

Hareket Bozuklukları



Akıl Notları

Güncel • Pratik • Referanslı

Editörler:

Prof. Dr. Muhittin Cenk Akbostancı

Dr. Fatma Tuğra Karaarslan Türk



- ✓ Hareket Bozuklukları Literatür Özetleri
- ✓ Tüm Yaklaşım, Tedaviler ve İşlemler
- ✓ Güncel Yaklaşımlar Konusunda Hap Bilgiler
- ✓ Pratiğe Yönelik Anlatımlar
- ✓ Görsel ve Tablolarla Desteklenmiş İçerik
- ✓ Bilinmesi Gereken Önemli Ayrıntılar
- ✓ Uyarılar, Önlemler ve Nokta Bilgiler
- ✓ Kolay Öğrenme ve Tekrara Uygun Format



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Hareket Bozuklukları



Akıl Notları

Editörler

Prof. Dr. Muhittin Cenk Akbostancı
AÜTF Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Fatma Tuğra Karaarslan Türk
AÜTF Nöroloji Anabilim Dalı



**GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ**

HAREKET BOZUKLUKLARI AKIL NOTLARI

Copyright © 2020

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: 978-975-277-824-5

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

Baskı: Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti.
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
Sertifika No: 13987

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

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



ÖNSÖZ

Bu kitabın hazırlık aşamasında iki hayalim vardı; 1- Doçentliğe hazırlanan, dolaşısıyla tutku ve motivasyonu yüksek bir ekiple çalışmak, 2- Hareket bozukluklarının her konusuyla ilgili poliklinikte yaşanan pratik sorunlara çözüm niteliğinde bölümler hazırlamak. Ancak zamanla gördüm ki bu iki hedef çelişkili, motivasyonu yüksek gençler çok kısa şeyler yazarsa heyecanları zarar görüyor. Belirli sınırları korumak üzere hedefi değiştirdim ve hareket bozuklukları ile ilgili hem ansiklopedik özellikler taşıyan hem pratik önerilerde bulunan, görselliği yüksek bir ders kitabı ortaya çıktı. Her bölümü tek tek okudum ve düzeltme önerilerinde bulundum, tüm metnin sorumluluğunu üstleniyorum.

Planlanan yazar profilinden farklı olarak bizleri kırmayıp yazdıkları enfes bölümlerle aramıza katılan Prof. Dr. Erguvan Tuğba Özel Kızıl, Prof. Dr. Özlem Küçük ve Prof. Dr. Yıldız Değirmenci'ye çok teşekkür ediyorum. Bölümleri kitabın nirengi noktaları oldu.

İşin en başından beri her aşamada destek olan, dikkatim konudan uzaklaştığında işleri derleyip toplayan, kitapla ilgili emeği bence hepimizin toplamından fazla olan sevgili Dr. Tuğra Karaarslan Türk'e ne kadar teşekkür etsem azdır. O olmasa bu kitap olmazdı.

Her zaman olduğu gibi kitapla ilgili önerilerinize açığım, elektronik postalarınızı bekliyorum.

Yararlı olması dileğiyle

Prof. Dr. Muhittin Cenk Akbostancı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İbni Sina Hastanesi, Ankara

Eylül 2020

akbostan@medicine.ankara.edu.tr

Kitabı yazarken zamanından ödünç aldığımız sevdiklerimize, iyi ki hayatımızdalar...
Teşekkürler

"Bu kitaptan yazarların elde edeceği gelir Çağdaş Yaşamı Destekleme Derneği'ne bağışlanacaktır."

YAZARLAR

(Soyadına Göre Alfabetik)

Uzm. Dr. Mine Araz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Zerin Özaydın Aksun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ceyla Ataç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği

Arş. Gör. Seda Bostan

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Gül Yalçın Çakmaklı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Şeyda Çankaya

Alaaddin Keykubat Üniversitesi
Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümü

Dr. Öğr. Üyesi. F. Nazlı Durmaz Çelik

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yıldız Değirmenci

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Firuze Delen

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Nöroloji Kliniği

Prof. Dr. Erguvan Tuğba Özel Kızıl

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç. Dr. Sibel Kibar

Fizyocare Özel Fizik Tedavi ve
Rehabilitasyon Merkezi

Dr. Seda Kibaroglu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Başak Bolluk Kılıç

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozukluğu Merkezi

Doç. Dr. Bilge Gönenli Koçer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Müge Kuzu Kumcu

Lokman Hekim Üniversitesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. N. Özlem Küçük

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Hafize Çotur Levent

Afyonkarahisar Devlet Hastanesi

Doç. Dr. Erhan Arif Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Bahar Say

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Mine Hayriye Sorgun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Tüfekçioğlu

İstanbul Aydın Üniversitesi
Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Fatma Tuğra Karaarslan Türk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Yasemin Ünal

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Buket Tuğan Yıldız

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

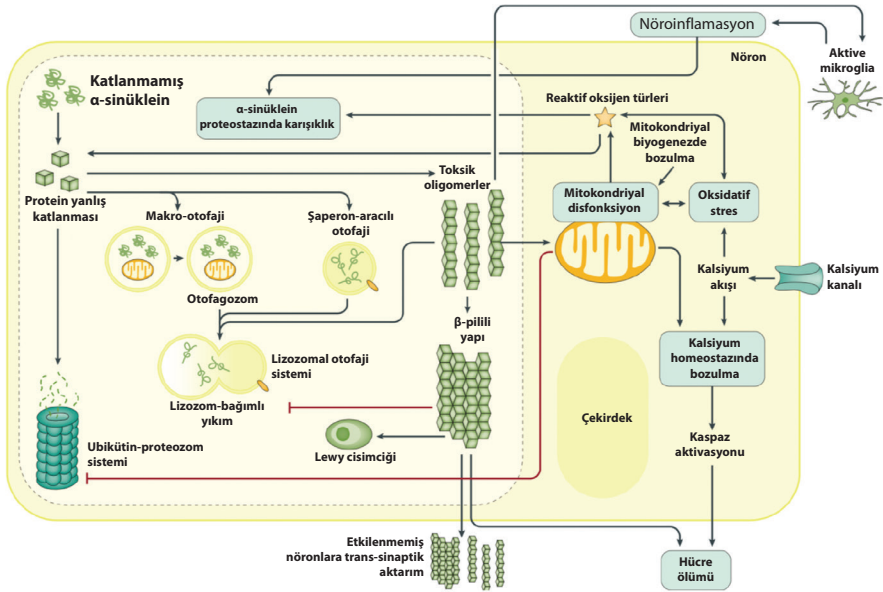
İÇİNDEKİLER

I. PARKİNSONİZM (Prof. Dr. Yıldız Değirmenci)	1
1. Parkinson Sendromu (Parkinsonizm) (Prof. Dr. Yıldız Değirmenci).....	3
1a. Parkinson Sendromu Tanımı ve Tanı Ölçütleri (Prof. Dr. Yıldız Değirmenci)	3
1b. Parkinson Sendromu Etiyolojik Sınıflama ve Parkinson Sendromu Nedenleri İçinde Parkinson Hastalığının Sıklığı (Prof. Dr. Yıldız Değirmenci).....	4
2. Parkinson Hastalığı (Doç. Dr. Yasemin Ünal).....	7
2a. Tanım ve Klinik Tanı (Doç. Dr. Yasemin Ünal).....	7
2a1. Birleşik Krallık Beyin Bankası Parkinson Hastalığı Tanı Ölçütleri (Doç. Dr. Yasemin Ünal)	7
2a2. Diğer Önerilen Tanı Ölçütleri (Doç. Dr. Yasemin Ünal).....	8
2a3. Parkinson Hastalığı Klinik Tanısına Pratik Yaklaşım (Doç. Dr. Yasemin Ünal).....	11
2b. Parkinson Hastalığının Patofizyolojisi (Dr. Öğr. Üyesi Gül Yalçın Çakmaklı)	13
2c. Parkinson Hastalığının Kliniği (Dr. Seda Kibaroglu)	21
2c1. Parkinson Hastalığı Risk Faktörleri (Dr. Seda Kibaroglu).....	21
2c2. Prodromal Evre (Dr. Öğr. Üyesi Müge Kuzu Kumcu)	28
2c3. Sık Erken Evre Bulgular (Uzm. Dr. Firuze Delen)	30
2c4. Parkinson Hastalığının Motor Semptom ve Bulguları (Uzm. Dr. Firuze Delen)	31
2c5. Parkinson Hastalığının Non-Motor Semptom ve Bulguları (Dr. Öğr. Üyesi Şeyda Çankaya)	34
2c5a. Nöropsikiyatrik Non-Motor Semptom ve Bulgular (Dr. Öğr. Üyesi Şeyda Çankaya).....	39
2c5b. Nöropsikiyatrik Olmayan Non-Motor Semptom ve Bulgular (Dr. Öğr. Üyesi Şeyda Çankaya).....	47
2d. Parkinson Hastalığı ve Tanı (Prof. Dr. Yıldız Değirmenci).....	67
2d1. Klinik İpuçları (Prof. Dr. Yıldız Değirmenci)	67
2d1a. Parkinson Hastalığının Diğer Nedenleri (Prof. Dr. Yıldız Değirmenci)	67
2d1b. Genetik Formları Ayırt Etmek ve Cost-Effective Genetik Test İstemek İçin Klinik İpuçları (Dr. Öğr. Üyesi Gül Yalçın Çakmaklı).....	76
2d2. Parkinson Hastalığının Laboratuvar Bulguları (Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Tüfekçioğlu)	81
2d2a. BOS- Kan ve Diğer Vücut Sıvıları Bulguları (Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Tüfekçioğlu)	81
2d2b. Biyopsiler-Periferik Doku Bulguları (Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Tüfekçioğlu).....	84
2d2c. Parkinson Hastalığı Tanısında Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri (Uzm. Dr. Mine Araz, Prof. Dr. N. Özlem Küçük)	86
2d2d. Transkraniyal Sonografi (Doç. Dr. Mine Hayriye Sorgun).....	91
2e. Parkinsonizmin Diğer Sebepleri (Dr. Öğr. Üyesi Buket Tuğan Yıldız)	93

2e1.Parkinsonizm Artı Sendromlar (Dr. Öğr. Üyesi Buket Tuğan Yıldız).....	93
2e1a .Multi Sistem Atrofi (Dr. Öğr. Üyesi Buket Tuğan Yıldız)	93
2e1b. Progresif Supranükleer Felç (Dr. Öğr. Üyesi Buket Tuğan Yıldız).....	96
2e1c. Kortikobazal Gangliyonik Dejenerasyon (Dr. Öğr. Üyesi Buket Tuğan Yıldız).....	98
2e2. Vasküler Parkinsonizm (Dr. Öğr. Üyesi Buket Tuğan Yıldız)	100
2e3. İlaça Bağlı Parkinsonizm (Dr. Öğr. Üyesi Buket Tuğan Yıldız)	101
2e4. Normal basınçlı Hidrosefali (Dr. Öğr. Üyesi Buket Tuğan Yıldız)	102
2f. Parkinson Hastalığının Tedavisi (Prof. Dr. Yıldız Değirmenci)	103
2f1. Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan Yöntemler (Prof. Dr. Yıldız Değirmenci).....	103
2f1a. İlaçlar (Prof. Dr. Yıldız Değirmenci)	103
2f1a1. MAO-B inhibitörleri (Prof. Dr. Yıldız Değirmenci)	103
2f1a2. Adenozin A2a Resertörü Antagonistleri (Uzm. Dr. Başak Bolluk Kılıç).....	108
2f1a3. Dopamin Agonistleri (Uzm. Dr. Başak Bolluk Kılıç)	111
2f1a4. Levodopa (Dr. Seda Kibaroglu)	115
2f1a4a. Uzun Etkili Formlar (Dr. Seda Kibaroglu)	118
2f1a4b. Katekol-O-metil Transferaz İnhibitörleri (Dr. Seda Kibaroglu).....	120
2f1a4c. Levodopa-Karbidopa İntestinal Jel (Dr. Seda Kibaroglu)	125
2f1a4d. Parenteral Levodopa Uygulamaları (Dr. Seda Kibaroglu).....	131
2f1a5. Amantadin (Uzm. Dr. Hafize Çotur Levent).....	134
2f1a6. Subkutan Apomorfine (Dr. Öğr. Üyesi Müge Kuzu Kumcu)	136
2f1a7. Antiemetikler (Doç. Dr. Yasemin Ünal).....	140
2f1a8. Santral Kolinesteraz İnhibitörleri (Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Tüfekçioğlu)	142
2f1a9. Parkinson Hastalığında Antipsikotik Tedavi Yaklaşımları (Dr. Öğr. Üyesi Şeyda Çankaya).....	146
2f1a10. Ortostatik Hipotansiyon Tedavisi İçin Kullanılan İlaçlar (Dr. Seda Kibaroglu)	149
2f1a11. Periferik Antikolinergikler (Dr. Öğr. Üyesi F. Nazlı Durmaz Çelik).....	152
2f1a12. Parkinson Hastalığı Kabızlığı İçin Kullanılan İlaçlar (Uzm. Dr. Başak Bolluk Kılıç)	154
2f1a13. Parkinson Hastalığında Cinsel İşlev Bozuklukları ve Tedavisi (Arş. Gör. Seda Bostan).....	156
2f1b. Parkinson Hastalığının Cerrahi Tedavisi (Dr. Öğr. Üyesi F. Nazlı Durmaz Çelik) ..	159
2f1b1. Derin Beyin Stimülasyonu (Dr. Öğr. Üyesi F. Nazlı Durmaz Çelik)	161
2f1b2. Destruktif Cerrahiler (Dr. Öğr. Üyesi F. Nazlı Durmaz Çelik)	167
2f1b3. Genetik Temelli Cerrahi Girişimler-Gen Tedavisi (Dr. Öğr. Üyesi F. Nazlı Durmaz Çelik)	172
2f1b4. Transplantasyon Cerrahisi (Dr. Öğr. Üyesi F. Nazlı Durmaz Çelik)	173
2f1b5. Kök Hücre Çalışmaları (Dr. Öğr. Üyesi F. Nazlı Durmaz Çelik)	174

