdurulmasına neden olmuştur. İlk problem bazı hastalarda GDNF'ye karşı nötralizan antikörlerin gelişmiş olması, ikincisi ise paralel yürütülen maymun çalışmalarında yüksek GDNF dozları ile serebellar Purkinje ve granül hücrelerinde dejenerasyon görülmesidir.

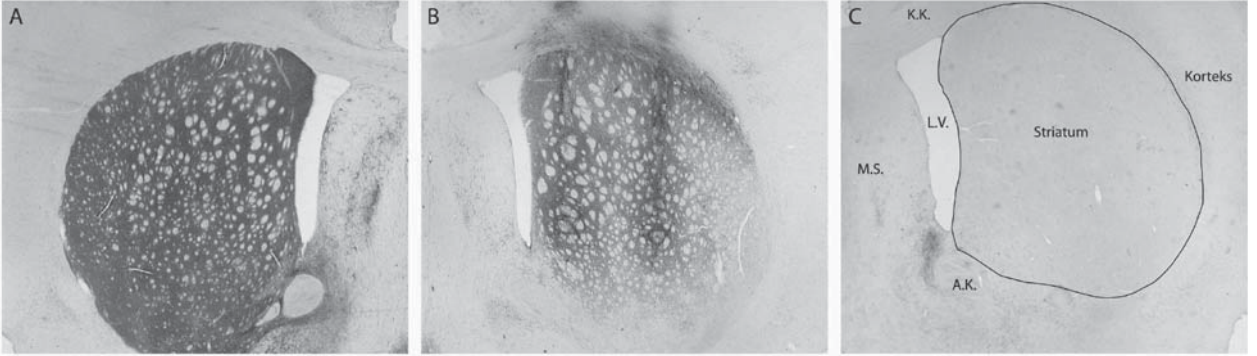
Bu sonuç ne yazık ki büyüme faktörü klinik çalışmalarının önüne set çekmiş ve yeni çalışmalar başlatılamamıştır. Klinik etkinin gösteri-

lememesi ve yan etkilere ilişkin tartışmalar devam ededursun GDNF üreten kapsüllenmiş hücrelerin geliştirilmesi üzerinde yoğun çalışmalar devam etmektedir. Bu hücre kapsüllerini cazip kılan özellikler şöyle sıralanabilir: Öncelikle striatuma birden fazla sayıda kapsül yerleştirilebilirse tüm striatal alanlara GDNF ulaştırılabilir. Lokal GDNF uygulamasını içeren bu yaklaşım semptomatik ve nörorejeneratif etkilerin yanı sıra nöroprotektif etkiler açısından GDNF araştırmalarına katkıda bulunabilir. Üçüncü olarak sözü edilen lokal uygulama ile nötralizan antikörler ve serebellar toksisite gibi yan etkilerden kurtulmak mümkün olabilir. Son olarak ciddi yan etkilerin gelişmesi durumunda beyinden çıkarılabilirler (Lindvall ve ark., 2008). Henüz geliştirilmekte olan ve büyüme faktörleri tedavilerinin uygulanımı için son derece önemli olan bu yaklaşımın gelecekteki sonuçları merakla beklenmektedir.

3. Hücre Tedavisi

PH'de hücre tedavileri, implante edilen hücrelerin dopamin üretebilme, konakçı nigrostriatal sistemine entegre olabilme ve dopaminerjik nöron dejenerasyonunu kompanse edebilme özelliklerine sahip olmalarının kabulünden yola çıkılarak uygulanmaya başlanmıştır. Konakçı striatumuna implante edilen dopamin hücrelerinin oral L-dopa tedavisine kıyasla daha fizyolojik bir şekilde dopamin salıverecekleri ve dopamin yetmezliğini daha uygun bir şekilde restore edecekleri hipotetik olarak söylenebilir. Laboratuvar çalışmalarında striatum içine yerleştirilen fetal mezensefalik transplantlarının 6-OHDA (rodent) ve MPTP (maymun) modellerinde hayatta kalabildikleri, striatumu yeniden inerve ettikleri, dopamini restore ettikleri ve motor işlevleri düzelttikleri gösterilmiştir (Olanow ve ark., 1996).

Bu bulgulara paralel olarak Parkinson hastalarına implante edilen fetal dopaminerjik nöronların striatumda hayatta kaldıkları ve dopaminerjik işlevi restore ettikleri postmortem analizler ve PET görüntülemesi ile gösterilmiştir (Kordower ve ark., 1995). Ancak yapılan iki çift-kör, kontrollü çalışmada plaseboya kıyasla önemli bir klinik etkinlik gösterilememiş ve her iki çalışmada da şiddetli off-diskinezileri görülmüştür (Freed ve ark., 2001; Olanow ve ark., 2003). Büyüyük bir hayal kırıklığı yaratan bu negatif sonuçları takiben yapılan post hoc analizler yaşı genç,



Şekil 1 • Tirozin hidroksilaz immünhistokimyası uygulanmış sıçan striatal kesitleri. Kontrol beyninde tirozin hidroksilaz antikoruna striatumu tümüyle boyar (A). Ünilateral 6-OHDA lezyonunu takiben striatuma dopaminerjik denervasyon gelişir (C). Denerve striatuma stereotaktik cerrahi ile transplante edilen fetal mezensefalik nöronlar haftalar içinde dopamin sentezlemeye başlarlar ve striatal dopamini restore ederler (B). (Henüz yayınlanmamış bir çalışmamıza ait mikroskop görüntüleri, 2009, Lund).

hastalığı hafif ve L-dopa yanıtı iyi olan hastalara transplant uygulanmasını önermektedir. İmmünesupresan kullanımının uzatılması da daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir (Olanow, 2006).

