

**ÇOCUK VE ERGENDE
NÖROLOJİK HASTALIKLARA
YAKLAŞIM
REHBER KİTABI 2015**



TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ 2015

**ÇOCUK VE ERGENDE
NÖROLOJİK HASTALIKLARA YAKLAŞIM
REHBER KİTABI 2015**

**ÇOCUK VE ERGEN NÖROLOJİSİ ÇALIŞMA GRUBU
ADINA**

Editörler

Ayşın DERVENT

Semih AYTA

Özlem ÇOKAR

Derya ULUDÜZ

TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ 2015

KONU VE YAZARLAR LİSTESİ

| | | |
|---|--|-----------|
| Bölüm 1: | | |
| Çocuk Nörolojisinde Anamnez ve Muayene | | 1 |
| Prof. Dr. Ahmet Gökçay | | |
| Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Çocuk Nörolojisi BD | | |
| Bölüm 2: | | |
| Çocuk Nörolojisinde Tanımlar ve Hastalıklara Genel Yaklaşım | | 8 |
| Prof. Dr. Aysın Dervent | | |
| İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Çocuk Nörolojisi BD Emekli Öğretim Üyesi | | |
| Bölüm 3: | | |
| Spastisite ve Serebral Felç | | 13 |
| Uzm. Dr. Engin Deniz | | |
| Metin Sabancı Spastik Çocuklar Merkezi ve Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi | | |
| Bölüm 4: | | |
| Epilepside İlk Nöbet | | 21 |
| Doç. Dr. Ebru Altındağ | | |
| İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Nöroloji Bölümü | | |
| Bölüm 5: | | |
| Ateşli Nöbetler | | 27 |
| Uzm. Dr. Özdem Ertürk | | |
| İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Çocuk Nörolojisi BD | | |
| Bölüm 6: | | |
| Yenidoğan Nöbetleri | | 32 |
| Doç. Dr. Gülçin Benbir Şenel | | |
| İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | | |
| Bölüm 7: | | |
| Jeneralize Nöbetlerle Şekillenen Epilepsiler ve Sendromlar | | 39 |
| Prof. Dr. Aysen Gökyiğit | | |
| İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Klinik Nörofizyoloji BD | | |
| Bölüm 8: | | |
| Fokal Nöbetlerle Şekillenen Epilepsiler ve Sendromlar | | 48 |
| Doç. Dr. A. Destinâ Yalçın | | |
| Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği | | |

| | |
|--|------------|
| Bölüm 9: | |
| Status Epileptikus | 54 |
| Uzm. Dr. Şakir Delil | |
| İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | |
| Bölüm 10: | |
| ESES Spektrumu Hastalıkları ve Landau-Kleffner Sendromu | 58 |
| Doç. Dr. Derya Uludüz | |
| İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | |
| Bölüm 11: | |
| Lennox-Gastaut Sendromu | 63 |
| Doç. Dr. A. Özlem Çokar | |
| Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği | |
| Bölüm 12: | |
| Lennox-Gastaut Sendromu Dışı Epileptik Ensefalopatiler ve West Sendromu | 71 |
| Dr. Ayşe Deniz Elmalı | |
| Prof. Dr. Veysi Demirbilek | |
| İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Çocuk Nörolojisi BD | |
| Bölüm 13: | |
| Refleks Epilepsiler | 81 |
| Dr. Hava Özlem Dede | |
| Prof. Dr. Nerses Bebek | |
| İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Klinik Nörofizyoloji BD | |
| Bölüm 14: | |
| Progresif Miyoklonik Epilepsilere Yaklaşım | 87 |
| Dr. Mine Sezgin | |
| Prof. Dr. Betül Baykan | |
| İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Klinik Nörofizyoloji BD | |
| Bölüm 15: | |
| Çocukluğun Dirençli Epilepsilerinde Cerrahi Öncesi Yaklaşım | 93 |
| Uzm. Dr. Özdem Ertürk | |
| Prof. Dr. Çiğdem Özkara | |
| İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | |
| Bölüm 16: | |
| Çocukluk Epilepsilerinde Cerrahi Yöntemler | 98 |
| Prof. Dr. Mustafa Uzan | |
| İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroşirürji AD | |
| Bölüm 17: | |
| Çocukluk Epilepsilerinin Tedavisinde Ketojenik Diyet | 102 |
| Uzm. Dr. Orkide Güzel | |
| Dr.Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Bölümü | |

| | |
|--|------------|
| Bölüm 18: | |
| Epilepsi Tedavisinde Vagal Sinir Stimulasyonu ve Diğer Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri | 108 |
| Prof. Dr. Sibel K. Velioğlu Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD. | |
| Bölüm 19: | |
| Çocuklarda Epilepsilerle Karışabilen Durumlar | 113 |
| Uzm. Dr. Belgin Petek Balcı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği | |
| Bölüm 20: | |
| Çocukta Senkoplar | 119 |
| Prof. Dr. Sema Saltık İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nörolojisi BD | |
| Bölüm 21: | |
| Çocukta Ağrı-Temel Kavramlar ve Muayene Yöntemleri | 127 |
| Doç. Dr. Nurten İnan GÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Algoloji BD | |
| Bölüm 22: | |
| Çocukta Migren | 133 |
| Prof. Dr. Aynur Özge Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | |
| Bölüm 23: | |
| Çocukta Migren Dışı Baş ağrılarına Klinik Yaklaşım | 138 |
| Prof. Dr. Füsun Ferda Erdoğan Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Çocuk Nörolojisi BD | |
| Bölüm 24: | |
| Baş ağrılı Çocukta Anksiyete Bozuklukları | 145 |
| Prof. Dr. Fevziye Toros Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD | |
| Bölüm 25: | |
| Epilepsi-Migren İlişkisi | 147 |
| Uzm. Dr. Abidin Erdal Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Prof. Dr. Gülnihal Kutlu Muğla SK Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Klinik Nörofizyoloji BD | |
| Bölüm 26: | |
| Kore ve İlişkili Durumlar | 152 |
| Uzm. Dr. Pınar Tektürk İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Çocuk Nörolojisi BD | |
| Bölüm 27: | |
| Distoni | 157 |
| Prof. Dr. Jale Yazıcı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | |

| | |
|--|------------|
| Bölüm 28: | |
| Tremor ve İlişkili Durumlar | 163 |
| Prof. Dr. Güneş Kızıltan İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | |
| Bölüm 29: | |
| Çocukta Tik Bozuklukları | 169 |
| Doç. Dr. Gökşin Karaman Junior and Parents Psikiyatri/Psikoloji/Danışmanlık | |
| Bölüm 30: | |
| Çocukta Ataksiler | 176 |
| Uzm. Dr. Gülten Tata Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği | |
| Bölüm 31: | |
| Dizartri ve Disfaji | 182 |
| Doç.Dr. Ayşegül Gündüz İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | |
| Bölüm 32: | |
| Disotonomiler | 187 |
| Prof. Dr. Feray Karaali Savrun İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | |
| Bölüm 33: | |
| Çocuk ve Ergenlerde Multipl Skleroz | 196 |
| Prof. Dr. Mefküre Eraksoy İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Çocuk Nörolojisi BD. | |
| Bölüm 34: | |
| Optik Nevrit | 204 |
| Prof. Dr. Tülay Kansu Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | |
| Bölüm 35: | |
| Çocukluk ve Ergenlik Dönemlerinde Görülen Merkezi Sinir Sisteminin Otoimmün Hastalıkları | 207 |
| Uz.Dr. Arzu Çoban Prof. Dr. Erdem Tüzün İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAE), Sinirbilim AD | |
| Bölüm 36: | |
| Lökodistrofler ve Görüntüleme Özellikleri | 214 |
| Prof. Dr.Cengiz Yalçınkaya İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Çocuk Nörolojisi BD | |
| Bölüm 37: | |
| Mitokondriyal Hastalıklar | 223 |
| Prof. Dr. Özgül Ekmekçi Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | |

| | |
|--|------------|
| Bölüm 38 : | |
| Tuberoskleroz | 229 |
| Prof. Dr. Zuhâl Yapıcı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Çocuk Nörolojisi BD | |
| Bölüm 39: | |
| Nörofibromatozis | 235 |
| Doç. Dr. Zeliha Matur Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Bölümü | |
| Bölüm 40: | |
| Gevşek Bebek Sendromu (Floppy infant) | 247 |
| Prof. Dr. Hatice Karasoy Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Çocuk Nörolojisi BD | |
| Bölüm 41: | |
| Müsküler Distrofiler | 253 |
| Uzm. Dr. Melis Sohtaoglu Sevindik Prof. Dr. Meral E. Kızıltan İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | |
| Bölüm 42: | |
| Konjenital Miyopatiler | 259 |
| Doç. Dr. Hacer Durmuş Tekçe İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | |
| Bölüm 43: | |
| Çocukta Polinöropatlilere Tanısal Yaklaşım | 262 |
| Doç. Dr. Elif Kocasoy Orhan Prof. Dr. A. Emre Öge İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | |
| Bölüm 44 : | |
| Hereditör Nöropatiler | 272 |
| Uzm. Dr. Banu Taşcı Fresko Liv Hospital, Nöroloji Bölümü Prof. Dr. Yeşim Gülşen Parman İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | |
| Bölüm 45: | |
| Çocukta İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropatiler | 283 |
| Prof. Dr. A. Emre Öge İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | |
| Bölüm 46: | |
| Çocukta Periferik Yüz Felci | 293 |
| Prof. Dr. A. Emre Öge Doç. Dr. Elif Kocasoy Orhan İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | |

| | |
|--|------------|
| Bölüm 47: | |
| Çocuklarda Brakiyal Pleksus Lezyonları (Doğumsal Brakiyal Pleksus Hasarları) | 308 |
| Doç. Dr. Elif Kocasoy Orhan İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD Doç. Dr. Zeliha Matur İstanbul Bilim Üniversitesi Nöroloji Bölümü Prof. Dr. A. Emre Öge İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | |
| Bölüm 48: | |
| Spinal Müsküler Atrofi | 315 |
| Uzm. Dr. Melis Sohtaoglu Sevindik Prof. Dr. Nurten Uzun Adatepe İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD. | |
| Bölüm 49: | |
| Juvenil Myastenia Gravis | 320 |
| Doç. Dr. Hacer Durmuş Tekçe Prof. Dr. Feza Deymeer İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD. | |
| Bölüm 50: | |
| Sinir Sisteminin Konjenital Enfeksiyonları | 324 |
| Uzm. Dr. H. Nilgün Selçuk Duru Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği | |
| Bölüm 51: | |
| Çocukluk Çağı Kafa Travmaları | 333 |
| Prof. Dr. Nurperi Gazioglu İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroşirürji AD | |
| Bölüm 52: | |
| Çocukta Menenjit ve Ensefalitler | 343 |
| Prof. Dr. Haluk Çokuğraş İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD | |
| Bölüm 53: | |
| Konjenital Kranial ve Spinal Malformasyonlar | 351 |
| Uzm. Dr. Sima Sayyehmelli Prof. Dr. Taner Tanrıverdi İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroşirürji AD | |
| Bölüm 54: | |
| Çocukta Bilinç Değişiklikleri ve Koma | 355 |
| Prof. Dr. Metin Karaböcüoğlu Memorial Sağlık Grubu, Çocuk Acil Tıp ve Çocuk Yoğun Bakım Uzmanı | |