2f1c. Parkinson Hastalığı Rehabilitasyonu (Doç. Dr. Sibel Kibar).....	178
2f2. Parkinson Hastalığının Tedavisine Pratik Yaklaşım (Doç. Dr. Yasemin Ünal).....	184
2f2a. Erken ve Orta Evre Parkinson Hastalığının Tedavisine Pratik Yaklaşım (Doç. Dr. Yasemin Ünal).....	184
2f2b. Doz Sonu Kötüleşmesi-Tanı ve Tedavisi (Uzm. Dr. Hafize Çotur Levent).....	188
2f2c. Diskineziler (Dr. Öğr. Üyesi Müge Kuzu Kumcu).....	190
2f2d. Dopamin Disregülasyon Sendromu (Dr. Öğr. Üyesi Şeyda Çankaya).....	196
2f2e. Dürtü Kontrol Bozukluğu (Dr. Öğr. Üyesi Şeyda Çankaya).....	199
2f2f. Donma ve Diğer Yürüme Denge Bozuklukları Rehabiliyasyonu (Doç. Dr. Sibel Kibar).....	201
2f2g. Parkinson Hastalığında İdrar İnkontinansı ve Tedavisi (Dr. Öğr. Üyesi F. Nazlı Durmaz Çelik).....	206
2f2h. Parkinson Hastalığında Kabızlık ve Tedavisi (Uzm. Dr. Başak Bolluk Kılıç).....	211
2f2i. Parkinson Hastalığında Ortostatik Hipotansiyon ve Tedavisi (Dr. Seda Kibaroglu).....	214
2f2j. Parkinson Hastalığında Yorgunluk ve Tedavisi (Dr. Seda Kibaroglu).....	220
2f2k. Parkinson Hastalığı ve Anksiyete (Dr. Fatma Tuğra Karaarslan Türk).....	224
2f2l. Parkinson Hastalığı Demansı ve Tedavisi (Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Tüfekçioğlu).....	227
2f2m. Parkinson Hastalığında Psikoz ve Tedavisi (Prof. Dr. Erguvan Tuğba Özel Kızıl).....	235
2f2n. Cihaz Destekli Tedaviler İçin Hasta Seçimi (Dr. Öğr. Üyesi Müge Kuzu Kumcu).....	239
2f2o. Parkinson Hastalığında Cerrahi Tedavi- Hangi Hasta En Uygun Hastadır? (Uzm. Dr. Başak Bolluk Kılıç).....	244
2f2p. Parkinson Hastalığı-Yatağa Bağlı Dönem (Dr. Öğr. Üyesi Bahar Say).....	248
2f3. Parkinson Hastalığının Tedavisinde Yakın Gelecekteki Olasılıklar (Doç. Dr. Bilge Gönenli Koçer).....	251
II. HİPERKİNEZİLER	257
3. Tremor (Tanım ve etiyolojik sınıflama) (Uzm. Dr. Firuze Delen).....	259
3a. Esansiyel Tremor (Doç. Dr. Yasemin Ünal).....	263
3b. Artmış Fizyolojik Tremor (Uzm. Dr. Hafize Çotur Levent).....	269
3c. Parkinson Hastalığında Aksiyon Tremoru (Uzm. Dr. Hafize Çotur Levent).....	271
3d. Fajil X Tremor Ataksi Sendromu (Dr. Öğr. Üyesi Müge Kuzu Kumcu).....	273
4. Botulinum Toksini ve Nörolojik Hastalıkların Tedavisindeki Yeri (Öğr. Gör. Dr. Zerin Özaydın Aksun).....	277
5. Distoni (Doç. Dr. Yasemin Ünal).....	281
5a. Servikal Distoni (Öğr. Gör. Dr. Zerin Özaydın Aksun).....	287
5b. Blefarospazm (Doç. Dr. Yasemin Ünal).....	291

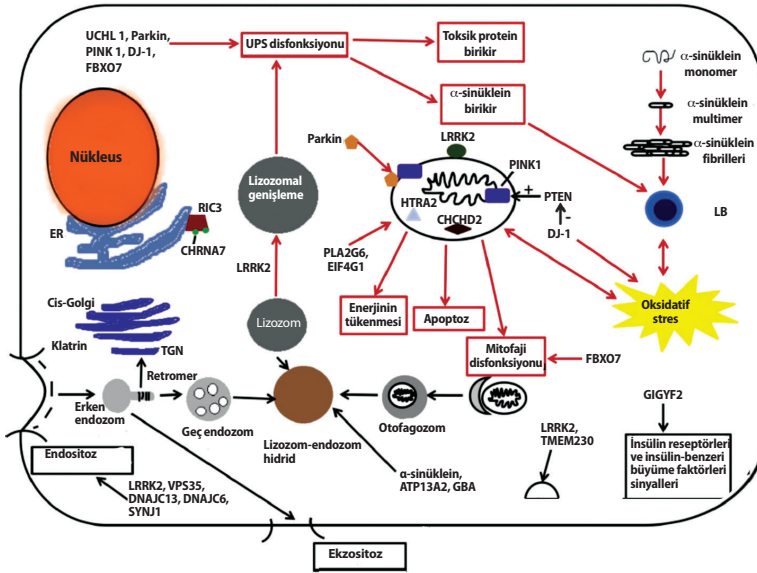
5c. Oromandibüler Distoni (Öğr. Gör. Dr. Zerin Özaydın Aksun).....	295
5d. Ekstremitte Distonileri ve Uğraş Distonisi (Dr. Öğr. Üyesi Gül Yalçın Çakmaklı)....	297
6. Kore (Doç. Dr. Yasemin Ünal).....	301
6a. Atetoz ve Ballismus (Uzm. Dr. Firuze Delen)	307
6b. Sydenham Koresi (Dr. Öğr. Üyesi Şeyda Çankaya).....	309
6c. Huntington Hastalığı ve Benzerleri (Dr. Öğr. Üyesi Gül Yalçın Çakmaklı).....	317
7. Nonepileptik Miyoklonus (Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Tüfekçioğlu).....	323
7a. Miyoklonus-Distoni Sendromu (Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Tüfekçioğlu).....	329
7b. Posthipoksik Aksiyon Miyoklonusu (Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Tüfekçioğlu).....	331
7c. Hemifasiyal Spazm (Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Tüfekçioğlu).....	333
8. Tikler (Dr. Öğr. Üyesi Müge Kuzu Kumcu).....	339
8a. Gilles de le Tourette Sendromu (Dr. Öğr. Üyesi Müge Kuzu Kumcu)	341
9. Wilson Hastalığı (Doç. Dr. Bilge Gönenli Koçer).....	343
10. Ataksiler (Dr. Öğr. Üyesi Gül Yalçın Çakmaklı)	349
10a. Edinsel ve İmmün Aracılı Ataksiler (Dr. Öğr. Üyesi Gül Yalçın Çakmaklı)	351
10b. Herediter Ataksiler (Dr. Öğr. Üyesi Gül Yalçın Çakmaklı)	357
11. Herediter Spastik Parapareziler ve Spastiste Tedavisinde Nöroloji Uzmanının Yeri (Doç. Dr. Bilge Gönenli Koçer, Doç. Dr. Erhan Arif Öztürk).....	365
12. Seyrek Saptanan Hiperkineziler ve Temel Semptomu Hareket Bozukluğu Olan Diğer Seyrek Hastalılar (Dr. Öğr. Üyesi Bahar Say)	369
12a. Paroksizmal Diskineziler (Dr. Öğr. Üyesi Bahar Say)	369
12b. Miyoritmi (Dr. Öğr. Üyesi Bahar Say).....	373
12c. Miyokimi (Dr. Öğr. Üyesi Bahar Say).....	375
12d. Poliminimiyoklonus (Dr. Öğr. Üyesi Bahar Say).....	379
12e. Stiff-person Sendromu (Uzm. Dr. Ceyla Ataç)	381
12f. Serebrotendinöz Ksantamatoz (Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Tüfekçioğlu)	385
12g. Nieman-Pick Sendromu Tip C (Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Tüfekçioğlu).....	389
12h. Nöroakantositoz (Uzm. Dr. Ceyla Ataç).....	397
İndeks.....	403



Şekil-5 • Parkinson hastalığı patogenezinin sorumlu olduğu düşünülen temel hücre içi yollar ve aralarındaki etkileşim.

- Küçük organellerin lizozom tarafından doğrudan yutulularak ortadan kaldırılması **mikro-otofaji**,
- Sitozolde bulunan katlanmamış proteinler gibi daha küçük yapıların süreci kolaylaştıran şaperon moleküllerine bağlanarak spesifik reseptörler aracılığıyla lizozom içine alınması şaperon-aracılı otofaji,
- Mitokondri gibi daha büyük organellerin önce fagozom tarafından kuşatılıp sonra bu yapının lizozom ile birleşmesi sonucu sorunlu organelin ortadan kaldırılması ise **makro-otofaji** olarak adlandırılır.

A-sinükleinin doğal (native) formu şaperon-aracılı otofaji ile yıkılır; şaperon roteini HSC-70 tarafından bağlanır ve LAMP-2A (lizozom-ilişkili membran proteini tip 2A) reseptörü aracılığıyla lizozom içine alınarak yıkılır. Mutant α-sinüklein proteini bu yolla yıkılamadığı için sitozolde birikme eğilimindedir. Aslında mutant formlar LAMP-2A reseptörüne daha kuvvetli bağlanır ancak lizozom içine alınamaz, bunlar daha çok reseptör inhibitörü gibi rol oynar ve diğer proteinlerin de yıkımına engel olur. Doğal α-sinüklein proteini de aşırı miktarlarda sentezlendiği zaman bu yolla yıkımı yeterli olmaz ve oligomerik formlar oluşmaya başlar. A-sinüklein ile okside olmuş dopaminin etkileşimi sonucu oluşan protein kompleksi, α-sinükleinin mutant formları gibi şaperon-aracılı otofajiyi inhibe eder. Bu toksik formun beyinde en yoğun olarak olduğu beyin bölgeleri olan substansiya nigra ve lokus seruleusun, aynı zamanda PH patogenezinde nöronal kaybın en belirgin ve öncelikli olarak ortaya çıktığı bölgeler olması anlamlıdır.



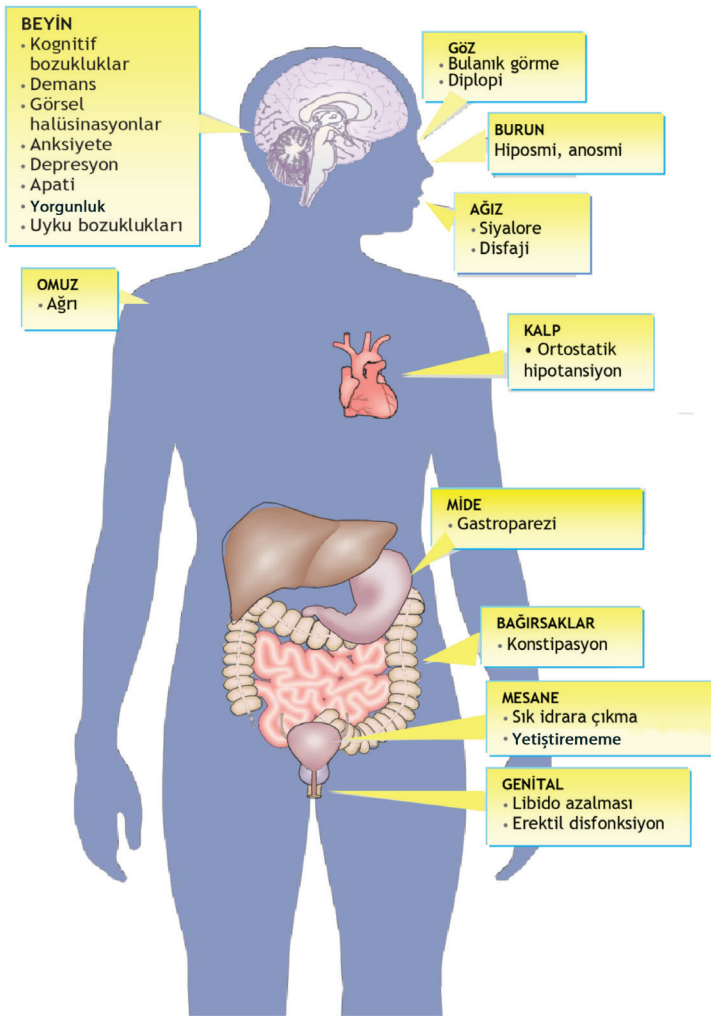
Şekil-7 • Parkinson Hastalığında moleküler yollar ve ilişkili genler (Siyah oklar normal fizyolojik yolları; kırmızı oklar ise PH ilişkili mutant proteinlerin patolojik yollarını göstermektedir.)