Transplante edilen hücrelerin diseksiyon şekli ve yeri diskinezilerin kontrolü açısından ayrıca önem teşkil eder. Zira fetus mezensefalından dopaminerjik nöronların yanısıra çok sayıda serotonerjik hücre de alınarak transplante edilirse bu serotonerjik nöronlar kontrolsüz dopamin salınımı yaparak diskinezi gelişimine neden olabilirler (Carlsson ve ark., 2007).

Saf dopaminerjik diseksiyonların kullanılması ve uygun hasta seçimi durumunda mezensefalik fetal hücre transplantasyonu tedavisi halen ümit verici bir yaklaşımdır ve yeni klinik çalışmaların yapılması planlanmaktadır.

Mikrotaşıyıcılar bağlanmış retinal pigment epiteli hücrelerinin transplantasyonu ileri evre Parkinson hastalarında test edilmiş ve L-dopa'nın yanısıra muhtemelen birtakım büyüme faktörleri sentezleyen bu hücre tedavisi yaklaşımıyla (Spheramine®) açık-uçlu çalışmalarda diskinezi görülmezsiz motor yararlanım elde edilmiştir. Çift-kör çalışmalarda ise, henüz yayınlanmamış olmakla birlikte, negatif sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.

4. Kök Hücre Yaklaşımları

1997 yılından bu yana fetus beyinlerinden elde edilen nöral kök hücreler (NKH) *in vitro* olarak kültüre edildikten sonra terapötik etkinliklerinin araştırılması amacıyla PH hayvan modellerinde çalışılmaktadır (Vescovi ve ark., 1999; Uchida ve

ark., 2000). Aynı zamanda özellikle son yıllarda insan embriyonik kök hücreleri (EKH) giderek artan sıklıkta ilgi odağı olmuştur.

Günümüzde kök hücre transplantasyon tedavilerinin kolay olmadığı, bu alanda ilerleme sağlanmasının uzun zaman alacağı yaygın bir şekilde kabul edilmektedir (Wang ve ark., 2008). En önemli soru kök hücrelerde serebral transplantasyon öncesi *in vitro* pre-diferensiasyonun gerekli olup olmadığıdır. Güncel görüş ancak *in vitro* olarak pre-indüklenen kök hücrelerin terapötik etki gösterebilecekleri lehinedir (Studer ve ark., 1998). Doğal yollardan düşüğe uğramış fetustardan elde edilen NKH'ler forskolin, FGF8 ve GDNF içeren bir kokteyl indüksiyon ortamına maruz kalmaları sonucu dopaminerjik nöronlara dönüştükten sonra striatuma transplante edilen parkinsoniyen sıçanlarda motor işlevleri düzeltirken diferansiye olmamış NKH'ler herhangi bir etki göstermemiştir (Wang ve ark., 2004). Bunun nedeni indüklenmiş NKH'lerin daha fazla diferansiasyon kapasitesi gösterirken migrasyon kapasitelerinin de daha düşük olmasıdır. Böylece graft bölgesinde kalarak daha fazla sayıda nöron, astrosit ve tirozin hidroksilaz pozitif hücrelere dönüşüm göstermektedirler. Bu bulgular pre-diferansiasyonun PH tedavisindeki anahtar evre olduğu görüşünü yaygınlaştırmaktadır.

Kök hücre tedavilerindeki bir diğer önemli sorun, *in vitro* olarak elde edilen DA nöron sayısının son derece yüksek olmasına rağmen transplantasyon sonrası hayatta kalan nöron oranının çok düşük olmasıdır. Bunun nedeni hayatta kalan toplam hücre sayısının çok düşük olması olabilir (Langston, 2005). Hayatta kalan DAerjik

nöron sayısı yeterli olduğu varsayılandan çok düşük olsa da PH modellerinde elde edilen olumlu davranışsal yanıtlar bu yaklaşımın en azından doğru yolda olduğunun bir işareti olabilir. Sonuç olarak düşük nöron sayısı sorununun bir an önce çözülmesi gerekmektedir. 2005 yılında yayınlanan bir çalışmada araştırmacılar DAerjik nöron progenitörü olan EKH'leri (daha önce yapıldığı gibi olgun hücrelere indüklemeye yapmadan) parkisoniyen maymunlara transplante ederek çok daha fazla sayıda nöronun hayatta kalmasını sağlamış ve iyi terapötik sonuçlar elde etmişlerdir (Takagi ve ark., 2005). Ancak hücrelerin uzun-sürekli hayatta kalmaları ve tümör oluşumu gibi sorular henüz cevaplanmamıştır.