| | | |
|---|--|------------|
| Bölüm 55: | | |
| Çocukta Kraniyum İçi Yer Kaplayan Lezyonlar | | 363 |
| Doç. Dr. Ali Kafadar | | |
| İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroşirürji AD | | |
| Bölüm 56: | | |
| Çocukta Psödötümör Serebri | | 371 |
| Prof. Dr. Baki Göksan | | |
| İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | | |
| Bölüm 57: | | |
| Çocukta Vasküler Hastalıklar | | 375 |
| Doç. Dr. Ahmet Tüfekçi | | |
| Rize Recep Tayyip Üniversitesi, Nöroloji AD | | |
| Bölüm 58: | | |
| Çocukta Obstrüktif Uyku Apne Sendromu | | 382 |
| Prof. Dr. Derya Karadeniz | | |
| İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | | |
| Bölüm 59: | | |
| Çocukta Somnambulizm ve Pavor Nokturnus | | 386 |
| Prof. Dr. Barış Baklan | | |
| Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD | | |
| Bölüm 60: | | |
| Çocukta SUDEP | | 390 |
| Doç. Dr. Recep Alp | | |
| Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD. | | |
| Bölüm 61: | | |
| Çocuklarda Dil ve Konuşma Bozuklukları, Öğrenme Güçlüğü | | 394 |
| Özlem Öge Daşdöğen | | |
| Uzm.Dil ve Konuşma Terapisti, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Doktora Öğrencisi | | |
| Prof. Dr. Barış Korkmaz | | |
| İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Çocuk Nörolojisi BD | | |
| Bölüm 62: | | |
| Epilepsiye Eşlik Edebilecek Kaygı Bozuklukları ve Diğer Psikiyatrik Bozukluklar | | 399 |
| Prof. Dr. Ayşe Rodopman Arman | | |
| Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD | | |
| Bölüm 63: | | |
| Çocuk ve Ergende Obsesif-Kompulsif Bozukluk | | 405 |
| Doç. Dr. Burak Doğançün | | |
| İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD | | |

| | |
|--|------------|
| Bölüm 64: | |
| Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu | 410 |
| Prof. Dr. Eyüp Sabri ERCAN Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD Uzm. Dr. Ülkü AKYOL ARDIÇ Denizli Devlet Hastanesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği | |
| Bölüm 65: | |
| Otizm Spektrum Bozuklukları | 415 |
| Prof. Dr. Nahit Motavalli Mukaddes İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD | |
| Bölüm 66: | |
| Rett Sendromu ve Genetik Özellikleri | 425 |
| Uzm. Dr. Semih Ayta Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Ünitesi | |
| Bölüm 67: | |
| Çocukta Nöropsikolojik Değerlendirme | 434 |
| Psk. Selin Yağcı Kurtişh İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroşirurji AD | |
| Bölüm 68: | |
| Çocuk ve Ergende Madde Bağımlılığı ve Nörolojik Komplikasyonları | 441 |
| Uzm. Dr. Betül Tekin Güveli Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği Dr. Ersin Uygun Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği | |
| Bölüm 69: | |
| Çocukta Kraniyal Görüntüleme Yaşla İlgili Fizyolojik Değişiklikler | 448 |
| Dr. Deniz Esin Tekcan Prof. Dr. Naci Koçer İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji AD, Nöroradyoloji BD | |
| Bölüm 70: | |
| Perinatal Hasarlarda Kraniyal Görüntüleme | 455 |
| Dr. Emel Üre Prof. Dr. Osman Kızılkılıç İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji AD, Nöroradyoloji BD. | |
| Bölüm 71: | |
| Kortikal Gelişim Anomalilerinde Kraniyal Görüntüleme | 460 |
| Doç. Dr. Zehra Işık Haşiloğlu İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji AD | |

ÖNSÖZ

Sevgili okur,

Bu rehber kitap 2014 Ulusal Nöroloji Kongresi'ni izleyerek başlatılmış olan bir imece ürünüdür.

Amacı tıp öğrencisinden pratisyen hekime, pediatri ve nöroloji uzmanlık öğrencilerinden uzmanlarına ve hatta, ister doğrudan isterse konsültasyon liyezon nedeniyle, çocuk nörolojisiyle daha da yakından ilgilenmek durumunda olan tüm uygulayıcılara bir başlangıç noktası oluşturabilmektir. Nörolojinin gelişimsel boyutuna, çocuk ve ergenin nörolojik hastalıklarına değinen bu kitap, bütünsel bir yaklaşımla gerek pediatri, gerekse nöroloji uzmanlık eğitimi içerisinde kör kalabilen noktalarda hekimlere ışık tutacak bir rehber mantığıyla derlenmiştir. Meraklı okuyucunun kitapta yer alan bilgileri klasik kitaplardan veya güncel literatür bilgilerinden tamamlaması uygun olacaktır.

Bu amaç doğrultusunda, günlük çocuk nörolojisi uygulamasında karşılaşılabileceğimiz, mümkün olduğunca çok sayıdaki konu bu kitabın kapsamına alınmıştır. Bu konuların büyük kısmı tek başına kitap olabilecek ölçüde zengin bilgi birikimine neden olduğundan, yazarların bu konuları birkaç sayfada özetlemelerini istemek belki onlara haksızlık olmuştur. Ancak, her başlığın ilgili konuyla sadece bir tanışmayı sağladığı düşünülürse, rehberimiz amacına ulaşmış olacaktır.

Bu rehber kitapta yazarlık emeği geçmiş nöroloji ve nöroloji dışı disiplinlerde saygın yerleri olan tüm meslekdaşlarımıza en içten teşekkürlerimizi sunmak boynumuzun borcudur.

Nöroloji, özellikle de çocuk nörolojisi mültidisipliner yaklaşım olmadan ele alınabilecek bir bilim dalı değildir. Umarız, bu kitap bu amaç doğrultusunda da bir başvuru kaynağı olacaktır.

Bu rehber kitap etkinliği Türk Nöroloji Derneği Çocuk ve Ergen Nörolojisi Çalışma Grubunun mevcut başkanı sayın Prof. Dr. Aynur Özge tarafından önerilmiş ve desteklenmiştir. Bazı teknik sorunları gidermede sayın Uzm. Dr. Betül Tekin Güveli gönüllü yardımcımız olmuştur.

Başta Çocuk Nörolojisinin Nöroloji içindeki yerinin yasal dayanaklarını yeniden kazanmak için değerli çalışmalarını yıllardır sürdürmekte olan Türk Nöroloji Derneği Başkanı sayın Prof. Dr. Şerefür Öztürk olmak üzere yazım ve basımda emeği geçen herkese bir kez daha teşekkür ederiz.

Editörler Kurulu

Ekim 2015

ÇOCUK NÖROLOJİSİNDE ANAMNEZ VE MUAYENE

Ahmet Gökçay

Çocuk ve Ergen Nörolojisinde
Tanı ve Tedavi

Hastadan anamnez alınması tüm diğer hastalık gruplarında olduğu gibi nörolojik hastalıklarda da geleneksel olarak ilk adımdır. Kapsamlı bir nörolojik öykü klinisyenin hastanın sorununu anlamasına yardımcı olarak, ardından yapılacak fizik ve nörolojik muayenelerle birlikte tanıyı koymasını sağlayacaktır. Klinisyenin hastalıklarla ilişkili bilgisi mevcut yakınma ile ilgili iyi öykü almasında temel koşuldur.

Çocuk nörolojisinde hasta yaş grubu yeni doğandan 18 yaşa kadar olan hastaları kapsamaktadır. Küçük yaş grubunda anne, baba ya da çocuğun bakımını üstlenmiş erişkinlerden anamnez alınırken, okul çağı çocukları anamnezi kendileri verebilirler. Hastanın mevcut yakınması veya yakınmaları öğrenildikten sonra tanımlanan semptomun veya semptomların başlangıcı (akut, subakut, kronik, sinisi), süresi, tanımlanan durumun seyri (statik, progresif, relapsing-remitting), lokalizasyonu, eşlikçi semptomları (başağrısı, bulantı, kusma, denge bozukluğu vb), semptomu düzelten veya kötüleştiren durumlar öğrenilmelidir.

Ağrı semptomundan yakınan bir çocukta ağrının lokalizasyonu (çocukta ağrıyan yeri göstermesi istenir), yayılımı (dermatomal özellik olup olmadığı değerlendirilir), ağrının özelliği (saplanıcı, oyucu, zonklayıcı), ağrının sıklığı, şiddeti [Vizüel Analog Skala ile değerlendirilebilir (VAS)], presipitan faktörleri (stres, allerjenler, uykusuzluk gibi), rahatlatıcı faktörleri (uyku, stres yönetimi), diurnal veya mevsimsel özelliği öğrenilmelidir.

Nöbet yakınması ile getirilen bir çocukta nöbetin epileptik olup olmadığı, eğer epileptik bir nöbet düşünülürse hangi tip nöbet olduğu ve nöbetin nedenini öğrenmeye yönelik ayrıntılı anamnez nöbete tanıklık eden kişilerden alınmalıdır. Senkop, psödonöbet ve diğer non-epileptik paroksizmal olaylar ayrıntılı sorgulanarak ayır edilmelidir. Nöbet sırasında bilinç kaybının, konvülsiyonun ve yüzde solukluğun, ateş yüksekliğinin olup olmadığı, idrar inkontinansının eşlik edip etmediği öğrenilmelidir. Nöbete tanıklık eden kişilerden nöbeti taklit etmeleri ve daha sonra gelişebilecek nöbetleri de kayıtlamaları istenebilir.