Ubikutin-proteazom sistemi, UCHL1 : Ubikutin C-Terminal hidrolaz L1, DJ-1: Daisuke-Junko-1
 FBXO7: F-box only protein 7, PINK1: PTEN tarafından indüklenen kinaz 1, CHRNA7 :Nöronal nikotinik asetilkolin reseptör subunit α -7. RIC3 : Resistant to Inhibitor of Cholinesterase 3 protein; kolinesteraz 3 inhibitörüne dirençli protein, PLA2G6 : Fosfolipaz A2 grup 6 geni, EIF4G1: Ökaryotik translasyon inisiyasyon faktör 4 gama 1, HTRA2: (diğer adıyla Omi) (high temperature regulated A2) mitokondrial serin proteaz, CHCHD2: Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 2, PTEN: Fosfataz ve tensin homolog, LRRK2: Lösin zengin tekrar kinaz 2
 TMEM230 : Transmembran protein 230, ATP13A2: ATPaz katyon taşıyıcı 13A2, GBA: Glukoserebrosidaz, GIGYF2: GRB-10 ile etkileşen GYF protein 2, VPS35: Vakuolar protein-sıralama ile ilişkili protein 35, DNAJC13: DNA J ısı şok protein aile üyesi C13, DNAJC6 : DNA J ısı şok protein aile üyesi C6, SNYJ1: Sinaptojin1

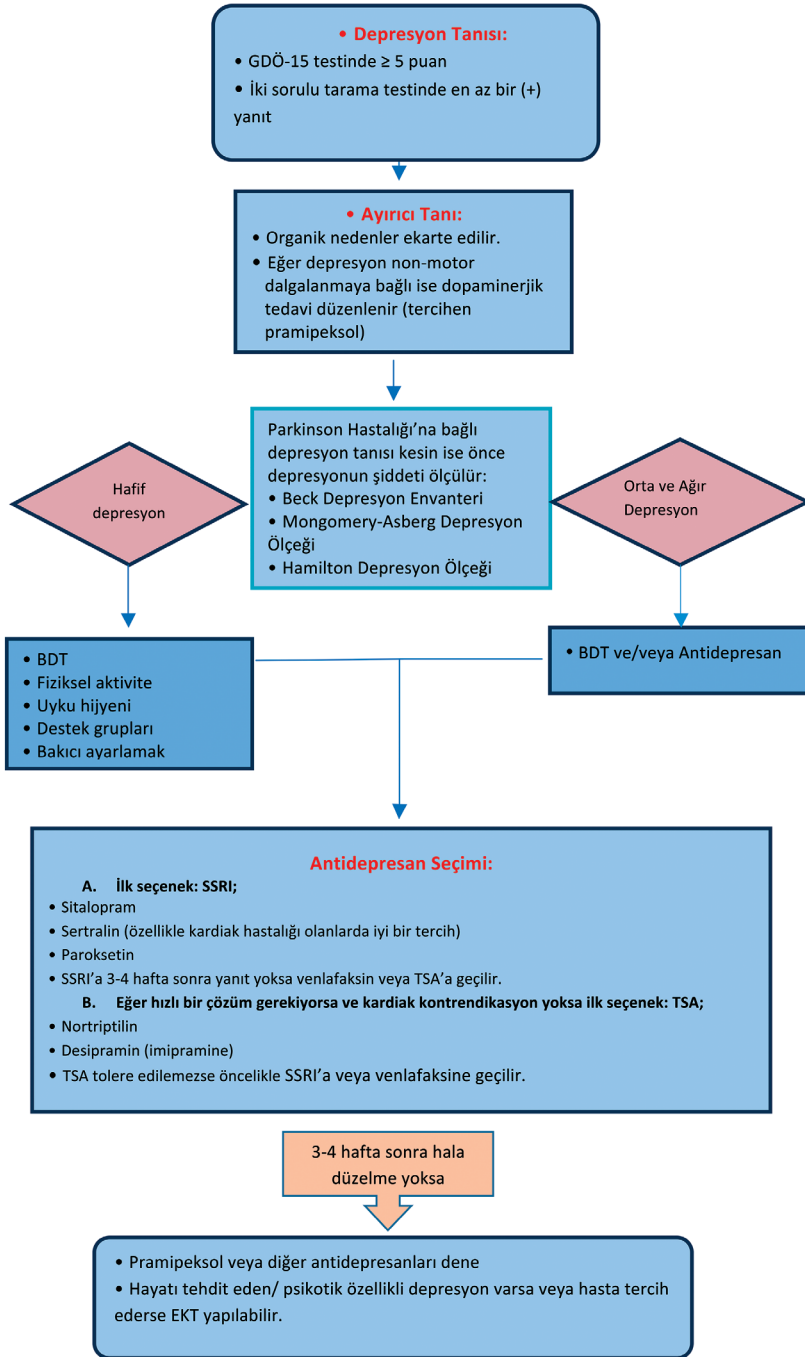
Non-motor Semptomların Patofizyolojisi ve Braak Hipotezi

Parkinson Hastalığı'nda patolojik gidişi (Şekil 9) derecelendirmek için kullanılan Braak evrelemesi, LC'nin birikimine göre yapılır. Lewy cisimciği beyinde ilk olarak olfaktor bulb, glossofaringeal sinirin dorsal motor nukleusu ve vagal sinirin otonomik bölgesinde görülür (evre 1). Lewy cisimcikleri kademeli olarak pons, SN ve en sonunda neokortekse (evre 6) yayılım gösterir. Motor semptomlar ilk olarak SN'ın etkilendiği 3. evrede ortaya çıkar ama hastalar genellikle PH tanısını 4. evrede alırlar ⁶. Ancak Braak hipotezi, NMS'in zamansal ilişkisini açıklamakta yetersiz kalır. ⁷

Braak hipotezi nöronal dejenerasyona göre değil, Lewy nörit formasyonuna göre yapılmıştır. Ayrıca bu yayılım paterni tüm hastalarda aynı şekilde görülmez. Örneğin,



Şekil-8 • Non-motor semptomların sistemlere göre dağılımı (orjinal makaleden adapte edilmiştir). ⁵



Şekil-11 • Parkinson Hastalığı'nda depresyon yönetiminin basamakları.

Tablo 16 • Alfa-Sinonükleopatilerin Ayırıcı Klinik ve Patolojik Özellikleri

	LCD	PH	SOY	MSA
Otonomik yetmezlik	+	+/-	+++	+++
Hareket bozuklukları	+	++	-	+++
Bilişsel bozukluk	+++	+	-	-/?
Lewy cisimciği	+	+	+	-
Glial stoplazmik inklüzyonlar	-	-	-	+

+:var, -:yok, sembollerin sayısı şiddeti gösterir. LCD: Lewy cisimcikli demans; PH: Parkinson hastalığı; SOY: Saf otonomik yetmezlik; MSA: Multisistem atrofi

A. Mesane Disfonksiyonu

- Mesane innervasyonu ve miksiyonun fizyolojisi kısaca aşağıdaki gibidir:

Mesaneden kalkan duyuşsal uyarı → Spinal kord → Pons → Frontal lob

Frontal inhibisyonu
devre dışı



Mesane (miksiyon başlar) ← Spinal Kord ← Pons

Şekil-12 Parkinson Hastalığında ürüner disfonksiyonun patofizyolojisi

Genellikle hiperaktif mesane vardır. Bu durumla alakalı olarak acil idrara çıkma isteği, tualete yetişemeyerek idrar kaçırma şikâyetleri yaygındır.

Bu irritatif belirtilerden detrussor hiperaktivitesi ve detrussor-sfinkter uyumsuzluğu sorumludur. Mesaneden gelen uyarıları, frontal lobdaki miksiyon merkezi alır. Burası ponstaki merkez üzerinden inhibisyonunu kaldırmazsa istemli olarak işeme başlatılmaz. Eğer kişi tuvalet ihtiyacını gidermeye karar verirse bu inhibisyon kalkar ve ponstaki miksiyon merkezi devreye girer. Pons üzerindeki inhibisyon PH'da ortadan kalkmıştır.

Ayrıca PH'da istemli olarak (sempatik sistem) idrar boşaltılmasında rol oynayan üretral sfinkter kası ile pelvik taban kasların bradikinezi nedeniyle idrarın boşaltılmasında sorun vardır.

Tedavi:

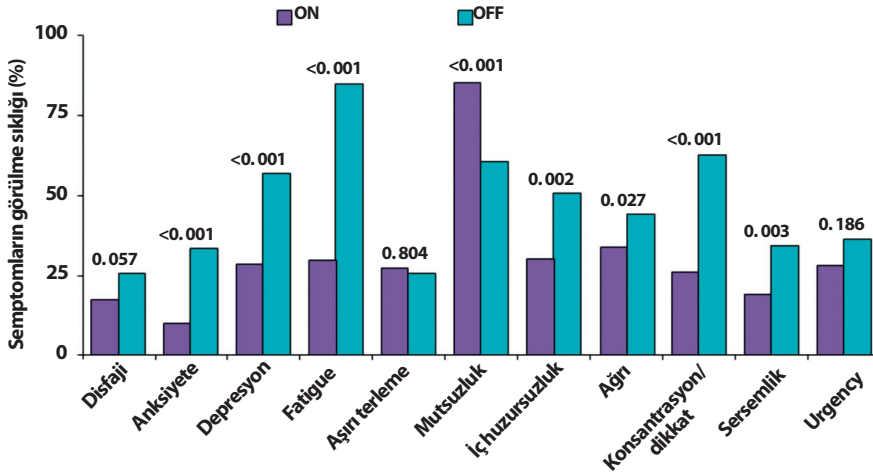
Detrusitör hiperaktiviteyi baskılayan ilaçlar. Antikolinergikler (oksibutinin, so-lifenasin, tolterodin). ³⁹ Dirençli vakalarda botulinum toksin uygulaması yapılabilir. ⁴⁰

dışında Non-Motor Dalgalanma Değerlendirme Enstrümanı, hastalardaki NMS'in, dopamin kullanımıyla zamansal ilişkisini sorgulayan bir ankettir. Geçerlilik çalışması yapılmamıştır. ²⁵ 2015 yılında geliştirilen Ardouin Parkinson Hastalığı Davranış Ölçeği ise geçerliliği yapılan ve PH'daki NMD'a spesifik bir yardımcı tanı aracıdır. ²⁷ Uygulanması yaklaşık bir saat sürer. Adı geçen anketlerin yapılması her zaman mümkün değildir. Bu nedenle doktorun NMD kavramını her zaman aklında bulundurması ve hastaları bu gözle değerlendirmesi önemlidir.

Özellikle "off" döneminde ortaya çıkan veya daha da kötüşelen NMS; fatigue, depresyon, anksiyete, iç huzursuzluk, konsantrasyon ve dikkat bozukluğudur ⁷⁰. Şekil 15. da görüldüğü gibi hepsinde anlamlı fark gözlenmesi de genel olarak tüm NMS'da "off" döneminde artış saptanmıştır ³¹. Acil durumlarda hızlı etkili preparatların verilmesi (apomorfın enjeksiyonu, MADOPAR Rapid 62. 5 tablets-ülkemizde yok) dramatik iyileşme sağlar. Bazen hasta bu semptomları yaşamaktan kaçınmak için motor "off" döneminde girmedeği halde sürekli levodopa alabilir. İşte o zaman dopamin disregülasyon sendromu veya dürtü kontrol bozukluğu gibi durumlar ortaya çıkar.

TEDAVİYLE İLİŞKİLİ NON-MOTOR SEMPTOMLAR

Parkinson Hastalığı tedavisinin altın standardı levodopadır. Dopamin agonistleriyle sıklıkla kombine edilirler. Bazı NMS hastalığın sürecinden bağımsız olarak direk dopaminerjik tedaviyle ortaya çıkabilir. Bu durum ilaç değişimini veya doz kısıtlamasını gerektirecek kadar şiddetli olabilir. Hekimin ilaç dozajını ayarlarken bunları göz önünde bulundurması ve hasta takiplerinde Tablo 19. daki semptomlara dikkat etmesi önemlidir. ¹¹³

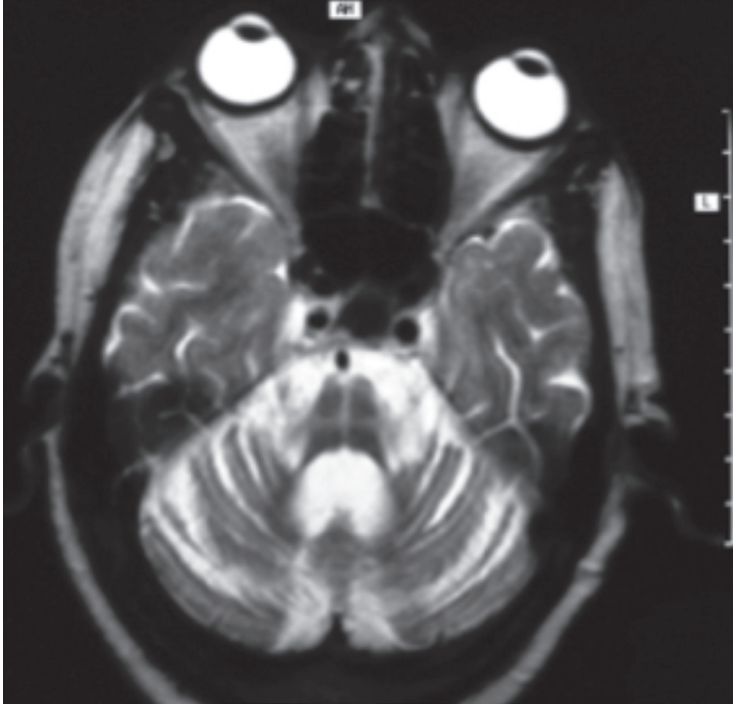


Şekil-14 • Non-motor semptomların, "on ve "off" döneminde görülme yüzdesi³¹

- Supin hipertansiyon için
§ Kısa etkili kalsiyum antagonistleri
- Emosyonel labilite için
- Orofasyal distoni
§ Botulinum toksin

-İnspiratuvar stridor varlığında botulinum toksinden kaçın-

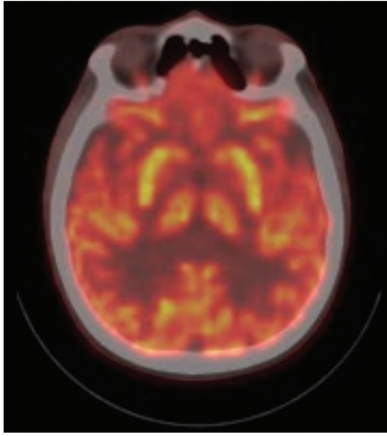
- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
- Psikoz varlığında klozapin/ketiapin, psikososyal destek.



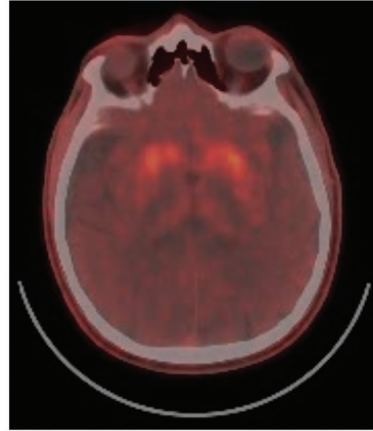
Şekil-21 • Ponda sıcak haç çöreği işareti (Hot-cross bun sign)

Kortikobazal Dejenerasyon (KBD)^{15, 16}

- >50 yaş başlangıçlı, progresif seyirli bir taupatidir.
- Klinik pratikte tanı Şekil-22' de özetlenmiştir.



a



b

Şekil-24 • 74 yaşında erkek hasta, apraksi ve yürüme güçlüğü şikayetleri nedeniyle **A)** Parkinson Hastalığı ön tanısı ile yapılan 18F-FDG PET/BT görüntülemesi normalken, 18F-FDOPA PET/BT'de bazal ganglionlarda düşük düzeyde ve nonhomojen aktivite tutulumu izlenmiş olup **B)** Parkinson Hastalığı ile uyumlu bulunmuştur.