PH tedavisinde çalışılmakta olan kök hücre replasmanı tedavileri birçok kişiye esin kaynağı olmaya devam etmektedir. Ancak bu tedavi yönteminin klinik uygulamalara geçmesi için uzun yıllara gereksinim olduğu unutulmamalıdır. Yerleştirilen hücrelerin konakçı hücrelerle uygun bir nöral şebeke oluşturulmaları sağlanmalıdır. Ayrıca PH'de hangi hücre tipinin (EKH, NKH ya da mezensefalik kök hücreler) seçileceği henüz açık değildir.

Çözülmesi gereken onca probleme rağmen kök hücre tedavisi geleceğin en ümit verici tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

5. Parkinson Hastalığı'nda Gen Tedavisi

PH'da mevcut tedavilerin bilinen sorunları nedeniyle geleceğe yönelik tedaviler arasında en önemli yöntemlerden biri olan gen tedavisi ya sürekli dopaminerjik stimülasyon sağlamak suretiyle L-dopa diskinezilerini azaltmayı ya da dopaminerjik nörodejenerasyonu önleyerek hastalığın ilerleyişinin önüne geçmeyi hedeflemektedir.

Bir ya da daha fazla sayıda genin yerine konması ya da baskılanması yoluyla terapötik etki gösteren gen tedavisinde gelinecek nokta yukarıda sözü edilen diğer tedavi yöntemlerine kıyasla daha ileridedir. Hem yöntem farklılıkları, hem de tedavide kullanılan genlerin çeşitliliği bakımından daha geniş bir tedavi spektrumu sunar. Ancak özellikle genin aktarılma biçimi, dozu ve gen ifadesinin kontrolünün yanı sıra etik sorunlar halen çözülebilmemiş değildir.

PH'de gen tedavisinin temel amacı patofizyolojiden sorumlu olan bazal ganglionlarda ciddi bir immün yanıt oluşturmada etki süresi uzun

bir gen ifadesi sağlamaktır. Santral sinir sistemine gen aktarımında bilinen en etkili yöntem viral vektör aracılığıyla gen transferidir.

Santral sinir sistemi hastalıkları ve PH modellerinde kullanılmış olan viral vektörlerden en önemlileri rekombinant adenovirüs (rAd), rekombinant adeno-ilşkili virüs (rAAV) ve lentivirüstür (LV). Halihazırda yürütülmekte olan klinik deneylerde rAAV ve LV'ler kullanılmaktadır. Viral vektörler vahşi tiplerinden farklı olarak tek başlarına çoğalamazlar ve bir hücreyi infekte ettikten sonra başka hücrelere transfer olamazlar. İmmün yanıtı neden olmalarını engellemek amacıyla da bu vektörlerin viral genlerinin önemli bir bölümü çıkarılmıştır. Viral vektörlerin üretimine ilişkin detaylara literatürden ayrıca ulaşılabilir (Ulusoy ve ark., 2008, Mandel ve ark., 2008, Snyder ve ark., 2005).

Viral vektör aracılığıyla gen tedavisinin belki de en önemli sorunu komplikasyon gelişmesi durumunda tedavinin geri çekilmesinin mümkün olmaması ve doz ayarlaması yapılamamasıdır. Preklinik çalışmalardan yüksek dozların non-spesifik toksisiteye neden olabileceği çok iyi bilinmektedir. Bu sorunun çözümüne yönelik olarak oral yoldan verilen ilaçlar aracılığıyla regüle edilebilen vektörler üzerinde çalışılmaktadır. Tetrasiklin ya da rapamisin gibi indükleyici ilaçların uygun şekilde ve dozlarda kullanılması sayesinde gen ifadesi başlatılabilir, durdurulabilir ya da doz ayarlaması yapılabilir (Cress 2008; Kordower ve ark., 2008). Ancak bu yöntem henüz klinik çalışmalara yansımış değildir.

Viral gen tedavisinde ilk jenerasyon rAd vektörleridir. Gen taşıma kapasiteleri oldukça büyüktür (8kb). Vahşi formu toplumda yaygın olarak bulunan bir virüs olduğundan immün yanıt oluşturma ihtimali yüksektir (Harvey ve ark., 1999) ve çeşitli çabalara rağmen bu immünojenite sorunu çözülebilmemiş değildir (Lowenstein ve ark., 2007).

PH'da preklinik viral aracılığıyla gen tedavisi çalışmalarında LV'ler yaygın olarak kullanılmaktadır. Önemli avantajları yüksek paketleme kapasiteleri (9 kb) ve konak hücre genomuna entegre olabilmeleridir. Ayrıca, virüsün HIV kökenli olmasından kaynaklanan güvenliğe dair sorunlar, yeni jenerasyon kendiliğinden etkisizleşen LV'lerin geliştirilmesiyle azalmıştır (Zufferey ve ark., 1998). PH'da LV kullanılarak yapılan ilk klinik faz I/II deney Oxford Biomedica tarafından 2007 yılında başlatılmıştır. Bu çalışma, dopamin sentezinde rolü olan tirozin hidroksilaz