Gelişim geriliği nedeniyle getirilen bir çocukta prenatal, perinatal ve postnatal dönem özellikleri sorgulanmalıdır. Prenatal dönem özellikleri; gebelik sırasında annenin

yaşı, annenin daha önceki gebelikleri, gebelik sırasında annenin karşılaştığı ilaçlar, alkol, radyasyon, enfeksiyonlar sorgulanmalıdır. Bu karşılaşmalar sırasında fetusun gestasyonel yaşı, gebelikte annenin kilosu, gebelik sırasında fetus hareketlerinde azalma (infantil spinal müsküler atrofi açısından) veya artış (piridoksin bağımlılığı ile ilişkili intrauterin nöbetler açısından) ve prenatal dönemde başın ultrason sonuçları da değerlendirilmelidir. Perinatal dönem özellikleri; doğum sırasında gestasyonel yaş, doğumun spontan olması veya provoke edilip edilmediği, doğum süresi, vakum, forseps gibi girişimlerin olup olmadığı, APGAR skorları (1., 5. ve 10. dakikada), bebeğin resüsitasyon gereksiniminin olup olmadığı, bebeğin doğum kilosu, boyu ve kafa çevresi değerleri öğrenilmelidir. Düşük APGAR skorları ardı sıra gelişebilecek olan serebral felç için risk faktörüdür. Yaşamın ilk haftası içindeki ventilatör desteği, oksijen uygulanması, resüsitasyon, hipotermi, kan değişimi (exchange transfusion), status epileptikus, metabolik bozukluklar, beslenme güçlükleri ve koma varlığı önemli öykü özellikleridir. Yaşamın ilk ayı içinde emme, yutma güçlüğü ve uyku-uyanıklık bozuklukları beyin disfonksiyonun işaretleri olabilir. Çocuğun gelişim öyküsünde; motor ve mental gelişim basamakları ayrıntılı olarak sorgulanır. Başını tutma, desteksiz oturma, emekleme, sıralama, yürüme fonksiyonlarının zamanlaması öğrenilir. Heceleme, tek kelime söyleme ve cümle kurma sorgulanır. Otizm spektrum bozukluğunun ipuçları; 12 aylık oluncaya kadar beklenen davranış özelliklerinin (el sallama, baş baş yapma) olmaması, 16 aya kadar tek kelime, 24 aya kadar iki kelime söyleyememe veya edinilmiş konuşma yetisinin kaybıdır.

Yürüme güçlüğü yakınması ile getirilen bir çocukta; Ailede benzer yakınma olup olmadığı (müsküler distrofi ve diğer miyopatiler, spinoserebellar ataksi, herediter nöropatiler), oturup kalkmada, merdiven çıkmada ve koşarken zorluk olup olmadığı (müsküler distrofi ve diğer miyopatiler, spinal müsküler atrofi), yanma, karıncalanma gibi duysal yakınmaların eşlik edip etmediği (büyük çocukta), idrar, gaita sorunları (konjenital spinal kord anomalileri; gerilmiş kord sendromu, spina bifida, dermal sinüs, lipom, meningoşel, meningomiyelozel) sorgulanmalıdır.

Kas hastalığı düşünülen bir çocukta, güçsüzlük, yorgunluk, egzersiz intoleransı, istemli zorlu kontraksiyondan (göz yumma, el sıkma gibi) sonra gevşeme bozukluğunun olup olmadığı, çift görme, göz kapağı düşüklüğü, yutma güçlüğü sorgulanmalıdır.

Dengesizlik yakınması ile getirilen bir çocukta; yakınmanın başlangıcının ani olup olmaması (postenfektif serebellar ataksi, ilaç intoksikasyonu), progresyonun olup olmaması (arka çukur tümörleri), öncülük eden enfeksiyon (postenfektif serebellar ataksi), kullanılan ilaçlar (ilaç toksisitesi), baş ağrısı, bulantı, kusma, baş dönmesi gibi eşlik eden semptomlar (epizodik ataksi, vestibüler migren) sorgulanmalıdır.

İstemsiz hareket yakınması ile getirilen bir çocukta; yakınmanın nörolojik bir hastalığın semptomu mu ya da tik bozukluğu mu olduğu ayırt edilmelidir. İlişkili üst solunum yolu enfeksiyonu, akut eklem romatizması öyküsü (Sydenham koresi), ailede benzer yakınma (Wilson hastalığı) olup olmadığı, uyku ile ilişkisi (diurnal varyasyonlu dopaya yanıtı Segawa distonisi) sorgulanmalıdır.

Çocukların nörolojik muayenesi için uygun koşullar sağlanmalı ve anormal bulguların gelişimini izlemek için muayene zaman zaman tekrarlanmalıdır. Okul çağı çocuklarında genellikle iyi işbirliği kurulabildiğinden nörolojik muayene erişkinlerinkine benzer. Çocuklarda nörolojik muayenenin temeli iyi bir gözleme dayanmaktadır. Gözlem ile bilinç düzeyi, yüz görünümü ve dismorfik özellikler (hipotelorizm, hipertelorizm); nörokutanöz işaretler (nörofibromatozis tip1, tuberoz skleroz, Sturge-Weber), postür, spontan aktivite, kas güçsüzlüğü, istem dışı hareketler (kore, atetoz, tremor), konvulsif hareketler, koordinasyon bozuklukları değerlendirilir. Muayenede bilinç, kraniyal sinirler, kas gücü, derin tendon refleksleri, patolojik refleksler, yürüme, tek ayak üzerinde sıçrama, çömelip kalkma, parmak ucunda yürüme, denge, duyu sistemi, göz dibi değerlendirilir. Bebeklerde ve çocuklarda klasik nörolojik muayene yanı sıra gelişimsel refleksler ve psikomotor gelişim özellikleri de mutlaka değerlendirilmelidir (Bu nedenle çocuğun psikomotor gelişim özellikleri ve gelişimsel refleksler konunun sonunda ayrı bir başlık altında verilmiştir).

Bebeğin nörolojik muayenesinde giysileri yavaş ve nazikçe çıkarılmalı, acele edilmemelidir. Konjenital anomaliler, kranyum, yüz, damak, omurga anomalileri, deri pigmentasyon değişiklikleri gözlenmeli, göz hareketleri ve fasiyal hareketler izlenmelidir. Term infantlarda fleksör tonus egemenliği vardır. Dizde ve dirsekte fleksiyon postürü olup, eller bilateral yumruk şeklindedir. Baş parmak avuç içindedir (kortikal baş parmak). Postür simetriktir. Supin pozisyonda ekstremitelerde asimetrik spontan hareketler, ellerde ve çenede spontan titremeler hiperekstibilitiyi gösterir. Hekim bu hareketleri yakından izlemelidir. Pron pozisyonunda infant fleksor postürünü sürdürür. Solunum ritmi ve göğüs hareketleri gözlenmelidir. Diyafragmatik solunum yeni doğanda ön plandadır. İnterkostal kasların katılmaması ön boynuz tutuluğu, nöromusküler kavşak hastalığı, spinal kord lezyonunu düşündürülebilir.

Baş çevresinin ölçümü (oksipito-frontal) yapılmalıdır. Yaşamın ilk haftasında 2 cm., ilk 4 ayda 6 cm, ilk 6 ayda 7 cm, ilk 12 ayda 12 cm artış vardır. Fontaneler palpe edilmelidir. Ön fontanel normalde düzdür veya çöküktür. Ağlama veya KIBAS'da kabarıp. Genellikle uzunluğu 1-3 cm'dir. Nabız ile senkron pulsasyon gösterir. Büyümüş arka fontanel intrauterin intrakraniyal basınç artışını gösterir. Arka fontanel 6 ayda, ön fontanel ise 18 ayda kapanır.

Bebeğin nörolojik muayenesi:

1. Gözlem

Bebeğin durumu, istirahat postürü, spontan motor aktivite, atetoid postür ve hareketler, tremor, konvulsif hareketler

2. Muayene

Sırt üstü pozisyonda

Başın görünümü (baş çevresi), yüz görünümü (dismorfik işaretler), deri ve yüzeysel refleksler (karın cildi, kremaster, anal refleks)

3. Gözler

Pupillerin ışığa yanıtı, optik göz kırpmaya refleksi, akustik göz kırpmaya refleksi, kornea refleksi, taş bebek göz hareketleri

4. Kas tonusu, ön kolun geri tepme reaksiyonu

5. Refleksler

Biceps, patella, ayak klonusu, yakalama (elde, ayakta), Babinski, çapraz ekstansiyon refleksi, beslenme refleksleri (arama, dudak uzatma, emme, yutkunma)

Çocuğun Psikomotor Gelişimi

2 ay-2 yıl arası çocuk gelişimi

2 aylık; Yumruk yapar, pron pozisyonda iken başını birkaç saniye kaldırır. Yüksek sesler çıkartıldığında irkilir. Gözleri ve başı ile 90 derece izler. Anlamli güler. Vokalize tek sesler çıkartmaya başlar.

3 aylık; Ara sıra ellerini yumruk şeklinde tutar. Başını vücut düzeyinin üzerine kaldırır ve bu pozisyonda tutar. Elinin içinde olduğu zaman objeleri kısa süreli tutar. Başını objelere çevirir, fıkse eder ve gözleri ile tüm yönlerde izler. Onunla konuşulduğu zaman gülümser ve sesler çıkartır. Ellerini izler, gözünü dikip bakar.

4 aylık; Oturur pozisyonda iken başını sabit tutar. Objelere ulaşır, yakalar, ağzına götürür. Başını sesin geldiği tarafa döndürür. Spontan gülümser.

5 aylık; Supin pozisyonda (yüz yukarı) iken başını kaldırır. Yüz aşağı pozisyondan yüz yukarı pozisyona yuvarlanır. Yüz aşağı pozisyonda iken başını ve göğsünü kaldırır. Başı geri kalmaz. Objeleri elden ele geçirir. Anlaşılmaz sözler söyler. Destek ile oturur. Sesin yönünü lokalize eder.

7-8 aylık; Destek ile kısa süreli ayakta durur. Objeleri masaya çarparak gürültü yapar. Bütün objeleri ağzına sokar. Da-da, ba-ba der.

9-10 aylık; Desteksiz iyi bir şekilde oturur, oturmak için kendini çeker. Ayakta durur. Elle baş baş yapar. Yardım ile fincandan içer.

11-12 aylık; Yardımla yürür. Anlamli 2-4 kelime kullanır. Birkaç basit emri anlar. Giyinmesine yardım eder. Emekler.

13-15 aylık; Kendisi yürür, birkaç kelime söyler, mum boya ile karalar. İsteddiği şeyi işaret eder.