Tablo 23• Parkinson Hastalığı Tanısında Kullanılan Başlıca Radyofarmasötikler

Hedef	Radyofarmasötik	PET/SPECT	Tutulum mekanizması	Bulgular
AADC	18F-Fluorodopa	PET	Presinaptik	Azalmış tutulum
DAT	I-123-beta-CIT	SPECT	Presinaptik	Azalmış tutulum
	I-123 FP-CIT (ioflupan)			
	C-11 metilfenidat	PET		
	C-11 –CFT			
VMAT2	C-11 DTBZ		Presinaptik	Azalmış tutulum
	F-18 DTBZ			
D2 reseptörü	C-11 racloprid	PET	Postsinaptik	Artmış tutulum
	F-18 falliprid			
	I-123 IBZM	SPECT		
	I-123 epideprid			
GLUT	18F-FDG	PET	Metabolizma	Striatumda, özellikle putamende hipermetabolizma



Parkinson Hastalığı semptomlarının tedavisinde levodopa'dan sonraki en güçlü ilaç grubunu oluştururlar.



Levodopa tedavisinin geciktirilmesi amacıyla, özellikle genç başlangıçlı olgularda monoterapide ilk seçenek olarak kullanılırlar



Tedaviye levodopa yerine dopamin agonistleri ile başlamak tepe dozu diskinezi ve doz sonu kötüleşmesi gibi motor komplikasyonların ortaya çıkma olasılığını azaltır ve ortaya çıkma sürelerini geciktirir.



Motor dalgalanmaların tedavisinde de etkilidirler.

Şekil-36 Dopamin agonistlerinin klinik kullanımı

Ergo türevi dopamin agonistlerinden özellikle Pergolid ve Kabergolin'in uzun süreli ve yüksek doz kullanımlarıyla kardiyak valvulopati ve retroperitoneal fibrozis riski ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle FDA, Sağlık Bakanlığı gibi üst kurumlar ergo türevi Bromokriptin, Lisurid, kabergolin ve Pergolid'in ilk seçenek dopamin agonisti olarak kullanılmasını önermemektedir. Ancak yine de mutlaka kullanılmaları gereken durumlar için ise öneriler Tablo 26'daki gibidir.

Tablo 25 • Dopamin agonistleri

Ergo türevi agonistler	Non-ergo türevi agonistler
Bromokriptin	Apomorphin
Kabergolin	Piribedil
Lisurid	Pramipeksol
Pergolid	Ropinirol
	Rotigotin

gelişen kararsız plazma konsantrasyonu ile ilgili olan, diskineziler ve ilaç yanıtında dalgalanmalardır.

- Levodopa içeren ve ilişkili preparatlar Tablo28'de verilmiştir.
- Levodopa tedavisinin yan etkileri, kontraendikasyon ve ilaç etkileşimleri Tablo 29 da verilmiştir.

Tablo 28 • Levodopa İçeren ve İlişkili Preparatlar

Etken Madde	Ticari İsim		Farmasötik form
Levodopa + Benserazid Levodopa+Karbidopa	Madopar ® Sinemet ® Dopadex SR ®	Hızlı etki, daha kıs t ½	100+25 mg, 200+50 mg tablet 100+25 mg kapsül 100+25 mg tablet
Levodopa+Karbidopa (Uzatılmış salınım) Levodopa+ Benserazid (yavaş salınım)	Madopar HBS®	Daha geç etki, daha uzun t½	200+50 mg tablet
Levodopa+Karbidopa +Entakapon	Stalevo ® Levokapon® Antipar®		50+12, 5+200mg tablet 75+18, 75+200mg 100+25+200mg 125+31, 25+200 mg 150+37, 5+200mg 200+50+200mg Ek olarak 175+43, 75+200mg
Karbidopa / Levodopa (dilde çözünen form)	Parcopa® (Amerika)	Oral alımı kısıtlı hastalarda	10 mg/ 100 mg 25 mg/100 mg 25 mg /250 mg
Karbidopa / Levodopa (uzatılmış salınım)	Rytary ® (Amerika)	Uzun etkili Form	23. 75 mg / 95 mg 36. 25 mg / 145 mg 48. 75 mg/ 195 mg 61. 25 mg / 245 mg
KOMT inhibitörleri			
Entakapon Tolkapon Opikapon	Comtan® Tasmar® Ongentys ® (Amerika, Portekiz)		200 mg tablet 100 ve 200 mg 50 mg kapsul

Kısaltmalar: KOMT: Katekol-O-Metiltransferaz

Tablo 30 • Klinik Kullanımdaki Katekol-O-Metiltransferaz inhibitörleri^{1,2}

	Tolkapon	Entakapon	Opikapon
Günlük doz sıklığı	3	<=10	1
tmax	1.4-1.8 saat	0.4-0.9 saat	1.4-4 saat
In vivo maksimal inhibisyon için geçen süre (saat)	1	0.5	3
Metabolizma	Konjugasyon KOMT ile metilasyon Sitokrom p450	İzomerizasyon sonrası konjugasyon	Sulfasyon konjugasyon
Metabolit atılımı Dışkı İdrar	%40 %60	%80-90 %10-20	%70 %12
t1/2	1-4 saat	1-2.2 saat	2.94 saat Ancak yavaş disosiasyon nedeniyle KOMT inhibisyon etkisi uzun
Plazma proteinlerine bağlanma	%99.8	%98	%99
Doz	100-200 mg (maksimum 400 mg) Günde 3 kez	200 mg her levodopa dozu ile birlikte. Maksimum 2000mg	50 mg, gece tek doz, son Levodopa dozundan 1 saat sonra.
Günlük off süresindeki azalma (ortalama)	98 dakika	41 dakika	60.8 dakika
KOMT inhibisyonu	Perifer ve beyin (klinik olarak gösterilememiştir).	Sadece periferik	Sadece periferik
Yan etki	Hepatotoksisite, Bulantı, kusma, Diskinezi.	İdrar rengini boyama, İdrar, kusma, diskinezi.	Diskinezi, uyku bozuklukları, baş ağrısı, ağız kuruluğu, kabızlık, kas krampları.

- Mevcut üç KOMT inhibitörünün randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalarının meta analizi¹⁴ değerlendirildiğinde;
 - o Günlük total Levodopa dozunu azaltma etkisine göre:
 - § Tolkapon>Entakapon=Opikapon
- On süresini artırma ve off süresini kısaltma açısından
 - § Tolkapon>Entakapon=Opikapon (İstatistiksel olarak sınırda anlamlı)
- Yan etki profili açısından, genel olarak iyi tolere edilmektedirler. Yan etkiler genelde tedavinin ilk beş haftasında görülürken, çalışmalarda ilaç ilişkili ölüm saptanmamıştır.
- Tolkaponun kontrollü çalışmalarında, toplam on altı hastada, karaciğer enzim yüksekliği saptanırken, altı kişi ilaç kesildikten sonra, geri kalanı da spontan olarak düzelmiştir.



Şekil-43 LND0612 Transkutanöz Yama-Pompa.

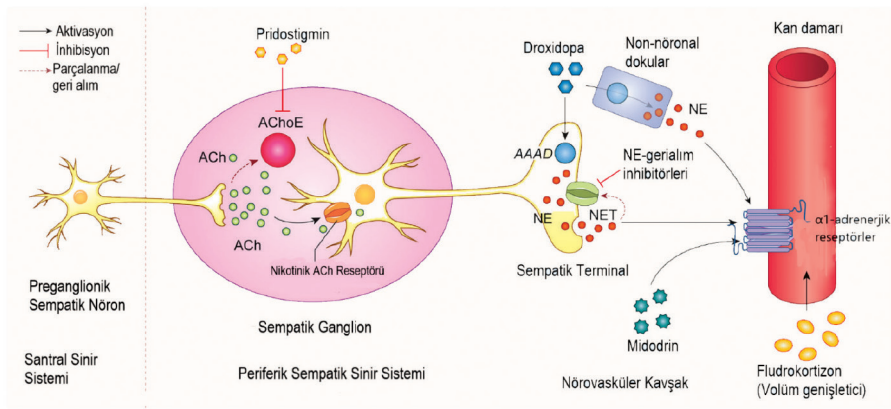
Tablo 36 • ND0612 (Transkutanöz Levodopa) Çalışmaları

Çalışma dizaynı	Çalışma popülasyonu	Plazma LD konsantrasyonu	Etkinlik	Güvenlik ve tolerabilite
Faz I ³	54 sağlıklı gönüllü 0.08 ve 0.24 ml/saat LD/KD. Günlük doz 120/30 ile 360/90 mg arasında	400 -500 ng/ml ve stabil		İyi
Faz IIa ⁴ Çift kör RKÇ	30 ileri evre PH 2:1 randomize standart oral tedavi + ND0612 ve Standart oral tedavi + plasebo 2 hafta	ND0612 kolunda Cmax değişmeden 4.4 saat daha uzun süre kararlı Levodopa plazma düzeyleri sağlanıyor.		Minor ve geçici infüzyon bölgesi reaksiyonu
	Çalışma açık eti- ketliye dönüyor 16 hasta 1:1 ND0612 + entakapon 3x200mg ve sadece ND0612	ND0612 kolunda 550 ng/ml ND0612+entakapon 800 ng/ml	ND0612 off sü- resini 2.13-2.42 saat azaltıyor. Hayat kalitesi, uyku kalitesi ve global klinik izlenim ölçekle- rinde düzelme	Minor ve geçici infüzyon bölgesi reaksiyonu

Kısaltmalar: RKÇ: Randomize kontrollü çalışma, PH: Parkinson Hastalığı, LD/KD: Levodopa/Karbidopa, Cmax: Maksimum Serum Konsantrasyonu

Nörojenik Ortostatik Hipotansiyonun Tedavisinde Kullanılan İlaçların Etki Yerleri Ve Mekanizmaları

- Pridostigmin, Asetilkolinesterazı (AChE) sempatik ganglionda inhibe ederek, Asetilkolin (ACh) seviyelerini artırır, sempatik iletimi artırır.
- Droksidopa, hem nöronal hem ekstrasöronal dokularda, AAAD enzimi ile norepinefrine dönüştürülür.
- Atomoksetin, norepinefrin taşıyıcısını (NET) bloke eder ve sempatik terminalde norepinefrin seviyelerini artırır.
- Midodrin, direkt alfa adrenerejik agonist etkisi ile norepinefrin ile aynı reseptörleri aktive eder.
- Fludrokortizon, intravasküler volümü artırır.



Şekil-48

NE: Norepinefrin, ACh: Asetilkolin

KAYNAKLAR

1. Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord* 2018; 33:372-390.
2. Grijalva CG, Biaggioni I, Griffin MR, Shibao CA. Fludrocortisone Is Associated With a Higher Risk of All-Cause Hospitalizations Compared With Midodrine in Patients With Orthostatic Hypotension. *J Am Heart Assoc* 2017; 6.
3. Parsaik AK, Singh B, Altayar O, et al. Midodrine for orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Gen Intern Med* 2013; 28:1496-1503.
4. Hauser RA, Hewitt LA, Isaacson S. Droksidopa in patients with neurogenic orthostatic hypotension associated with Parkinson's disease (NOH306A). *J Parkinsons Dis* 2014; 4:57-65.
5. Hauser RA, Heritier S, Rowse GJ, Hewitt LA, Isaacson SH. Droksidopa and Reduced Falls in a Trial of Parkinson Disease Patients With Neurogenic Orthostatic Hypotension. *Clin Neuropharmacol* 2016; 39:220-226.
6. Byun JI, Moon J, Kim DY, et al. Efficacy of single or combined midodrine and pyridostigmine in orthostatic hypotension. *Neurology* 2017; 89:1078-1086.
7. Shibao C, Raj SR, Gamboa A, et al. Norepinephrine transporter blockade with atomoxetine induces hypertension in patients with impaired autonomic function. *Hypertension* 2007; 50:47-53.

2f1a12. PARKİNSON HASTALIĞI KABIZLIĞI İÇİN KULLANILAN İLAÇLAR

Uzm. Dr. Başak Bolluk Kılıç

Parkinson Hastalığı kabızlığı tedavisinde sınıf 1 kanıtı sahip etkinliği olan üç ilaç grubu mevcuttur:

- 1) Prebiyotikler, probiyotikler
- 2) Osmotik laksatifler
- 3) Lubiprostone



Şekil-49

1) Prebiyotikler, probiyotikler

Birisi çift kör plasebo kontrollü iki çalışmada da **probiyotik** içeren süt ürünleri tüketenlerde bağırsak hareket sıklığında artış, şişkinlik hissi ve abdominal ağrıda azalma saptanmıştır (1).

2) Makrogol

Bağırsaklardaki sıvı miktarını arttırıp dışkıyı yumuşatarak etki eden bir osmotik laksatifir. PH kabızlığında etkinliği ve güvenliği kanıtlanmıştır.

- Birisi çift kör plasebo kontrollü iki klinik çalışmada isoosmotik makrogol elektrolit solüsyonunun PH'da konstipasyonu düzelttiği gösterilmiştir (1, 2, 3). İyi tolere edilir ve motor semptomları kötüleştirmez.
- Renal ve kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hastalarda aşırı volüm yük ve elektrolit değişikliğine yol açabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

3) Lubiprostone

- Kronik konstipasyon tedavisinde FDA onaylı bir klorid kanalı aktivatörü.
- Gastrointestinal epitel yüzeyindeki klorid kanallarını aktive ederek klordan zengin sıvı salınımını uyarır.
- Dışkıyı yumuşatır ve motiliteyi arttırır.
- Abdominal şişkinlik ve ağrıyı da düzeltir.