18 aylık; Yardımla merdiven çıkar, sandalyenin üzerine tırmanır. Topu atar, 2-4 cismi üst üste koyar. Kendisini besler. Giyeceklerini çıkarır. 2-3 vücut parçasını gösterir. Zekice, anlaşılabilir kelimeler kullanır.

24 aylık; Tek başına koşar, merdiven çıkar ve iner. Her adımda iki ayağını da kullanır. 2-3 kelimelik cümlelerle konuşur. Kitabın sayfalarını tek tek çevirir. 4-6 cisimle kule yapar. Topu tekmeler. Sen, ben, bana zamirlerini kullanır.

1-5 yaşlarında davranış paternlerinin ortaya çıkması

15 aylık; Motor: Tek başına yürür. Basamaklara tırmanır. Uyum: 2 küpten kule yapar. Mum boya ile çizgi çizer, şişe içine parçalar atar. Dil: Basit emirlere uyar. Bildik objeleri isimlendirebilir. Saçma konuşur. Sosyal: Anne babasına sarılır. Bazı ihtiyaçlarını, arzularını ifade edebilir.

18 aylık; Motor: Koşar, küçük sandalyede oturur. Bir elle tutularak basamaklara çıkar, çekmeceleri araştırır, keşfeder, inceler. Uyum: Karalama yapar, taklit eder, şişeden parçaları çıkartır ve boşaltır. Dil: Ortalama 10 kelime söyler, resimleri isimlendirir. Sosyal: Kendisi beslenir. Rahatsız olduğu zaman yardım ister. Annesini babasını öper.

24 aylık; Motor: İyi koşar, basamakları iner, çıkar. Kapıları açar, mobilyalara tırmanır. Uyum: 6 küpten kule yapar. Kağıtları katlar, bükür. Dil: 3 kelimeyi birlikte kullanır (obje, fiil, nesne) Sosyal: Kaşığı iyi kullanır. Sıkça deneyimlerini anlatır, soyunmaya yardım eder. Resimli hikayeleri dinler.

30 aylık; Motor: Atlar. Uyum: Sekiz küpten kule yapar. Kapalı şekiller yapar. Dil: Tam ismini bilir. Ben sıfatı ile kendini gösterir. Sosyal: Birşeyleri taşımaya yardım eder ve oyun yapar gibi görünür.

36 aylık; Motor: Değişen adımlarla basamaklarda ilerler, bisiklet sürer, bir ayağın üzerinde bir anlık durabilir. Uyum: Dokuz küpten kule yapar. Köprü konstrüksiyonu yapar, yuvarlağı kopya eder ve çaprazı taklit eder. Dil: Yaşını ve cinsini bilir. Üç objeyi doğru sayar, 3 numarayı veya 6 hecelik cümleyi tekrarlar. Sosyal; Basit oyunları oynar, giyinmeye yardım eder, düğmelerini çözer ve ayakkabılarını giyer, ellerini yıkar.

48 aylık; Motor: Bir ayağı üzerinde sıçrar. Elinden topu fırlatır. Resimleri kesmek için makas kullanır, tırmanır. Uyum: Modelden köprüyü kopya eder. Beş küple kapı konstrüksiyonunu taklit eder. Çapraz ve kareyi kopya eder, insan resmi çizer. Dil: Hikaye anlatır. Sosyal: Birkaç çocukla sosyal ilişkilerin ve rolün olduğu oyunlar yapar, tek başına tuvalete gider.

60 aylık; Motor: Sıçrar, seker, atlar. Uyum: Kopyadan üçgen çizer. Dil: Dört rengi isimlendirir, 10 hecelik cümleyi tekrarlar. Sosyal: Giyinir ve soyunur. Kelimelerin anlamları hakkında sorular sorar, evle ilgili roller oynar.

Gelişimsel refleksler-Primitif refleksler

İlkel refleks

Gelişimsel refleksler, gestasyon döneminde gelişen, yeni doğanda bulunan ve hayatın ilk yılında görülen beyin sapı kaynaklı kompleks, otomatik hareket paternleridir.

Bu reflekslerin çoğu lokalizasyon değeri taşımaktadır. Reflekslerin beklenen yanıtının olmaması, refleks yanıtın azalması veya simetrik olmaması anlam taşımaktadır. Küçük bebeklerde motor gelişmedeki sapmaları ve normal varyasyonları değerlendirmek zordur. İstimli motor aktivite, güç, tonus, ilkel refleksler gibi birçok fonksiyonun dinamik etkileşmesinden oluşmaktadır. Motor aktivitenin komponentlerinden biri olan bu refleksleri değerlendirmek ve normal gelişim ile olan ilişkilerini ortaya koymak santral sinir sisteminin (SSS) maturasyonu hakkında bizi bilgilendirmektedir. Bu reflekslerin çoğu subkortikal kaynaklı olup, birçoğu anensefalik bebeklerde de elde edilebilmektedir. SSS'nin değişik nedenlerle hasarlandığı durumlarda motor gelişmedeki gecikme ile birlikte ilkel reflekslerin baskılanması gecikir. Ontogenetik gelişmenin en erken dönemlerinde fetal yaşamda, yeni doğan ve bebeklerde daima var olan bu refleksler basamaklı bir şekilde, artan yaşla birlikte ortadan kaybolurlar. Primitif reflekslerin erişkinlerde ortaya çıkışının nedeni tam olarak bilinmemekte, alt merkezler üzerinde yüksek kortikal kontrolde azalma ile serbest kalma fenomeninin olduğu varsayılmaktadır. Bu varsayıma göre ontogenezisin erken dönemlerinde var olan bu refleksler beyin maturasyonu ile baskılanmakta, fakat ileri yaşlarda veya hastalıklarda serebral inhibisyon azaldığı zaman tekrar ortaya çıkmaktadır.

Moro refleksi; Yeni doğanın en iyi bilinen refleksidir. Değişik yollarla elde etmek mümkündür. Bu yanıt en kolay bebeğin başının vücudu ile ilişkili olarak aniden düşürülmesiyle elde edilebilir. Bebeğin başının ve omuzlarının muayene masasından 30-45 derece kaldırıldıktan sonra geriye doğru muayene edenin eline düşürülmesiyle refleks çıkarılabilir. Beklenen yanıt supin pozisyonda yatan bebekte 4 ekstremitenin abduksiyonu ve ekstansiyonu, işaret ve başparmak falanklarında fleksiyon, diğer parmaklarda yelpaze şeklinde açılmaz. Bunu ekstremitelerin addüksiyonu ve fleksiyonu izlemektedir. Moro refleksi peççok prematür bebekte yoktur veya inkomplet elde edilir. Normal bebeklerde refleks tam olarak görülür. Bu refleks yaşamın ilk 3 ayında bulunur. Yanıt basamaklı olarak, olasılıkla miyelinizasyonun gelişimi ile kaybolur. Altıncı ayda bebeklerin % 60'ında, 9. ayda bebeklerin % 90'ında kaybolmuştur. Serebral hasarlanmanın şiddetiyle ilişkili olarak, tam gelişmiş formda yıllarca devam edebilir. SSS' nin ağır etkilendiği durumlarda yanıt alınamaz ve önemli bir prognostik bulgu olarak kabul edilir. Asimetrik Moro refleksi, brakial pleksus felci, klavikula, humerus, omuz eklemi travmalarında, konjenital hemiplejilerde görülür. Bu durumlarda yanıt tek taraflı alınır. Hiperaktif Moro yanıtı, ilaç bağımlısı ve narkotik kullanan annelerin bebeklerinde görülür, yoksunluk belirtisidir.

Landau refleksi; Çocuk göğüs ve karın hizasından tutularak yüzükoyun pozisyonda yerden yukarı paralel kaldırılır, baş, sırt ve ekstremiteler gözlenir. İlk 1.5 ayda kollar ve bacaklar gevşek bir şekilde aşağıya sarkar, ama yine de alışılmış bir tonusu vardır. Baş, omuz ve sırtla aynı hizada değildir. Birbuçuk-4 ayda baş omuzla aynı hizaya gelebilmektedir. Dört-7 aylarda baş artık omuz hizasının üzerindedir, bacaklarını aktif olarak kaldırır. Sekiz aydan sonra ise başını rahatlıkla kaldırır ve ekstremitelerini yukarı veya aşağıya doğru aktif olarak hareket ettirebilir. Aksiyal hipotoniye neden olan hastalıklarda çocuk baş-boynunu gövde çizgisi üzerine kaldıramadığı gibi ağır hipotonilerde vücut ters "U" şeklini alabilir.

Tonik boyun refleksleri; Başın ve gövdenin birbirleriyle ilişkili olarak horizontal ve sagittal eksendeki hareketleri, ekstremitelerin tonus ve postüründe refleks değişikliklere neden olmaktadır. Asimetrik tonik boyun refleksinde çene pasif olarak bir tarafa döndürüldüğünde veya baş bir omuza doğru çevrildiği zaman aynı taraf ekstremitelerde ekstansör, karşı tarafta ise artmış fleksör yanıt vardır. Bu görünüm boyun kaslarından doğan afferent stimuluslara refleks yanıtlardır.

Palmar ve plantar yakalama refleksi; Bebeğin eli veya ayağı hekimin elini yakalamaya çalışır.

Arama-emme refleksi; Normal yeni doğanın ağız çevresine parmakla dokunulduğu zaman parmağı emmek üzere başını o yöne çevirir. Tokluk bu refleksi baskılar. Arama ve emme prematür infantlar dışında normal bebeklerde bulunan bir reflekstir. Maternal anestezi, konjenital beyin hasarı, SSS depresyonu ile refleks alınmaz. Arama 3-4 ay kalıcıdır. Uykuda bir süre daha devam eder. Daha sonra normal çocuklarda biberona karşı devam eder.

Kaynaklar

- David RB. Neurologic history. In: Child and Adolescent Neurology, 3rd ed. David RB (ed), Mosby, St.Louis,1998 p. 3-14.
- Devlin A. Paediatric neurological examination. Advances in psychiatric treatment 2013; 9: 125-134.
- Ellison P. Neurologic examination of the newborn and infant. In: Child and Adolescent Neurology, 3rd ed. David RB (ed), Mosby, St.Louis,1998 p. 15-52.
- Menkes JH. Moser FG. Neurologic examination of the child and infant, In: Child Neurology, 7th ed. Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL (Eds), LWW, Philadelphia 2006 p. 1-14.
- Swaiman KF. Neurologic examination of the older child. In: Neurology. Principles and Practice, 4th. ed. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM (Eds), Mosby Elsevier, Philadelphia 2006.p 17.

ÇOCUK NÖROLOJİSİNDE TANIMLAR VE HASTALIKLARA GENEL YAKLAŞIM

Ayşın Dervent

Çocuk ve Ergende Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Çocukluk döneminde ortaya çıkan nörolojik hastalıklar hem nöroloji hem de genel pediatri disiplinlerinin çok önemli bir kısmını kapsamakta, bunun yanı sıra, nörolojik hastalığı olan çocuk ailenin ilgi alanında hedef noktayı temsil etmektedir. Nörolojik hastalıklar genel pediatri pratiğinde ciddi bir sorun oluşturmakta, yatan hastaların % 15-20'sinde nörolojik tutulumun tek başına ya da genel tablonun bir parçası olarak ortaya çıkmış olduğu bildirilmektedir. Nöroloji pratiğinde ise birçok hasta, nörolojinin doğal kapsamı içinde, çocuk ya da ergen yaşta günlük uygulamamızın odak noktasında yer almakta, erişkin dönemdeki başvuruların da önemli bir kısmında hastalık çocukluktan bu yana süregelmektedir. Bu bölümde hastaya yaklaşımda bazı temel tanımlar ve noktalara değinilecektir.

YERLEŞİM VE GİDİŞ ŞEKLİNE GÖRE NÖROLOJİK HASTALIKLAR

Yerleşmiş hastalıklar: Çocuk nörolojisinde bazı hastalıklar statik nitelikte olup, bunların başında prevalansının % 10'lara varabileceği bildirilen gelişim gerilikleri ve sıklığı 1000 doğumda 4'e ulaşabilen serebral felç tabloları a yerleşmiş ve kalıcı nitelikte görünse ve etiyolojiye yönelik tedavi olanakları olmasa dahi, bu çocuklarının önemli bir bölümü palyatif yardımlardan çok yararlanmaktadır. Bu çocukların fizik, akademik ve duygusal gereksinimlerini görerek sağlanan bir ortam ve çocuk yaştaki bireyde sinir sisteminin potansiyel gücü aracılığıyla tablo eğitimi ve hekimi şaşırtacak düzeyde iyileşmeye gidebilir.

←-----zaman çizgisi-----→

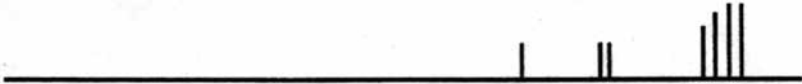
Kronik progresif hastalıklar: Çoğu tedavi olanaklarının henüz gelişmemiş olduğu, ilerleyen gidişli, farklı etiyojilere bağlı hastalıklardır. Bu grubun başında dokularda inflamasyon ya da nekroz görülmezsizin nöron kaybı ve sekonder gliozis ile şekillenen sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları gelir. Dejeneratif hastalıklar içinde en sık rastlananları spinoserebellar ataksiler ve lökoensefalopatilerdir. Çok yavaş ilerleyen tümörler de (meningiomalar, DNET gibi) bu gruba girerler.



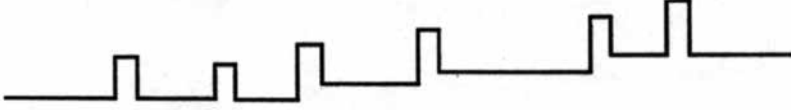
Subakut progresif hastalıklar: Haftalar ya da aylar içinde ilerleme gösteren hastalıklardır. İnflamatuvar hastalıklar (örn. subakut sklerozan panensefalit (SSPE), kronik enfeksiyonlar (örn. tbc menenjit), yüksek dereceli gliomlar bu tür tablolara yol açarlar.



Paroksizmal hastalıklar: Ataklar halinde gelen ve ara dönemlerde hastanın normal olduğu ya da atak öncesi döneme geri döndüğü durumlardır. Bu grup hastalıklarda atakların süresi birkaç saniyeden, birkaç güne değin değişebilir. Başlıca örnekler epilepsi ve migren olarak sayılabilir.



Baskılanma-alevenmelerle giden hastalıklar: Múltipl skleroz ve çeşitli otoimmün hastalıkları içeren bu grupta, ataklar genellikle paroksizmal hastalıklarda görülenlerden daha uzun sürelidir. Bunlar haftalar, aylar sürebilir. Zaman içinde temelde ilerleyici nörolojik tablo oluşur.



TANIYA KLİNİK YAKLAŞIM

Nörolojik değerlendirmede önce sinir sisteminin neresinin tutulduğu (lokalizasyon tanısı), sonra da etkenin ne olduğu (etiyojik tanı) sorgulanır. Nörolojik muayene ve yardımcı araştırma yöntemleri ancak ayrıntılı bir anamnezden sonra anlam kazanırlar. Günümüz tıbbında giderek artan teknik olanakların tanıya yadsınamaz katkıları, dikkatsiz ve rastgele alınan anamnez ve ön değerlendirme olmaksızın yapılan klinik yaklaşım durumunda yetersiz hatta, bazen yanıltıcı sonuçlara yol açabilir.

Merkezi sinir sisteminde (beyin, beyinsapı, omurilik) bazı nörolojik hastalıklar sadece gri maddeyi, bazıları sadece ak maddeyi, diğerleri de hem gri hem ak maddeyi tutar. Nörolojik hastalığın belirtileri negatif (işlev kaybı) ya da pozitif (aşırı eksitasyona bağlı anormal belirtiler) olabilir. Sinir sistemindeki lezyonlar ise irritatif (nöronların işlevlerini patolojik biçimde arttıran) ya da destrüktif (nöronların işlevlerini baskılayan) nitelikte olabilir. İrritatif bir lezyon uyarıcı hücreleri etkilediğinde klinikte pozitif semptomlar (örn. renkli skotomlar), inhibitör hücreleri etkilediğinde ise negatif semptomlar (örn. görme kaybı) ortaya çıkar.

NÖROLOJİK TABLOYA YOL AÇAN SÜREÇLER: YERLEŞİM ALANLARINA GÖRE

Fokal süreçler tek ve topografik sınırları belli olan bir lezyona özgü bulguları gösterir.

Múlti-fokal süreçler sinir sisteminde birkaç farklı noktayı ya da alanı etkileyen tablolardır.

Yaygın süreçler sıklıkla toksik ya da metabolik hastalıklarda gözlenen durumlardır. Yaygın klinik tablolara yol açarlar.

NÖROLOJİK TABLOYA YOL AÇAN SÜREÇLER: LEZYONUN LOKALİZASYONUNA GÖRE

Lezyon: Merkezi ya da periferik sinir sisteminde sınırlı disfonksiyon anlamında kullanılır. Anatomik (yapısal) ya da fizyolojik (anatomik bir bozukluğun gösterilemediği) olabilir. Bir lezyonun yeri 2 eksenle belirlenir.

1: **Rostro-kaudal eksen:** Nörolojik belirti ve bulgular derlenerek sinir sisteminde hangi yollar ve / veya çekirdeklerle ilişkili oldukları belirlenir.

2: **Transvers eksen:** Beyin ya da omuriliğin transvers kesiti üzerine yerleştirme yapılır.

Lezyonun lokalize edildiği 4 belli başlı anatomik bölge vardır. Bunlar isimlerini komşu kemik yapılar ve meninkslerden alırlar:

- **Supratentoriyel düzey:** Tentoryum serebelli'nin üzerindeki beyin kısmıdır. Serebral hemisferler, bazal ganglia, talamus, hipotalamus, I. ve II. kranial sinirler bu düzeye özgü yapılardır.

- **Posterior fossa düzeyi:** Kranyumun içinde, tentoryum serebelli'nin altında, foramen magnumun üzerindeki yapıları içerir. Bunlar ortabeyin, pons, bulbus, serebellum ve III-XII kranial sinirlerdir.

- **Spinal düzey:** Foramen magnum'un altında vertebral kolonun iç kısmında kalan bölümdür. Omurilik ve intervertebral foramenler içindeki periferik sinir bölümlerini içerir.

- Kranyum ve vertebral kolonun dışında yer alan tüm nöromüsküler yapılar bu gruba girerler. Bunlar periferik sinirler, onların kolları, inerve ettikleri yapılar, otonom gangliyon ve sinirlerdir.

TANIYA GİDİŞTE ARAŞTIRMA YÖNTEMLERİNE BAŞVURMA İLKELERİ

Bu konu ana hatlarıyla ele alındığında ilk basamak iyi bir anamnez ve nörolojik muayeneye dayanan sistematik bir ayırıcı tanı gereksinimidir. Ayırıcı tanı olmaksızın istenen araştırmalar tarama niteliğinde kalır ve tanı değerleri çok düşer. Bu nedenle ön klinik değerlendirme sonrası nörolog ancak gereksinim duyduğu tetkikleri seçmeli, seçtiği tetkiklerin olası tanısal destek değerini, çocuğun maruz kalacağı ruhsal ve/ veya fiziki travmatik etki olasılıklarını, tetkikin masraf-yarar hesabını önceden iyi düşünmelidir.

İkinci basamak, normal sonuçların hastalık olmadığı anlamına gelmediğidir. Örneğin, epilepsi ön tanısıyla yapılan bir EEG (elektroensefalografi) tetkikinin provokasyon yöntemlerine rağmen normal bulunması o hastada epilepsi olmadığını kanıtı sayılmaz. O durumda EEG sadece epilepsi varlığı hakkında bilgi vermemiş sayılır. Hekim ön tanısını yeniden gözden geçirerek, düşüncesi doğrultusunda davranmalıdır. Aynı durum kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG), diğer görüntüleme tetkikleri ve çoğu laboratuvar testleri için de geçerlidir.

Üçüncü basamak bu durumun tam tersi örneğinde gözlenir. İstenen bir tetkikte görülen bir bulgunun klinik tabloya yol açan neden olması gerekli değildir. Örneğin, migren ya da gerilim tipi baş ağrısı, veya epilepsisi olan bir çocukta kranial MRG'de saptanan bir araknoid kistin, çok özel durumların dışında, rastlantısal bir bulgu olma olasılığı yüksektir.

Çocuk nörolojisinde başvuru alan görüntüleme yöntemleri içinde kranial MRG, kranial bilgisayarlı tomografi (BT), PET (pozitron emisyon tomografi) SPECT (single photon emission tomography) belli başlılardır. Elektrofizyolojik testler içinde, özellikle epilepsi tanısı ve tip belirlenmesi için en sık kullanılanı EEG ve video-EEG monitorizasyonudur. EMG nöromusküler hastalıkların tanı ve ayırıcı tanısında sık kullanılan bir elektrofizyolojik inceleme yöntemidir. Çocuk nörolojisinde biyokimyasal testler rutin uygulamalar dışında, başta doğumsal metabolik hastalıklar olmak üzere klinik veriler ve yerine göre kranial MRG'le de desteklenebilen genetik tabiattaki beyin hastalıkları hakkında bilgi verirler. Nöro-endokrin testler ve genetik testlere ilgili hastalıkların nörolojik belirti verdiği durumlarda başvurulur. Nöro-oftalmolojik ve nöro-otolojik testler ve daha ender başvuru alan diğer bazı tanı yöntemleri de hasta özelinde uygulanan testler olup, ilgili konularda ele alınacaklardır.