Hidroterapi (Akuaterapi)

- Parkinson hastalarında su içi egzersiz sırasında rijidite ve diskinetik hareketler büyük ölçüde ortadan kalkmaktadır (12).
- Egzersiz havuzları hastalara düşme riskinin olmadığı, rahat hareket edebilecekleri uygun bir ortam sağlar.
- Hidroterapi herhangi bir aerobik egzersiz, güçlendirme, yürüme ve denge egzersizlerinin yapılabilirdiği bir rehabilitasyon yöntemidir. Ancak asıl olarak aerobik egzersiz ve suyun direncine karşı yapılan güçlendirme egzersizlerini içerir (13). Yerde yapılan egzersizlere göre denge ve fonksiyonel mobilite üzerinde daha etkili olduğu bildirilmektedir (13).
- İki ay boyunca haftada beş gün bir saatlik hidroterapinin yerde yapılan egzersizlere göre orta evredeki Parkinson hastalarında denge üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (14).
- Rijiditesi su içinde azalan hastaların emosyonel olarak da kendisini daha iyi hissettiği akılda tutulmalıdır.

Sanal Rehabilitasyon Sistemleri

- Giyilebilir teknolojiler kullanılarak ya da kullanılmadan, gövde hareketlerine duyarlı sensörlerle hastayı yönlendiren sistemler kullanılır.
- Hastaların evde kendi başlarına bu tedavileri uygulayabilmeleri önemlidir.
- Sanal rehabilitasyon sistemlerinin bir fizyoterapistin eşliğinde (görsel, sesli ve dokunsal ipuçları kullanarak) tedaviyi günlük seanslar şeklinde, yoğun uygulanması daha etkilidir.
- Denge ve yürüme bozukluğu olan hastalar sanal rehabilitasyon sistemlerini düşme riski olmadan, asıcı ya da ağırlık taşıyan sistemlerin desteğiyle kullanabilir.
- Haftalık optimal 7-8 seans sanal rehabilitasyon Parkinson hastalığında etkilidir (15).



Şekil 53a

Şekil 53a. İki görevli, 3D sanal yürüme eğitimi



Şekil 53b

Şekil 53b. Adım genişliklerinin ayarlandığı, görsel ipuçları yürüme eğitimi



Şekil 53c

Şekil 53c. Denge platformunda ağırlık aktarma eğitimi

Tablo 57 • Erken Evre Parkinson Hastalığı'nda tedavi (1) (Fox ve ark 2018'den modifiye edilmiştir)

	Erken evre Parkinson Hastalığı'nda monoterapi	Erken evre Parkinson Hastalığı'nda levodopaya ek tedavide
Klinik olarak faydalı	• Levodopa • Dopamin reseptör agonistleri ◦ Piribedil ◦ Pramipeksol ◦ Ropinirol ◦ Rotigotin ◦ Kabergolin ◦ Pergolid • MAO-B inhibitörleri ◦ Rasajilin ◦ Selejilin • Antikolinerjikler	• Dopamin reseptör agonistleri ◦ Piribedil ◦ Pramipeksol ◦ Ropinirol ◦ Rotigotin • Rasajilin • Zonisamid • Antikolinerjikler
Muhtemelen faydalı	• Dopamin reseptör agonistleri ◦ Bromokriptin • Amantadin	• Dopamin reseptör agonistleri ◦ Bromokriptin • Amantadin
Araştırılan		• Selejilin • Bilateral STN-DBS

Kısaltmalar: STN-DNS: Subtalamik Nükleus- Derin Beyin Stimülasyonu

Erken ve Orta Evre Parkinson Hastalığının Tedavisine Pratik Yaklaşım

- Tedavi planlanırken (1-3):
 - ◊ Yaş
 - ◊ Klinik olarak daha belirgin olan bulgusu
 - ◊ Hastalık şiddeti ve özürllülük seviyesi
 - ◊ Ek hastalıklar
 - ◊ Kognitif ve psikiyatrik durumu
 - ◊ Mesleği
 - ◊ Tedavinin rölatif etkinliği
 - ◊ Potansiyel yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.
- Tedaviye tanı konduğu anda ve monoterapi ile başlanmalıdır (2).
- İlaç yavaş titre edilmeli; bulantı olursa ve tolere edilemiyorsa tedaviye anti-emetik (domperidon) eklenmelidir (2).
- Semptomları kontrol altına alan ve yan etkilerin tolere edildiği minimum doz hedeflenmelidir (2).
- Yeterli semptom kontrolü sağlanamadı ise ilaç tolere edilen maksimum doza kadar artırılmalıdır. Ancak özellikle genç hastalarda yüksek levodopa dozu motor komplikasyon riskini artıracığından ek tedaviye daha erken geçilebilir (2).

- Provoke etmek için hastadan hızlı kısa adımlarla yürümesi ya da yürürken ani dönüşler yapması istenebilir, her zaman provoke edilemeyebilir (4).
- Medikal tedavi başlanılıp takibe alındığı dönemde, egzersiz eğitimi, iş uğraşı terapisi ile günlük yaşamın düzenlenmesi ve baston gibi yardımcı cihaz önerilmesi ilk sıradaki tedavi seçenekleridir (2).
- Hafif düzeyde, günlük yaşam aktivitelerini bozmayan donmaların ciddiye alınıp, erken rehabilite edilmesi önemlidir. Çünkü ilerleme ihtimali kaçınılmazdır. Hastaya eğitim verilmeli, düşme riski, donmayı tetikleyici faktörler ve önleyici önlemler öğretilmelidir (Tablo 64) (2).

Tablo 64 • Yürümenin Donmasını Tetikleyici Faktörler ve Engelleyici Önlemler (2)

Yürümeye başlama	Salınım fazında ayağı öne atmadan diğer ayağa ağırlığı vermek
Dar dönüşler	Bir hat üstünde veya bir refakatçinin yanında geniş bir yay olarak dönmek
Dar çevre	Yaşam alanlarını genişletmek
Zaman baskısı	Davranışsal modifikasyon
Kalabalık alanlar	Endişe kontrolü
İkili görev (Dual-task)	Dikkati yürümeye vermek

- İleri düzeyde donması olan hastalarda yoğun fizik tedavi önerilir (2).
- Bisiklete binme sırasında hastalarda nadiren donma görülür, uygun olan hastalara dışarda, denge sorunu olanlara evde egzersiz bisikleti önerilir (5).
- Davranışsal öz-yönetim stratejileri tedavide kullanılabilir (6). Posterior putamen kontrolündeki habitual motor hareketlerin, anterior putamen kontrolündeki amaçla yönelik hareketler haline getirilmesi hedeflenir (7). Hastaya kendi kendisini yönlendirecek komutlar veya **ipuçları** vererek yönlendirmesi öğretilir (6).



Şekil-59 Donma tedavisi için davranışsal stratejiler (6)

2f2h. PARKİNSON HASTALIĞINDA KABIZLIK VE TEDAVİSİ

Uzm. Dr. Başak Bolluk Kılıç

Kabızlık, tüm Parkinson Hastalarının yaklaşık %66'sında gözlenen yaşam kalitesini belirgin ölçüde bozan en önemli non-motor semptomlardan biridir (1).

Haftada 3 defadan daha az dışkılama kabızlık olarak kabul edilir.

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda haftalık bağırsak hareketlerinin sayısı, kabızlık şiddeti ve PH gelişme riski arasında anlamlı bir ilişkili gözlenmiştir (2).

Henüz substantia nigra da dejenerasyon başlamadan önce bile Vagusun dorsal motor çekirdeğinde, myenterik pleksusta ve enterik sistemde Lewy cisimciği patolojisi gösterilmiştir (3). Kabızlık PH'da motor semptomlardan önce bile başlayabilir.

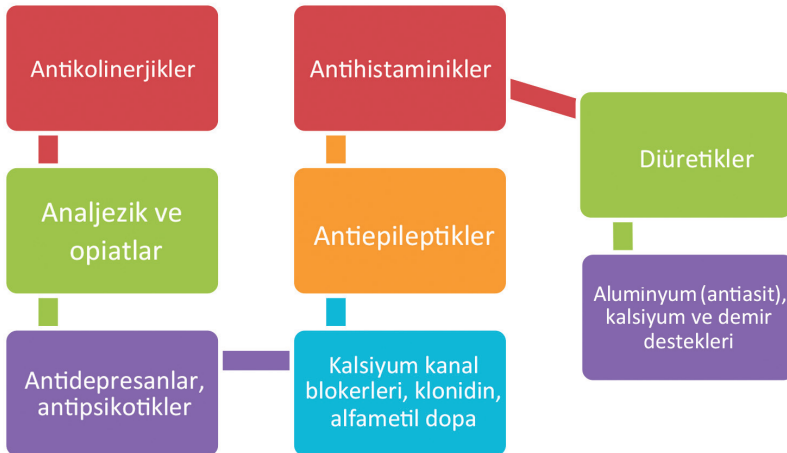
Olası Patofizyoloji

- Hastalarda intrinsek ve ekstrinsek vagal innervasyon anormalliklerine bağlı olarak kolon motilitesi ↓↓ kolon geçiş zamanı ↑↑. Edwards ve ark. PH'da ortalama kolon geçiş zamanının 44 saat olduğunu, kontrol grubunda ise bu sürenin 20 saat olduğunu göstermişlerdir (4).
- Kolon kontraktilitesinin düzenlenmesini sağlayan parasempatik liflerdeki dejenerasyon, geçiş zamanında yavaşlamayla birlikte defekasyon sıklığında da azalmaya yol açar.
- Bir başka neden ise pelvik kasların dissinerjisidir. Özellikle puborektal kasların ve anal eksternal sfinkterin relaksasyonunda yetersizlik ya da tam tersi kontraksiyonun olması ve defekasyonda birlikte çalışan kasların koordinasyonunun bozulması sonucu outlet tipi konstipasyon ortaya çıkar.
- Outlet tipi konstipasyonda kaslardaki kontraksiyonun fokal distoni özelliğinde olduğu bildirilmiştir (2). Hatta puborektal kasa ya da anal sfinktere botulinum toksin enjeksiyonunun yararlı olduğu gösterilmiştir.

TEDAVİ

- Tedaviye başlarken ilk basamak hastanın medikal tedavisini gözden geçirmek, kullanmakta olduğu ilaçlardan konstipasyona yol açabilecek olanların dozunu ayarlamak veya kesmektir.

Konstipasyonu indükleyen ilaçlar



Şekil-60

2f2j. PARKİNSON HASTALIĞINDA YORGUNLUK VE TEDAVİSİ

Dr. Seda Kibaroglu

- Parkinson hastalığının (PH) nonmotor bulguları içinde, nerdeyse %50 sıklıkta görülen ve özürleyici semptomlarından biridir¹.
- Hastalığın intirinsik bir semptomu olduğuna ve hatta hastalığın erken dönemlerinde premotor bir bulgu olarak ortaya çıktığına dair kanıtlar vardır². Levodopa naiv hastaların %35-55'inde, yorgunluk ciddi bir problem oluşturmaktadır.
- Patofizyolojisi hala net ortaya konulamamıştır. Chaudhuri ve Behan, neostriatum ile prefrontal korteksi bağlayan striato-talamo-kortikal döngülerin disfonksiyonu sonucu oluştuğu hipotezini ileri sürmüştür³.
- PET çalışmalarında, yorgunluk ile insula ve striatumdaki serotonerjik disfonksiyon ve limbik disfonksiyon arasında ilişkili kurulmuştur^{4,5}.

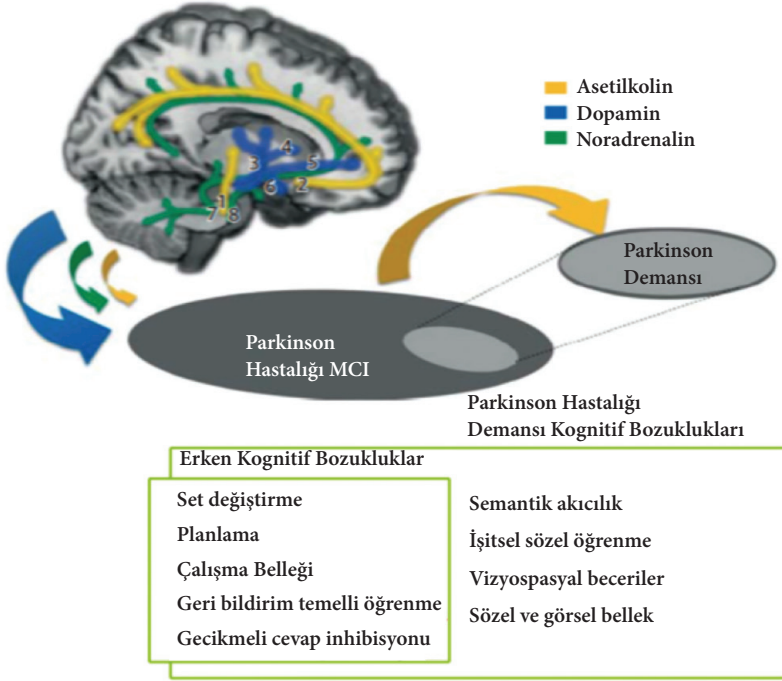
Yorgunluğun Ölçümünde Kullanılan Standardize Ölçekler

- Parkinson Yorgunluk Ölçeği, PYÖ (*Parkinson Fatigue Scale, PFS*)
◊ Parkinson Hastalığına özgü tek ölçek
- Yorgunluk Şiddeti Ölçeği, YŞÖ (*Fatigue Severity Scale, FSS*)
- Çok Boyutlu Yorgunluk Envanteri, ÇBYE (*Multidimensional Fatigue Inventory, MFI*)
- Yorgunluk Değerlendirme Envanteri (*Fatigue Assessment Inventory, FAI*)
- Tablo 72'de Uluslararası Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Derneği tarafından değerlendirilen yorgunluk ölçekleri ve değerlendirme sonuçları verilmiştir⁶.
- Tablo 73'de PH'da yorgunluğun tedavisi ile ilgili çalışmalar arasında olumlu sonuç alınan uygulamalar verilmiştir.