Kaynaklar

Aicardi J; Diseases of the Nervous System in Childhood, 1992: Mac Keith Press, London

Petersen MC, Kube DA, Palmer FB. Classification of developmental delays. Semin Pediatr Neurol 1998;5:2-14.

SPASTİSİTE VE SEREBRAL FELÇ

Engin Deniz

Serebral felç ya da yaygın adı ile serebral palsi (SP), en yaygın görülen çocukluk çağı karışık özür tablosudur. Yerkürenin tüm ülkelerinde, hemen her sosyoekonomik seviyede rastlanabilir. Değişik çalışmalarda görülme sıklığı % 0,2 ile 2,5 arası değişmektedir. Ülkemizde bu oran % 2 olarak hesaplanmaktadır.

SP, ülkemizde 'spastik çocuk', 'beyin felci' gibi isimlerle de tanımlanır. SP'nin en yaygın ve ayırt edici özeliğinin başta spastisite olmak üzere kas tonus artışı olması bu adı almasında rol oynamıştır .

SEREBRAL FELÇ (SEREBRAL PALSİ)

SP, henüz matürasyonunu tamamlamamış santral sinir sisteminin bu erken evrelerde hasarlanmasına bağlı meydana gelir. Hasarın zamanlaması, ileride oluşacak klinik tabloyu da belirler. Örneğin prenatal dönem hasarlanmaları daha çok spastisite ile giderken, termdeki hasarlarda spastisite veya rijiditenin eklendiği karışık tablolar, postnatal olaylarda da hemi- sendromlar daha ağırlıklı görülür.

Etiyopatogenez:

SP etiyopatogenezinde rol oynayan faktörleri kısaca üç döneme ayırılır;

a. Doğum öncesi döneme ait nedenler: Bunlar, ilk trimesterden itibaren, teratojenik etkenler, genetik bozukluklar ve kromozomal nedenler, beynin diğer malformatif olayları olabileceği gibi, intrauterin enfeksiyonlar (başta CMV, toksoplazma ve rubella vb), metabolik olaylar, annenin toksik ilaç, madde kullanımı, radyoaktif ışın veya diğer radyoaktif etkenlere maruz kalması, travmalar, anneye ait vasküler ve hematolojik diğer patolojilere bağlı olaylardır.

b. Doğum esnasında gerçekleşen nedenler: Burada başta zor doğuma bağlı hipoksik doğum öyküsü olması ve bebeğin düşük APGAR skoru ile doğması, doğumda aletle müdahale edilmesi (forseps vb), asfiksi, presentasyon anomalileri gibi etkenler sayılabilir. Prematürite ve düşük doğum ağırlığı en patognomonik risk faktörleridir. Özellikle 34 haftadan küçük ve 2500 gr'dan daha hafif doğmuş bebekler SP açısından risk grubunda kabul edilir. Prematürite pek çok maternal ve fetal nedene bağlı meydana

gelebilmektedir. Son yıllarda gebelik sırasında idrar yolu enfeksiyonlarının etiolojide rolü olduğu daha çok vurgulanmaktadır. Çoğul gebelikte prematür doğumları kolaylaştıran bir diğer etkidir.

c. Doğum sonrası yaşamın ilk 6 ayı (bazı görüşlere göre 1 yıl) içerisinde gerçekleşen nedenler: Burada sepsis, neonatal hiperbilirübinemi, yenidoğanın hemorajik hastalığı ve semptomatik yenidoğan konvülsiyonları temel etkenler olarak görülürler.

Fizyopatoloji:

Serebral palsi'de etkilenen immatür santral sinir sistemi yapılarına göre değişik klinik tablolar meydana gelmektedir. Kortikal ve subkortikal yapıların ağırlıklı etkilendiği, yani piramidal yolların hasarlandığı durumlarda ağırlıklı olarak motor yolların etkilenmesi söz konusu olup motor gelişme geriliği ile birlikte kas tonusunda artış yönünde patolojik tonus değişiklikleri görülmektedir. Tonus artışı genelde spastisite, bazen distoni ve/veya rijidite şeklinde de olabilir.

Preterm hasarlar daha çok bu tip patolojiye yol açarken, term hasarlanmalarda ve bazı tip intrauterin metabolik ve enfeksiyonlara bağlı hadiselerde bazal gangliyonların hasarlanması daha ön plandadır. Bu durumda motor gerilikle birlikte oluşan kas tonus artışı daha çok rijidite, distoni ve kore/atetoz şeklindedir.

Önemli bir kısım olguda ise kas tonus artış paternleri birbirine geçiş göstererek mikst form SP'yi oluştururlar.

SP'de sadece tek bir hemisferi etkileyen patolojiler de görülebilir. Bunlar daha nadir preterm veya term olaylara bağlı olup genellikle doğum sonrası sepsis/menenjit, travma veya intrauterin vasküler patolojilere bağlıdır. Bu tip hemisferik hadiselerde de motor tutulum karşı beden yarısında olmakta ve daha çok spastisite, bazen de buna eşlik eden distoni durumları görülmektedir. Bunların bir kısmında tutulan beden yarısında büyüme asimetrisi de izlenmektedir.

Bir kısım SP olgusu ise, bunlardan bağımsız olarak serebellar tutulum gösteren veya radyolojik olarak negatif olgularda daha sık görüldüğü üzere, hipotonik olarak gelişmektedir. Burada serebellar tutulumlu olgularda, yıllar içinde hipotoniye ataksinin de eşlik ettiği görülmektedir.

Mental tutulum bu olguların önemli bir kısmında görülmekte olup en çok mikst tutulum ve yaygın spastisitesi olanlarda rastlanır. Mental tutulumun en az görüldüğü grup hemiplejik tutulumlu SP formlarıdır.

Spastisite

Kas tonusunun çoğunlukla fleksör bazen de ekstansör kas gruplarında ağırlıklı olmak üzere istem dışı belirgin artmasıdır. Sadece agonist veya antagonist kas grubu kasılır. Eğer bu ikisi birlikte tonus artışı gösterirse o zaman tablo spastisite değil rijidite olarak adlandırılır.

Spastisite etiyolojisinde, I.motor nöron patolojisi temel rol oynar. Çeşitli etiyopatogenezlerle hasarlanan I.motor nöron ve onun inen bağlantı yolları (piramidal yollar) nedeni ile meydana gelir. Spastisite tüm vücut kaslarını tutabileceği gibi sadece bir beden yarısı veya her iki üst ekstremité veya alt ekstremitéyi de tutabilir. Tek ekstremitéde görülen şekilleri de vardır. Bütün bunların temelinde santral sinir sistemindeki hasarlanmanın topografyası rol alır.

SP sınıflandırmasında en yaygın kullanılan metod, klinik görünümü göz önüne alınarak yapılan sınıflandırmadır (İsveç Sınıflaması).

Buna göre;

1. Spastik Tip SP

a. Tetraplejik

b. Hemiplejik

c. Diplejik

2. Diskinetik Tip SP

a. Koreatetozun ön planda olduğu

b. Distoninin ön planda olduğu

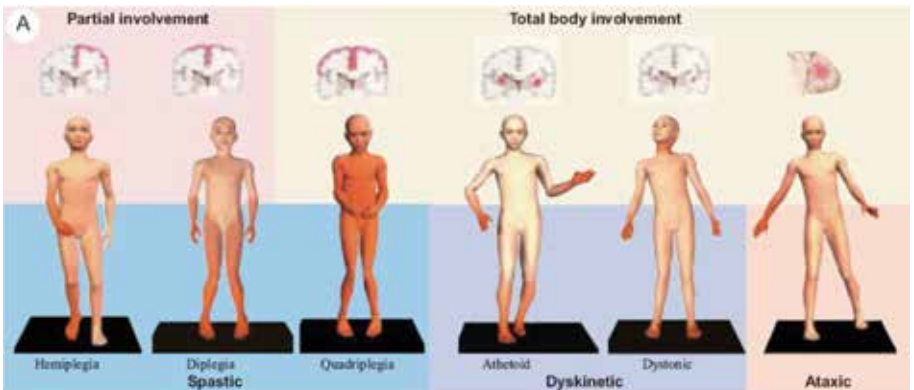
3. Ataksik / (ve/veya Hipotonik) Tip SP

a. Diplejik

b. Basit

4. Mikst Tip SP

Şekil 1. Serebral Palsi'de Klinik Tutulum Tipleri



Klinik ve ayırıcı tanı

SP kliniği, yukarıdaki klinik sınıflamaya göre değişkenlik gösterir. Unutulmaması gereken ve ayırıcı tanıda en önemli olan faktör, SP'nin statik, ilerleyici olmayan bir klinik antite olduğudur. Yaşamın ilk aylarında anlaşılabilceği gibi bebek büyüdükçe motor geri kalma ve kas tonu değişiklikleri ile tanısı daha kolaylıkla konabilir.

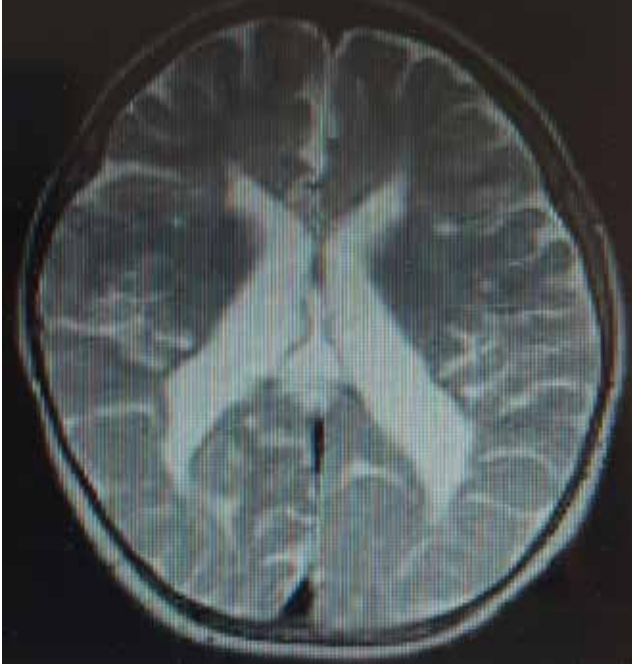
Metabolik hastalıklar başta olmak üzere diğer SSS tutulumlu patolojilerden ve nöromusküler hastalıklardan ayırt etmede en önemli özellik SP'nin statik, diğerlerinin ise progresif bir klinik tablo göstermesidir.