Tablo 72 • Uluslararası Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Derneği Tarafından Değerlendirilen Yorgunluk Ölçekleri ve Değerlendirme Sonuçları

Ölçek	İtem	Değerlendirme için gerekli zaman	Yorgunluk tanımı verilmiş mi?	Yorgunluğun değerlendirildiği zaman aralığı	Sorunları	Şiddet ölçeği için destek	Tarama için destek
FAI	29	10-30 dakika	Evet	2 hafta	Uzun	Öneri	Öneri
FSS	9	5 dakika	Hayır	2 hafta	Yok	Tavsiye	Tavsiye
FACIT-F	13	5 dakika	Hayır	1 hafta	Yok	Öneri	Tavsiye
MFI	20	10-20 dakika	Hayır	Son zamanlarda	Uzun	Tavsiye	Öneri
PFS	16	15 dakika	Hayır	2 hafta		Tavsiye	Öneri
D-FIS	8	5 dakika	Evet	Bugün	Yok	Öneri	Listelendi

Kısaltmalar : FAI: Fatigue Assessment Inventory FSS: Fatigue Severity Scale, FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, MFI: Multidimensional Fatigue Inventory, PFS: Parkinson Fatigue Scale, D-FIS: Daily Fatigue Impact Scale



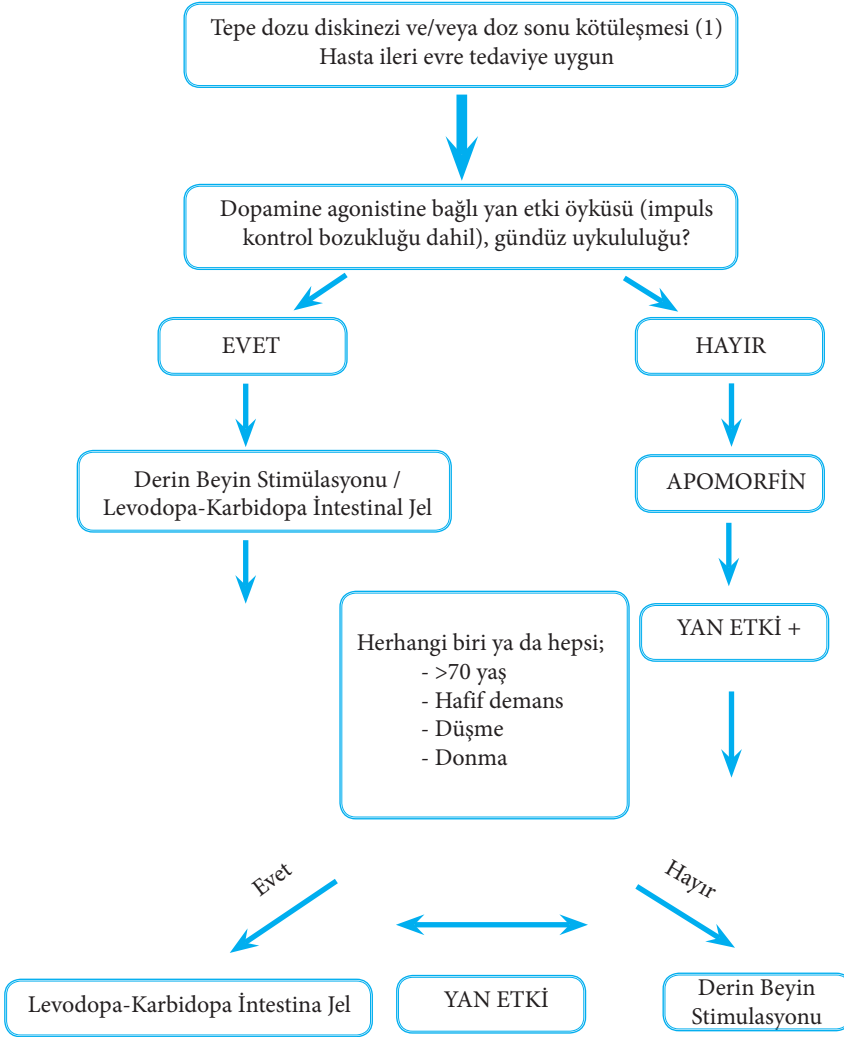
Şekil-65 Parkinson hastalığı kognitif etkilenim yolları (7).

Kısaltmalar: MCI: Hafif Kognitif Bozukluk

Kolinerjik yollar: (1) pedinkülopontin çekirdekten talamus, (2) Meynert'in bazal çekirdeğinden neokortekse; Dopaminerjik yollar: (3) nigrostriatal: substansiya nigradan (pars kompakta) striatuma, (4) mezolimbik: ventral tegmental alandan nucleus akkumbense, (5) mezokortikal: ventral tegmental alandan frontal kortekse, (6) tuberoinfundibular: hipotalamustan hipofize; Noradrenerjik yollar: (7) lateral tegmental çekirdekten amigdala ve hippocampus, (8) locus coeruleus hipotalamus, talamus, amigdala, korteks ve serebelluma.

Parkinson Hastalığı Demansının Görüntüleme Bulguları

- Erken dönemde:
 - ◊ Yapısal MR' da oksipital, pariyetal, medial temporal ve prefrontal atrofi.
 - ◊ Kranyal (18F) florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisinde (FDG-PET) frontostriatal devrelerde, pariyetal ve oksipital bölgelerde hipometabolizma.
- İleri dönemde:
 - ◊ Yapısal MR' da bilateral frontalde belirgin, temporal, pariyetal ve oksipital bölgelerde olmak üzere yaygın kortikal ve kaudatta belirgin subkortikal atrofi.
 - ◊ Kranyal FDG-PET' te temporal, pariyetal ve oksipitalde daha belirgin hipometabolizma.
 - ◊ Kolinerjik PET' te frontal ve temporo-pariyetalde belirgin kolinerjik defisit.
 - ◊ Dinlenme durumu fonksiyonel MR' da kortikostriatal bağlantısalılıkta azalma.



Şekil-67 Cihaz destekli tedavi seçimi algoritması.



KİME??

- İdyopatik Parkinson Hastalığı
- Optimal medikal tedaviye rağmen özürleyici semptomlar
- Levodopa ile iyi düzelme



KİME DEĞİL??

- Orta ya da ileri şiddette kognitif tutulum
- Tedaviye dirençli şiddetli depresyon, psikoz (ilaçlara bağlı olmayan)



KİME DİKKATLİ OL??

- Kraniyal MR normal değil
- İleri yaş
- Hastalık süresi <5 yıl

Şekil-68



Cerrahiye yanıtta en iyi prognostik belirleyici levodopa yanıtıdır. Bütün çalışmalar hastaların cerrahiden sonra hastanın ancak levodopayla iyileştiği kadar iyileştiğini saptamıştır. Bu cevabın sürekli ve komplikasyonsuz olması yöntemin avantajıdır. Tremor hariç levodopa ile kısa süreliğine bile olsa düzelmeyen hiçbir sorun cerrahi ile düzelmez (2). Hastalar en iyi “on” hallerinden daha iyi bir düzelme göstermeyeceklerdir.



Olası diğer tanılar; kognitif fonksiyon testleri, göz sakkadik hareketleri muayenesi, postural hipotansiyon ve postural instabilite, serebellar ve kortikospinal bulguların varlığı ile ekarte edilmelidir (3)



Aksiyel semptomlar: Yürüme ve konuşma bozuklukları bu yöntemle düzelmemekte hatta hastaların %10 kadarında daha kötüleşmektedir (4).

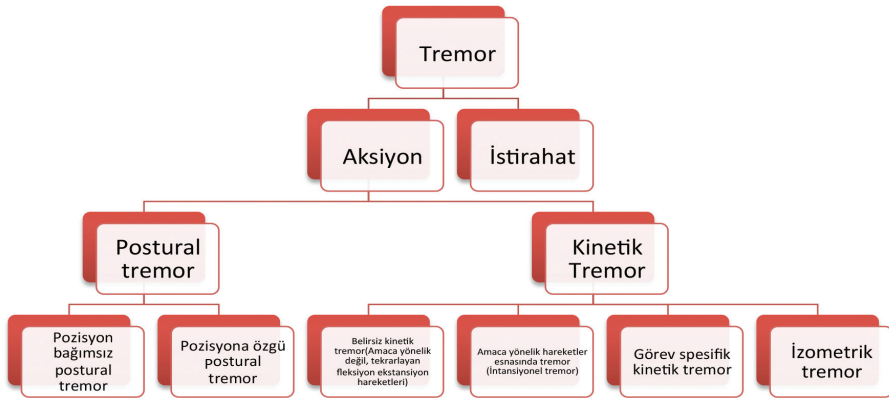


Hastalık süresi ortalama 16 yıl ve altında olan hastalarda daha iyi sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (5).



Preoperatif değerlendirilmesi gereken önemli şeylerden biri de hastanın nöropsikiyatrik durumudur. Parkinson hastalığında DBS kalıcı kognitif değişikliklere yol açmasa da preop dönemde kognitif zayıflığı olan hastalar, postop dönemde daha kötüleşebilirler. Ciddi anksiyete ve depresyonu olan hastalarda da DBS uygun bir seçim değildir. DBS'in depresyon ve buna bağlı suisid riskini arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Ayrıca DBS sonrası geçici psikoz, seksüel disinhibisyon ve patolojik kumar oynama gibi dopamin disregülasyon sendromu görülebildiği bildirilmiştir (6, 7, 8).

Tip 2, Farklı frekanslı istirahat ve postural/kinetik tremor
Tip 3, Saf postural/kinetik tremor
Monosemptomatik İstirahat Tremoru
Serebellar Tremor Sendromları
Holmes Tremoru
Palatal Tremor Sendronu
Esansiyel Palatal Tremor
Semptomatik Palatal Tremor
İlaç ilişkili veya Toksik Tremor Sendromları
Periferik Nöropatide Tremor Sendromları
Psikojen Tremor



Şekil-69 Tremor Sınıflaması (3).

İstirahat tremoru: Vücudun herhangi bir bölgesinde, yerçekimine karşı tam olarak desteklenen ve herhangi bir istemli hareketle ilişkili olmayan bir parçada olan tremor (2)

Aksiyon tremoru: Herhangi bir istemli hareketi esnasında olan tremor (2)

Postural Tremor: Yerçekimine karşı bir pozisyonun korunması esnasında olan tremor (2)

Kinetik Tremor: İstemli hareketin tüm safhaları boyunca değişmeyen tremor (Hedefe yaklaşırken ortaya çıkan ya da amplitüdü artan tremor: **intansiyonel tremor**=serebellar tremor) (2)

Görev Spesifik Tremor: Belirli bir hareketle ortaya çıkan veya şiddetlenen tremor (2)

İzometrik Tremor: (Ortostatik tremor): Dirence karşı istemli kas kasılmasıyla birlikte olan tremor (2). (Örneğin duvarı iterken ya da ayakta duruken.)

Tablo 93 • Fajil X Tremor Ataksi Sendromunda Derin Beyin Stimülasyonu, Yayınların Gözden Geçirilmesi

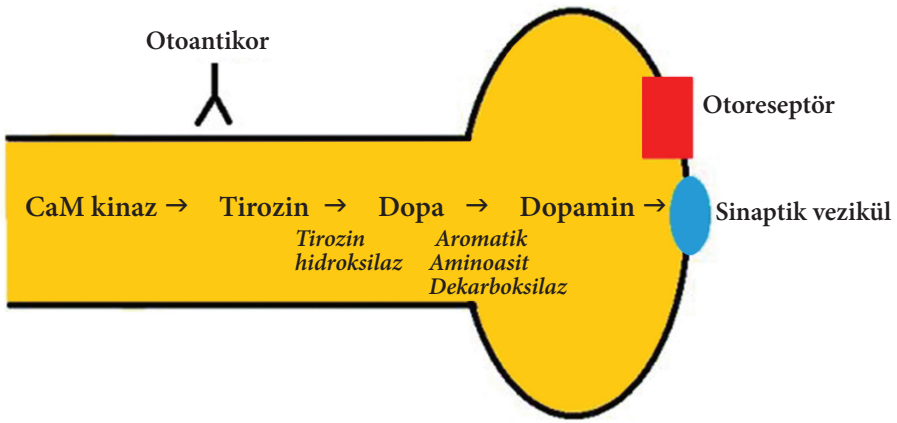
Yazar	Hasta Sayısı	Hedef	Takip Süresi	Sonuç	Yan Etki
Ferrara (2009) (9)	1	Bilateral Vim	21 ay	FTM'de % 56 iyileşme	Konuşma ve yürüyüş bozukluğu
Senova (2012) (10)	1	Unilateral Vim	6 ay	FTM'de %73, 4 iyileşme, ataksi skorunda %30 düzelme	Gözlemlenmemiş
Xie (2012) (11)	1	Unilateral Vim	24 ay	Günlük yaşam etkinliklerinde ve tremorda iyileşme	Gözlemlenmemiş
Mehanna (2014) (12)	1	Önce unilateral sonra bilateral Vim	6 ay	Tremorda iyileşme	Unilateralde yan etki gözlenmezken, bilateralde atakside kötüleşme, dizartri, apraksi ve kognitif kötüleşme
Oyama (2014) (13)	1	Unilateral PSA	6 ve 8 ay	TRS'de %57, 9 iyileşme ataksi skorunda değişiklik yok	Gözlemlenmemiş
Weiss (2015) (14)	3	Bilateral Vim (2), bilateral Vim / PSA (1)	4 yıl	FTM'de ortalama %70 iyileşme, atakside iyileşme	İki hastada kognitif gerileme
Dos Santos Ghilardi (2015) (15)	1	Bilateral VOP/Zİ	30 ay	Tremor ve ataksi-de iyileşme	Gözlemlenmemiş
Tamas (2016) (16)	1	Önce Bilateral Vim sonra bilateral STN, son olarak unilateral talamotomi	5 yıl	STN ve Vim dbs sonrası transiyent tremorda iyileşme, talamotomi sonrası postural ve kinetik tremorda düzelme	Konuşma ve yürüyüşte kötüleşme, nistagmus

PSA : posterior subtalamik bölge, STN: subtalamik nucleus, Vim: ventralisintermedius, VOP : ventralisoralis posterior, Zİ zona incerta, ADL: günlük yaşam aktiviteleri, FTM: Fahn-Tolosa_marin tremor şiddet skalası

Patofizyoloji

Sydenham koresinin patogeneğinde otoantikorlar rol oynar. Monoklonal antikorların (IgG), özellikle putamen ve kaudat nukleustaki gangliozidlere ve intraselüler tübüllere bağlanarak dopamin salınımını aktive etmesi istemsiz hareketlere yol açar (Şekil 77).¹

Dopaminerjik ve kolinerjik sistemler arasında oluşan dengesizlik istemsiz koreiform hareketlere neden olur.² Bazal gangliyonlardaki gama-aminobütirik asit ve asetilkolin düzeyleri azalırken, dopaminerjik aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Bu durum, tedavide yararlı olan antiepileptiklerin ve nöroleptiklerin etki mekanizmalarını açıklamaktadır.³



CaM kinaz: Kalsiyum kalmodulin-bağımlı protein kinaz II

Şekil-77 Sydenham koresinde potansiyel patojenik mekanizmanın basitleştirilmiş görseli

Antinöronal antikor (IgG), nöronal hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanabilir ve kalsiyum kalmodulin-bağımlı protein kinaz II (CaMKII), tirozin hidroksilaz ve dopamin salınımını uyarabilir, bu da muhtemelen fazla dopamin ve SK'ya yol açabilir.

Anahtar Noktalar

- Çocukluk çağıının en sık rastlanan akut kore nedenidir.
- A Grubu β -hemolitik streptokoka (AGBHS) bağlı farenjitten sonra gelişen antikorların bazal ganglionlarla çapraz reaksiyona girmesiyle meydana gelir.
- Romatoid artritinde % 10-30 oranında kore bildirilmiştir.
- En sık 5-15 yaş arasında görülür. Kızlarda iki kat daha fazladır. Ortalama sekiz-dokuz haftalık bir seyirden sonra kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır.
- Periferik sinir sistemi etkilenmez. Cilt enfeksiyonundan sonra görülmez.

Klinik Bulgular

- Hastalar genelde konuşma ve yürümede bozulma, elindekileri düşürme, el yazısında bozulma ve beceriksizlik (ayakkabı bağlayamama, düğme ilikleyememe) şikâyetleri ile gelir.

Huntington Hastalığı Benzeri İlerleyici Sendromlarda Ayırıcı Tanı İçin İpuçları

Klinik tabloya hakim olan hareket bozukluğu

Kore

Distoni ve/veya parkinsonizm

- Etnik köken: Japon ise DRPLA; Güney Afrika ise HDL2
- Fasiyo-bukko-lingual tutulum: nöro-akantositoz, McLeod send. (sadece erkeklerde) veya nöroferritinopati
- Kafa sallama: nöro-akantositoz
- Ataksi eşlik ediyorsa-
 - Erişkin başlangıçta: SCA 17, DRPLA, SCA 1,2,7,14,8
 - Çocuklukta başlangıç: Friedreich ataksisi, ataksi telenjektazi, AOA tip 1 ve 2
- Göz hareket bozukluğu varsa: SCA'lar, DRPLA, nöro-akantositoz
- Nöbet: HDL-1, nöro-akantositoz, DRPLA, McLeod, SCA17
- Kendine zarar verici davranışlar: kore-akantositoz, Lesch-Nyhan

- Etnik köken: Güney Afrika ise HDL2
- Fasiyo-bukko-lingual tutulum & juvenil başlangıçta: PKAN, Wilson hast., Lesch-Nyhan, Kufor-Rakeb,
- Ataksi eşlik ediyorsa-SCA 2 veya 17
- Erken yaşta supranükleer yukarı bakış kısıtlılığı: Kufor-Rakeb
- Belirgin pallilali, takilali ve dizartri: PKAN

Şekil-79 Huntington hastalığı fenokopileri için ayırıcı tanı, DRPLA: dentatorubral-pallidolüsyen atrofi, HDL: Huntington hastalığı benzeri, SCA: spinoserebellar ataksi, PKAN: pantotenat kinaz ilişkili nörode-jenerasyon (6).

Huntington hastalığı benzeri-1 (HDL-1): Çok nadir. Kliniği HH'ye benzer, ek olarak epileptik nöbetler görülebilir. Hastalıktan 20. kromozom üzerindeki prion protein (PRNP) geni üzerinde oktapeptid tekrar insersiyonu sorumludur.

Huntington hastalığı benzeri-2 (HDL-2): Güney Afrikalılarda sıklıkla, Avrupa ve Orta Doğu kökenlilerde de görülür. 16. kromozom üzerinde bulunan junctophilin 3 (JPH3) geninde CAG/CTG triplet tekrar sayısında artış mevcuttur. HH'den farklı olarak antisipasyon maternal geçişte daha belirgindir. Periferik kanda akantositler saptanabilir.

Huntington hastalığı benzeri-3 (HDL-3): Otozomal resesif, bilinen vakalar Suudi Arabistan'dan. Kliniği HH'den farklı. Mental yıkım, dizartri, distoni, piramidal tutulum, ataksi, spastisite vb. görülür.

Spinoserebellar ataksi 17 (SCA 17): Daha nadir olarak HDL-4 olarak da adlandırılır. HH düşünülen ancak genetik incelemesi negatif sonuçlanan bir hastada akla ilk olarak SCA 17 gelmelidir. Aslında kliniğinde diğer SCA'larda olduğu gibi ataksi ön plandadır, ancak bazı vakalarda HH'ye benzer tarzda kore klinik tabloda baskın olabilir. Kliniğinde ayrıca distoni, parkinsonizm, piramidal bulgular, epilepsi, demans ve davranış değişiklikleri görülebilir. TATA-kutusu bağlayıcı proteini ifade eden TBP geninde CAG/CAA tekrar artışı hastalıktan sorumludur.

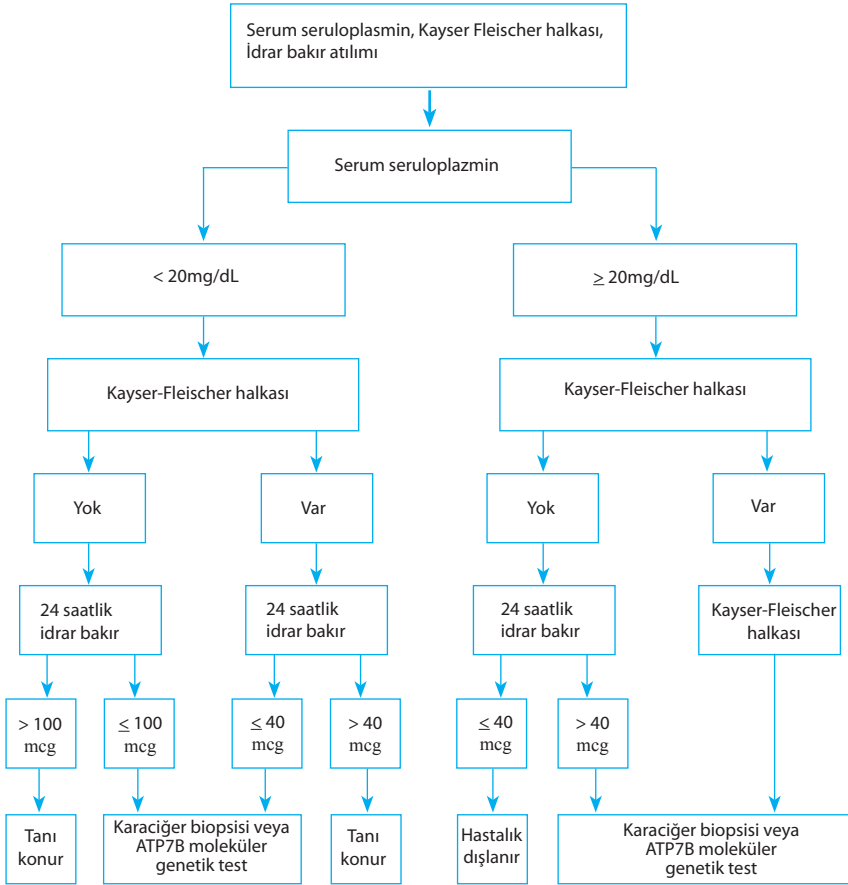
Tablo 113 • Hemifasiyal Spazmda Kullanılan İlaçlar (4).

İlaç	Kanıt	Standart Doz	Kontrendikasyon	Yan Etki
Baklofen	Kontrollü olmayan vaka serileri	15-80mg/gün	KBY ve nöbet	Nöbet, somnolans, sersemlik ve konfüzyon
Karbamazepin	Kontrollü olmayan vaka serileri	400-1200mg/gün	KcY, KBY, kardiyak anomaliler, kan hücre diskrazileri, porfiri, lupus ve gebelikte dikkatle kullanılmalı	Döküntü (Steven-Johnson Sendromu), sitopeni, hiponatremi, seremlik, bulantı, ataksi
Klonazepam	Kontrollü olmayan çalışmalar	0, 5-4mg/gün	Karaciğer hastalığı	Sersemlik, uyku hal, güçsüzlük, baş ağrısı, beceride azalma, dengesizlik
Gabapentin	Kontrollü olmayan vaka serileri	600-1200mg/gün	Yaşlılıkta ve renal hasarda dikkatle kullanılmalıdır	Lökopeni, sersemlik ve somnolans
Levetirasetam	Kontrollü olmayan vaka serileri	500-1500mg/gün	Renal hasarda dikkatle kullanılmalıdır	Somnolans ve sersemlik
Zonisamid	Tek vaka sunumu	6 hafta 300mg/gün	Renal hastalıkta dikkatle kullanılmalıdır	Uyku hali ve nefrolitiazis

Kısaltmalar: KBY: kronik böbrek yetmezliği, KcY: karaciğer yetmezliği.

Botulinum Toksini Tedavisi

- Primer ve sekonder HFS' de ilk basamak tedavidir.
- Botulinum toksin A (BTX-A) daha sıklıkla kullanılmaktadır (5).
 - ◇ Onabotulinum (ONA) 10-20 Ünite (B kanıt düzeyi-olası etkili)
 - ◇ Abobotulinum (ABO) 2, 5-5 Ünite (C kanıt düzeyi-muhtemelen etkili)
 - ◇ Incobotulinum (INC) (U kanıt düzeyi)
 - ◇ Enjeksiyon 2-10 ayrı noktaya yapılmaktadır.
- Botulinum toksin B (BTX-B) daha ender kullanılmaktadır.
- %76-%94 hastada semptomatik iyileşme olmaktadır ve görece yan etkileri düşüktür.
- Orbicularis oculi (özellikle pretarsal kısmı), platysma, zygomaticus major, buccinator, corrugator, frontalis, procerus ve corrugator supercilii kaslarından aktif olduğu düşünülenlerine enjeksiyon yapılır.
- En sık görülen yan etkiler: enjeksiyon bölgesinde eritem, fasiyal asimetri, pitoz, diplopi, göz kapamada zorluk ve daha nadiren enjeksiyon bölgesinde morarmadır.
- Tablo 114' te HFS' de BTX tedavisi etkinliğini gösteren iki kör çalışma ve üç tane iki BTX formunun karşılaştırmalı çalışmalarının özeti yer almaktadır.

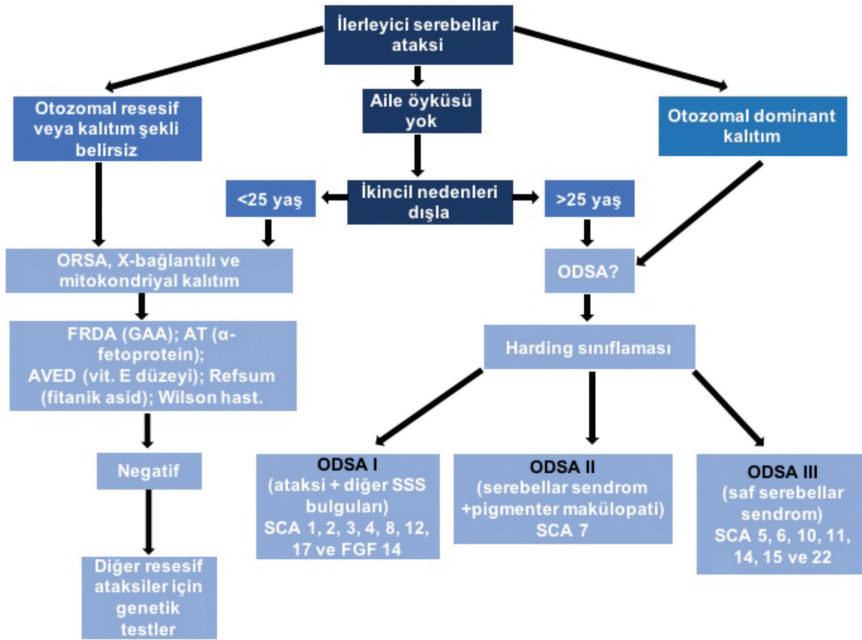


Şekil-81. Wilson Hastalığı Tanısına Algoritmik Yaklaşım.

- **Kardiyak:** Kardiyak hipertrofi, kardiyomiyopati, elektrokardiyografik anormallikler
- **Renal:** Böbrek fonksiyon bozukluğu, böbrek taşı, hematüri, proteinüri
- **Dermatolojik:** Ayaklarda hiperpigmentasyon, akantosis nigrikans (1, 4).

TANI

- Genç hastalarda açıklanamayan karaciğer hastalığı, nörolojik (özellikle ekstrapiramidal ve serebellar bulgular) ve psikiyatrik bozuklukların ayırıcı tanısında WH düşünülmeli.
- Wilson hastalığı tanısına algoritmik yaklaşım Şekil 88’de verilmiştir.
- Leipzig skorlama sistemi Tablo 118’de verilmiştir (3, 4).
- Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) nörolojik bozukluğu olan hastalarda sıklıkla anormaldir (5).
- Beyin MRG’de sıklıkla putamen, globus pallidus, kaudat çekirdek, talamus, pons ve serebellumda T2 ağırlıklı görüntülemelerde artmış, T1 ağırlıklı görüntülemelerde azalmış sinyal değişikliği saptanır (5).