Kesin tanı koymada anamnez ve fizik muayene kadar, santral sinir sistemi görüntülemesi de çok önemli rol oynamaktadır. Beyin MR görüntüleme ile SP'ye neden olan patoloji sıklıkla gösterilebilir. SP'de en sık rastlanan radyolojik görüntülerden birisi periventriküler lökomalazi denen oldukça patognomonik görüntüleme bulgusu olup deneyimli gözlerle kolayca tanınıp SP tanısını destekler (Resim 1,2). Bazal gangliyon tutulumları, hemisferik tutulumlar ve serebellar tutulumlar ile ağır malformasyonlarda tanıda kolaylık sağlar.

Resim 1. SP'de periventriküler lökomalazi tipik T1 beyin MR görüntüsü



Resim 2: SP'de periventriküler lökomalazi tipik T2 beyin MR görüntüsü

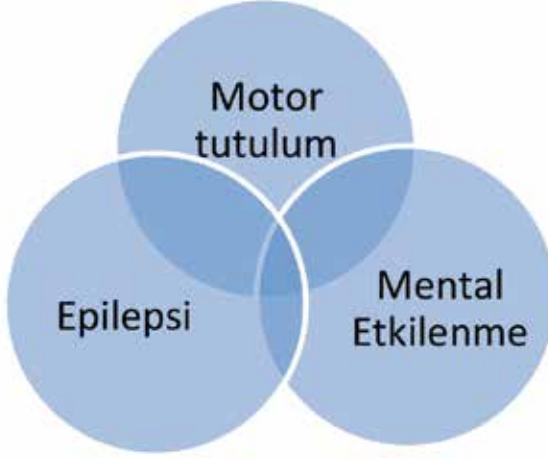


Ayırıcı tanıda, nöromüsküler hastalıklarda laboratuvar ve elektrofizyolojik tetkikler, doğumsal metabolik hastalıklardan ise görüntüleme ve metabolizma testleri ile ayırt edilir.

SP kliniğinde temel üç bileşen vardır. (Şekil 2) Bunlar;

1. Motor tutulum: Motor gelişmenin gecikmesi, erken veya zaman içinde kas tonus değişiklikleri, sıklıkla spastisite veya distoninin eklendiği tetraparezi, diparezi veya hemiparezi tabloları
2. Mental tutulum: SP'li olguların en az 2/3'ünde rastlanır. Mental gelişmede gecikme, hafiften ileriye kadar mental gerilik tabloları eşlik eder.
3. Epilepsi: SP'li hastaların en az 1/3'ünde tabloya epilepsi de eşlik eder. Epilepsi nöbetleri spektrumu çok erken başlangıçlı infantil spazmlardan, minör nöbetlere kadar değişkendir. Yaşamın her döneminde normal populasyona göre daha sık olarak epilepsi görülebilir.

Şekil 2. Serebral Palsi'de Temel Klinik Özelliklerin Birbirine Geçişli



Tedavi

SP tedavisi kavramı aslında tek bir medikal veya cerrahi ya da fizyoterapi vb. yöntemini içermez. SP tedavisi başlı başına bir ekip çalışmasıdır. Bu ekibin başında doğal olarak çocuk nöroloğu veya nöroloji uzmanı yer alır. SP tedavileri özetle;

a. Medikal tedaviler: Spastisiteye, epilepsiye ve diğer medikal durumlara yönelik tedavi edici veya hastayı rahatlatıcı yöntemlerdir (Botulinum Toksin uygulamaları dahil).

b. Fizyoterapi: Genellikle yaşam boyu süren bir fizyoterapi ve çeşitli rehabilitasyon metodlarını içerir, buna sosyal rehabilitasyon ve mesleki rehabilitasyon da dahildir.

c. Cerrahi tedaviler: Hastanın kas tonus artışına bağlı ortopedik deformasyonlarını düzeltmeye, bazen kas tonus artışını kısıtlamaya ve de postürünü düzeltmeye yönelik çeşitli cerrahi uygulamalardır.

d. Özel eğitim: Özellikle mental tutulumun eşlik ettiği olgular içindir, konuşma terapisi de bu alana girer.

e. Sosyal ve psikolojik destek: SP'li hasta ve ailesi birlikte ele alınır.

SP tedavisi, doğumdan yaşam boyu devam edecek olan, içinde ailenin de mutlaka katılması gereken bir süreçtir.aa

Tedavi Hedefleri

SP tedavisinde amaç, hastanın bireysel kapasitesinin izin verdiği ölçüde motor disfonksiyonunu yenmesi veya azaltması, kendisine yeten, bağımsız hareket edebilen, toplum içersinde sosyal bir birey olarak (ve de mümkünse üretken) yer almasını sağlamak olmalıdır.

Sıklıkla sorulan bu çocuk yürüyecek mi? ne zaman yürüyecek? gibi sorular karşısında ailelere kesin olumsuz veya aşırı ümitvari yanıtlar verilmemelidir. Spastik tetraplejik ve ağır mental retardasyonu olan 5 yaşındaki bir hastada hedef önce hijyeninin kolay sağlanabilmesi, kontraktür gelişmesinin engellenmesi ve ağrılarının azaltılması için spastisite ile mücadeleye yönelik fizyoterapi ve medikal tedaviler, gerekirse cerrahi girişimler olmalı, hastanın önce başını tutar ve oturur postüre getirilmesi hedeflenmelidir.

Sık nöbet geçiren bir başka olguda ise öncelik, fizyoterapinin yanısıra optimum antiepileptik tedavi ile nöbetleri azaltmak veya durdurmak olmalıdır.

Yürüeyebilen ve mental durumu iyi bir diplejik veya hemiparezik hastada ise hedef fizyoterapi yanısıra örgün eğitim, yani ilkokul ve ötesi olmalı, ailelerin bu konularda ufku açılmalıdır.

Prognoz

İleri yaşlara ulaşmış SP olguları bugün günümüzün sık rastlanılan bir gerçeğidir. Gelişen dünya ve ülke sosyoekonomik şartları, sağlıktaki ilerlemeler gibi nedenlerle SP'li hastaların tedavi ve yaşam kalitelerinde belirgin iyileşmeler olmuştur.

Genellikle SP'li hastalar, eskisine göre daha uzun bir ömür sürmektedir. Gene de özellikle ağır klinik tablolu SP'lerde ilk iki dekad içerisinde, özellikle sekonder komplikasyonlarla, başta pnömoni, sepsis, status epileptikus veya kazalar nedeni ile ölümler sık görülür.

Günümüzde üniversite bitirmiş ve toplumda yerini almış SP'li bireyler aileler için umut ve mutluluk kaynağı olmaktadır. Bir hastamın (Atetoid SP) yıllar sonra erişkin bir üniversite mezunu olarak diploması ile çıkageldiği gün, ailesi ile birlikte hissettiğimiz mutluluğumuzu hiç unutamam.

Kaynaklar:

- Arneson CL, Durkin MS, Benedict RE, Kirby RS, Yeargin-Allsopp M, Van Naarden Braun K, Doernberg NS. (2009). Prevalence of Cerebral Palsy: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, Three Sites. United States, 2004. Disability and Health Journal, 2(1),45-48
- Engin Deniz. Serebral Palsi'de Mental Statüsü Etki Eden Faktörler. Yan Dal Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Birimi, İstanbul, 2001
- Kragelohmann I, Hagber G, Meisner C, Schelp B, Haas G, Eeg-Olofsson KE, Selbmann HK, Hagberg B, Michaelis B. Bilateral spastic cerebral palsy- a comparative study between South-west

Germany and western Sweden. 1: clinical patterns and disabilities. *Dev med Child Neurol* 1993;35:1037-1047

Spastikos – Spastisite. Editörler: Prof.Dr.Murat Hancı, Prof. Dr.Belgin Erhan. Bölüm 3, Spastisite Patofizyolojisi, sayfa 35-53, Bölüm 4, Spastisite'nin Anatomik Temelleri, sayfa 53-61, Bölüm 11, Serebral Palsy, sayfa 113-117. İstanbul 2011, Nobel Kitabevi, ISBN 978-975-420-827-6

“Cerebral Palsy”, I.ci Baskı. Editör: Prof.Dr.Hıfzı Özcan. Türkiye Spastik Çocuklar Vakfı Akademik Kurulu Yayını.. İstanbul, 2005, Boyut Matbaacılık, ISBN: 975-521-0125-8

Capute and Accardo's Neurodevelopmental Disabilities in Infancy and Childhood, Third Edition. Edited by Pasquale J.Accardo MD. 2008, Paul H.Brookes Publishing Co, Baltimore, MD. p17.

EPİLEPSİDE İLK NÖBET

Ebru Altındağ

Epileptik nöbet beyindeki aşırı, hızlı ve senkron elektriksel boşalımlardan köken alan, klinikte belli bir süreye sınırlı bilinç, davranış, duyu, hareket veya algılama fonksiyonlarında ani başlangıçlı, kısa süreli ve geçici stereotipik değişikliklerin izlendiği klinik durumdur. Epilepsi ise kronik olarak tekrarlayan, tetiklenmemiş (non-provoke) nöbetlerle karakterize, nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçları olan bir tablodur.

Tek bir nöbet veya tetiklenen nöbetler epilepsi demek değildir. Epileptik nöbet bir günde birden fazla tekrar ettiğinde ya da status epileptikus olarak belirdiğinde de bu durum tek nöbet olarak ele alınır. Epilepsi prevalansı % 1 oranında kabul edilmekle birlikte insanların % 5'inin yaşamlarının herhangi bir döneminde tek bir epileptik nöbet geçirdiği bilinmektedir.

Çoğu hastada hayatı boyunca ikinci kez tekrarlamayacak olan bu klinik tablonun ayırıcı tanısı önemlidir ve tedaviye başlama kararı tartışmalıdır. Yıllar içinde epileptik nöbetlerin ve epilepsilerin klinik, radyolojik ve prognostik özelliklerine dair bilgilerin artması, antiepileptik ilaçların etki mekanizmaları, yan etkileri ve yaşam kalitesi üzerine etkileri hakkında daha fazla bilgiye sahip olunması ve yeni antiepileptik ilaçların kullanıma girmesi epilepsili çocuk hastaya yaklaşımda bir yandan karmaşıklığa yol açarken, tedavili veya tedavisiz remisyonların olabileceği bilgisi daha konservatif kalınmasına neden olmuştur.