Şekil-83 İlerleyici serebellar ataksiler için yapılacak genetik incelemelerde karar için izlenecek akış şeması. ORSA: otozomal resesif serebellar ataksi, ODSA: otozomal dominant serebellar ataksi, FRDA: Friedreich ataksi, AT: ataksi telenjektazi, AVED: vitamin E eksikliği ile ilişkili ataksi, SCA: spinoserebellar ataksi, FGF: fibroblast büyüme faktörü

1. OTOZOMAL DOMİNANT ATAKSİLER

Sıklıkla erişkin çağda başlayan, serebellum ve beyin sapı işlev bozukluklarına bağlı belirtilerin ön planda olduğu, otozomal dominant (OD) spinoserebellar ataksilerin (SCA) en son tanımlanan tipi PUM1 geni mutasyonuna bağlı olduğu gösterilen SCA 47 olmuştur (1). Bu kadar çok sayıda ve heterojen klinik özellikleri olan SCA formlarının ayırıcı tanısı da oldukça güçtür.



Aile öyküsü bulunmayan erişkin başlangıçlı, idiopatik sporadik serebellar ataksi olarak değerlendirilen vakaların %20'sinde SCA genlerinden biri, sıklıkla da tip 1, 2, 3, 6, 7, 8 veya 12 pozitif bulunmaktadır (2).

SCA'ların %60-75 kadarında bilinen gen lokuslarında mutasyon saptanır.

- %45'inden glutamini kodlayan CAG'nin tekrar sayısındaki patolojik artış sorumludur.

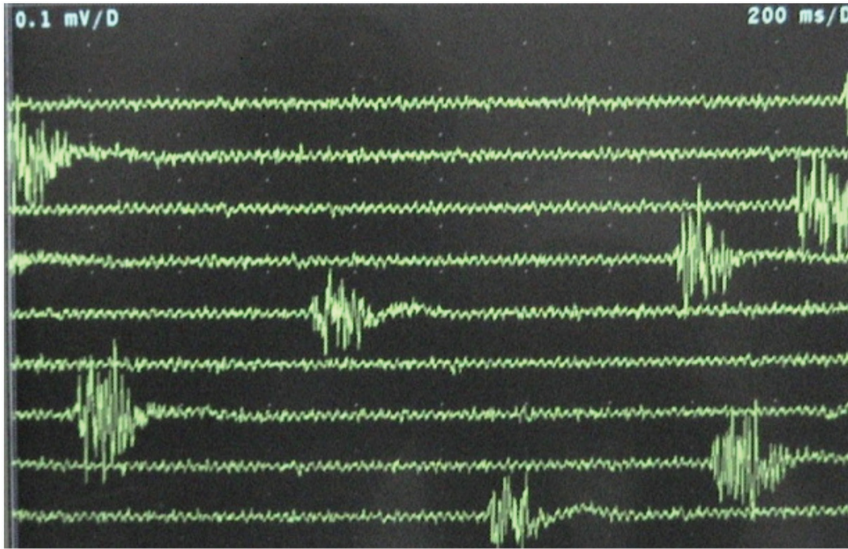


Antisipasyon: DNA tekrarının yol açtığı instabiliteye bağlı olarak tekrar sayısı gen kuşaktan kuşağa aktarılırken artış gösterebilir ve takip eden kuşaklarda hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkabilir, daha şiddetli seyredebilir.

Kranial bölgede okuler kaslar ve çiğneme kasları miyoritminin en sık izlendiği kaslardır. Kaslar kombine ya da tek tek etkilenebilir. Sıklıkla da asimetriktir. Sık izlenen diğer form okuler-fasial ve iskelet kaslarında aynı anda ya da farklı kombinasyonlarda izlenen formdur. Bu formlar sıklıkla Whipple hastalığı ile birlikte (3).

Ekstremitelerde gözlenen miyoritmi sıklıkla palatal tremor ile birlikte görülür. Bazen miyoritmiden aylar sonra da ortaya çıkabilir. Palatal tremor inferior olivar nukleus hipertrofisi ile birliktelik gösterirken ekstremitelerde miyoritmisinde inferior olivar nukleus hipertrofisi tartışılmaktadır (4).

Elektrofizyolojik çalışmada, miyoritmi 1-4 Hz frekanslı ritmik burstler (motor ünit deşarjları) şeklinde izlenir (Şekil 84).



Resim-84 Elektromiyelografi (EMG)'de miyoritmi (Prof. Dr. M. Cenk Akbostancı'dan alınmıştır).

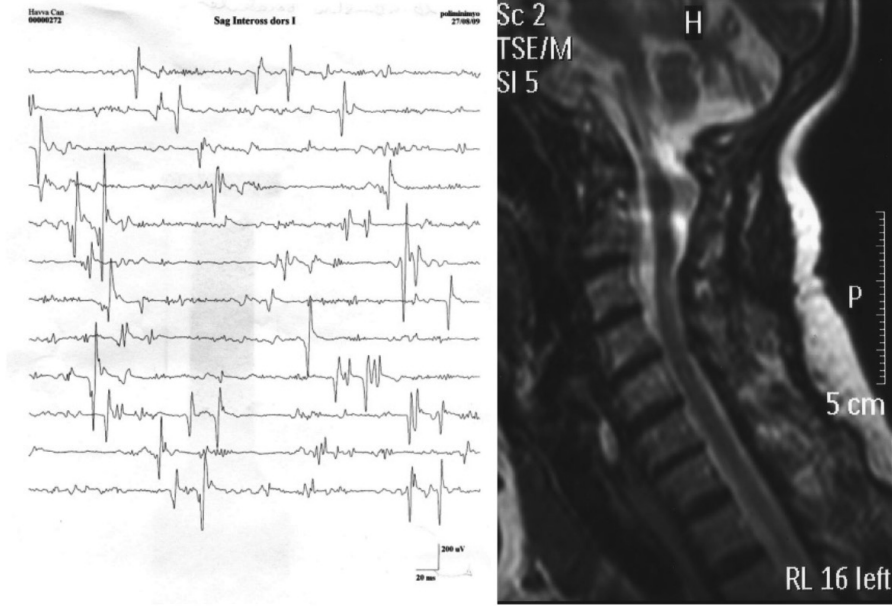
Miyoritmidde semptomatik etkin tedavi yoktur. Tetrabenazin, baklofen, lorazepam, haloperidol, fluoksetin, karbamazepin, klonazepam, levodopa, dopamin agonistleri daha önce denenmiş ancak sınırlı etki ya da etkisiz olmuştur (1).

KAYNAKLAR

1. Baizabal-Carvallo JF, Cardoso F, Jankovic J. Myorhythmia: phenomenology, etiology, and treatment. *Mov Disord* 2015; 30 (2):171-179.
2. Doğu O. Tremorlar tanı ve tedavi. *Hareket Bozuklukları (İlkeler ve uygulamalar)*. Fahn S. Jankovic J. Çeviri editörü M. Cenk Akbostancı. 1. baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi; 2011.
3. Vancaester E, Hemelsoet D, De Letter M, Santens P. Masticatory myorhythmia following pontine hemorrhage. *Acta Neurol Belg* 2013; 113 (3):327-329.
4. Van Meerbeeck PC, Fénelon G, Ahdab R, Lefaucheur JP. Electrophysiological assessment of a case of limb myorhythmia. *Clin Neurophysiol* 2010; 121 (12):2180-2183.

öncesi bifrontal veya bifrontosantral yavaş dalga, miyokloni ile eş zamanlı dönemde ise her iki frontal bölgede keskin dalga veya alfa ritmi gösterilmiştir. Böylelikle bu aktivitenin santral kaynaklı olduğunu da göstermişlerdir.

Elektromiyografik olarak poliminimiyoklonus aktivitesi Şekil 86'da izlenmektedir.



Şekil-86 Multipl servikal kord patolojisinde EMG'de 20-40 msn süreli aritmik deşarjlar (poliminimiyoklonus) (Prof. Dr. M. Cenk Akbostancı'dan alınmıştır).

Poliminimiyoklonusun tedavisi bilinmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Bhat S, Ma W, Kozochonok E, Chokroverty S. Fasciculations masquerading as minipolymyoclonus in bulbospinal muscular atrophy. *Ann Indian Acad Neurol* 2015; 18 (2):249-251.
2. Alfred J. Spiro. Minipolymyoclonus A neglected sign in childhood spinal muscular atrophy. *Neurology* 1970; 20 (11).
3. Singh TD, Josephs KA, Machulda MM, Drubach DA, Apostolova LG, Lowe VJ, Whitwell JL. Clinical, FDG and amyloid PET imaging in posterior cortical atrophy. *J Neurol* 2015; 262 (6):1483-1492.
4. Okuma Y, Mizuno Y. Myoclonic tremor in patients with parkinsonian-type multiple system atrophy. *Mov Disord* 2001; 16 (2):378-379. Letter.
5. Wilkins DE, Hallett M, Erba G. Primary generalised epileptic myoclonus: A frequent manifestation of minipolymyoclonus of central origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:506-516.

Ayırıcı Tanıda Neler Düşünülür

Tablo 135 • Katı Bel Sendromu Ayırıcı Tanısı

Parkinsoniyan sendromlar
Fokal ve jeneralize distoniler
Hereditör spastik paraparezi
Motor nöron hastalığı
Miyelopatiler
Tetanus
Nöromiyotoni
Ankilozan spondilit
Psikojenik bozukluklar

- İlişkili olabilecek otoimmün hastalıklar ve maligniteler taranmalıdır (Tip 1 DM, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, pernisiyöz anemi, anti-NMDAR ensefaliti, limbik ensefalit, poliendokrin otoimmün sendrom, SLE vb ve meme ca başta olmak üzere, pulmoner, renal, tiroid, kolon ca vb) (1).

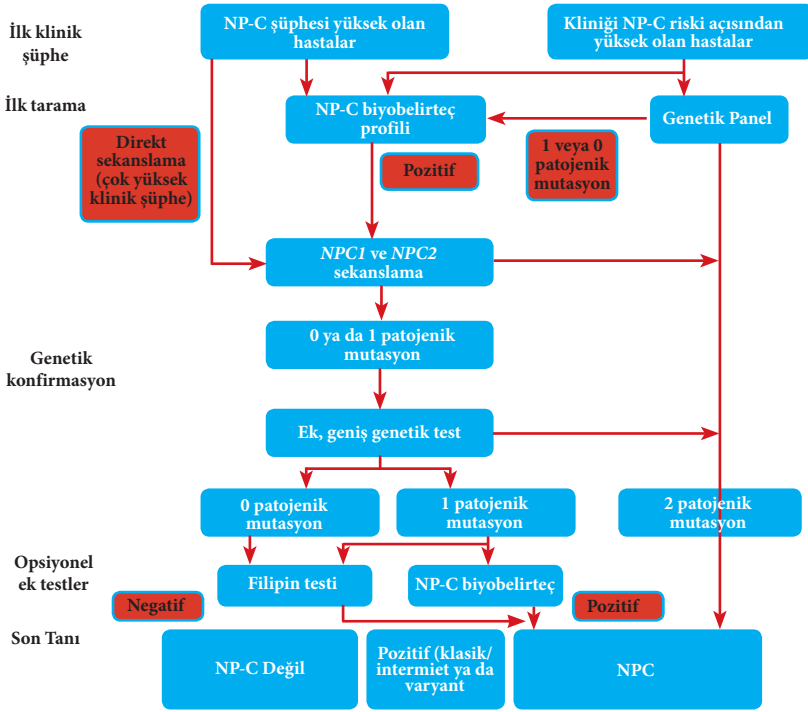
KBS Komplikasyonları



Şekil-89

Tedavisi Nasıldır

- Amaç semptomatik rahatlama ve otoimmünitenin modülasyonudur.
- Diazepam 20-400 mg/gün dozunda en etkili semptomatik tedavidir.
- Klonazepam, bakofen, valproik asit, klonidin, vigabatrin ve tiagabinin de etkili olduğu bildirilmiştir. Seçilmiş olgularda intratekal baklofen, botulinum toksini enjeksiyonları yapılmaktadır.
- Plazmaferez ve intravenöz immünglobulin değişken oranda etkilidir, ritüksimabın etkinliği araştırma konusudur.
- Paraneoplastik olgularda altta yatan malignitenin tedavisi belirtileri düzeltebilir (3, 4).



Şekil-92 Niemann-Pick Hastalığı Tip C'de tanı algoritması.

- İlerleyici nörolojik tutulumu olan erişkin ve çocuk NP-C hastalarında kullanılmaktadır.
- Sistemik bulgular üzerine etkili değildir.
- Herhangi bir nörolojik bulgu varlığında tedaviye başlanmalıdır.
- Nörolojik olarak semptomatik olan erişkin ve adolesan hastalar ile 4-12 yaş arası çocuklarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ve retrospektif kohort çalışmalarda, bir yıl ve üzerinde tedavi alan hastalarda nörolojik bulgularda stabilizasyon saptanmıştır.
- Bilinen yan etkileri arasında özellikle diyare, şişkinlik, bulantı, iştah kaybı, kilo kaybı, büyüme geriliği yer almaktadır.
- İlacın ince barsak mukozasında sukroz izomaltaz ve diğer disakkaridlerin inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.
- Gastrointestinal yan etkilere yönelik anti-propulsif tedaviler (örn: loperamid) ve/veya diyet modifikasyonu önerilmektedir. Bazı hastalar doz azaltılmasından fayda görebilmektedir.
- Özellikle düşük disakkaridli diyet ve düşük laktozlu diyetin kilo kaybını ve diyare yan etkisini önlemede etkili olduğu gösterilmiştir, mutlaka önerilmelidir.
- Arimoklomol, ısı şok protein cevabını indükleyen küçük molekül ve siklodekstrin, lipid birikimini azaltan halka benzeri şeker molekül ile yapılan tedavi çalışmaları faz 3 seviyesindedir.

Hareket Bozuklukları

Akıl Notları

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESE



www.guneskitabevi.com

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

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...

0505 734 13 13



ISBN 978-975-277-824-5



9 789752 778245