İlk epileptik nöbetle hastaneye başvuran hastaya yaklaşım çocuk nörolojisi pratiğinin önemli bir kısmını oluşturur. Hekim epileptik nöbeti düşündüren bir klinik tablo ile başvuran çocuk veya ergen hastanın değerlendirilmesinde ve bu değerlendirmeye dayalı tedavi kararının verilmesinde birçok sorunun yanıtını aramalıdır. Uzun süreyi gerektiren bu değerlendirmede bazen ilk görüşme yeterli olmayabilir. Titizlikle alınan ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ilk değerlendirmenin en önemli unsurudur.

Bu bölümde ilgili literatür eşliğinde ilk epileptik nöbetle gelen çocuk ve ergen hastaya yaklaşım, yapılması gereken tanısal incelemeler ve tedavi yaklaşımı gözden geçirilecektir.

Tanımlanan olay epileptik nöbet midir?

Hastanın değerlendirilmesinde klinik tablonun epileptik nöbet olduğundan emin olunması ilk adımdır. Ayırıcı tanıda senkop, katılma atakları, uyku bozuklukları, parasomniler, tikler ve diğer hareket bozuklukları düşünülmelidir. Çocuklarda tanı hataları daha fazladır. İlk atakla gelen çocuk hastaların 1/4'ünde yanlışlıkla epileptik nöbet tanısı konmuş, epilepsisi olan çocukların 1/3'ünde ise tanı atlanmıştır. Hastadan ve/veya atağı gören kişiden alınan, nöbeti tetikleyen faktörler, nöbet başlangıcındaki his ve semptomlar, süre, nöbet semiyolojisi ve postiktal dönemi sorgulayan ayrıntılı anamnez çok değerlidir.

Nöbet semiyolojisi ile ilgili tanı koydurucu yeterli bilgi elde edilemediğinde epilepsi nöbeti tanısı konmamalıdır. Bu yaklaşım EEG ve diğer yöntemlerle epilepsi ile ilişkili olabilecek bulgular saptansa da sürdürülmelidir. Çünkü epilepsi tanısının şüpheli kaldığı durumlarda hekim tercihini epilepsi yönünde kullandığında gereksiz yere ilaç kullanımına ve yaşam biçiminin önemli oranda değişmesine neden olabilecek, aynı zamanda ciddi bazı hastalıkların tanısı da atlanabilecektir. Böyle bir durumda hasta ve yakınlarını bilgilendirmek, sonraki nöbetler için eğitilerek tanısı zamanla doğrulamak en uygun yol görünmektedir.

Tanımlanan bu olay ilk epileptik nöbet midir?

Epileptik nöbet geçiren hastaların bir kısmı çeşitli nedenlerden dolayı ilk nöbetlerinde hekime başvuramazlar. İlk nöbetle başvuran 127 çocuk hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların 1/4'ünün öncesinde daha hafif, en az 1 epileptik nöbet geçirdiği bildirilmiştir. Miyoklonik, absans veya basit parsiyel nöbetleri olan çoğu hasta jeneralize tonik klonik nöbet geçirene kadar bir sağlık kurumuna başvurmamış olabilir. Hasta ve ailesinden anamnez alınırken kendilerinin söz etmediği, sorulunca bildirilen, geçmişte miyoklonik, absans ve/veya parsiyel nöbetlerin varlığı sık rastlanılan bir durumdur. Bu durumda hastaneye getiren nöbet, ilk nöbet değil, tabloya eklenen ikinci nöbet tipi olarak değerlendirilmelidir. Bu bağlamda alınacak titiz ve detaylı anamnez nöbet türünü belirlemede, sendromik sınıflamada önemli bilgiler sağlayacak ve tedavi başlama kararını önemli oranda belirleyecektir.

Hangi incelemeler yapılmalıdır?

Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) ilk nöbetle gelen hastanın değerlendirilmesi ve yapılması gereken tanısal incelemeler için 2000, 2003 ve 2007 yıllarında kılavuzlar yayınlamıştır.

EEG

Bu kılavuzlara göre ilk nöbetle gelen hastada sendrom tanımlamasında ve tekrarlama riskinin belirlenmesinde öneri düzeyindeki tek inceleme yöntemi EEG'dir (Level B). İlk nöbetten sonraki 24-48 saat içinde yapılan, hiperventilasyon ve fotik stimülasyon gibi aktivasyon yöntemlerinin uygulandığı ve yapılabiliyorsa uyku-uyanıklık periyodlarını

içeren EEG incelemesinin tanısal değeri daha fazla olacaktır. EEG’de interiktal diken, özellikle fokal diken varlığı tekrarlama riskini arttıran en önemli faktördür.

Nörogörüntüleme

Aynı kılavuzda bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılan kraniyal görüntülemeler ilk nöbetle gelen erişkin hastada rutin yapılması önerilen incelemelerdir (Level B). Kılavuzlardan sonra yayınlanan çeşitli çalışmalarda ilk nöbetle başvuran çocuklarda da MRG’nin tanısal değerinden bahsedilmiştir. Teknolojinin gelişmesi ile daha yüksek çözünürlüklü hale gelen MRG daha sensitif olması nedeni ile epileptik hastaların değerlendirilmesinde BT’ye üstündür ancak özellikle küçük çocuklarda MRG uygulamasında sedasyon gerekliliği kullanımını zorlaştırmaktadır. Dirençli epilepsisi olan çocuklarda % 30 oranında BT’de patolojik bulguya rastlanıldığı da bildirilmiştir. Vital bulguları stabil, uyanmış ve nöbet öncesi haline dönmüş bir hastada nörogörüntüleme elektif koşullarda yapılabilir. Fokal nörolojik defisit veya bilinç bozukluğu varlığında görüntüleme acil olarak yapılmalıdır, bu durumda uygulama kolaylığı nedeni ile ilk tercih BT olabilir. Kafa travmasına bağlı intrakraniyal kanama şüphesi varsa, koagülopati ve şiddetli baş ağrısı eşlik ediyorsa da BT tercih edilmelidir.

Laboratuvar incelemeleri

AAN’nin kılavuzunda kan sayımı, kan şekeri, elektrolit paneli gibi temel biyokimyasal incelemeler, lomber ponksiyon ve toksik tarama testlerinin yapılması rutin olarak önerilmemiştir. Ancak bu öneriyi destekleyen veya reddeden her hangi bir randomize kontrollü çalışma olmaması nedeni ile öneri gücü zayıftır (Level U).

Enfeksiyondan şüphelenildiği takdirde tam kan sayımı, diyabetik bir hastada kan şekeri düzeyi, renal hastalık öyküsü, ishal veya kusma varsa üre, kreatin ve temel elektrolitler bakılmalıdır. Meningeal irritasyon bulgularının varlığında mutlaka, meningeal irritasyon bulguları olmasa bile çok küçük çocuklarda eğer merkezi sinir sistemi enfeksiyonunun şüpheleniliyorsa lomber ponksiyon yapılmalıdır. Lomber ponksiyon endikasyonu varsa öncesinde mutlaka kraniyal görüntüleme incelemesi yapılmalıdır.

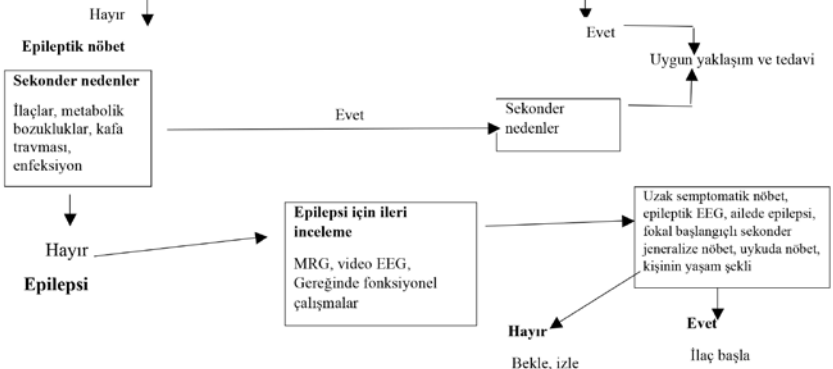
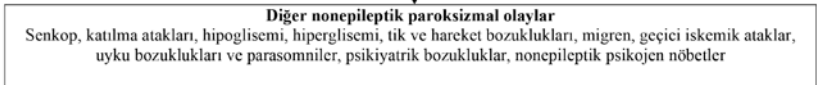
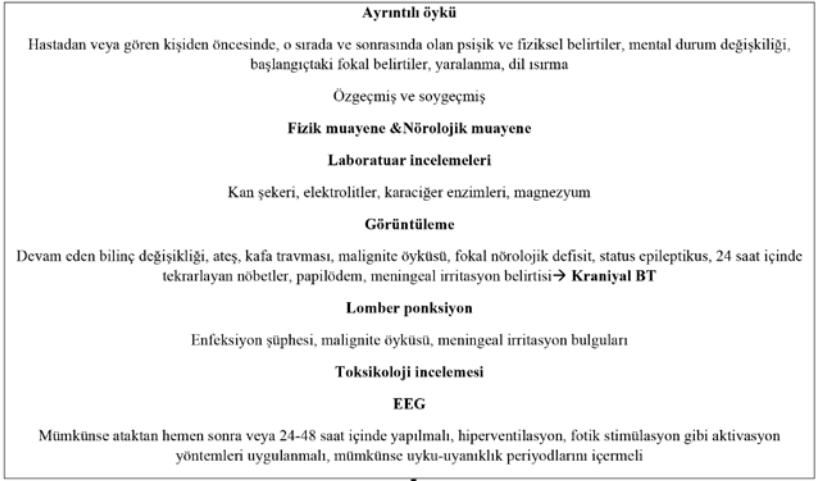
Sonuçta ayıntılı alınmış anamnez, detaylı yapılmış fiziksel ve nörolojik muayene bulguları göz önünde bulundurularak her hasta bazında karar verilmesi en doğru yaklaşım olacaktır.

Tedavi edilmeli midir?

Tek nöbetten sonra tedavi başlama kararı olası nöbet tekrarının oluşturacağı riskler ile ilaç tedavisinin olası fayda ve yan etkileri düşünülerek bireysel verilmelidir. Bu konuda yapılan derlemeler, konsensus bildirimleri, klinik çalışmalar ilk nöbet sonrası antiepileptik ilaç (AEİ) verildiğinde nöbet tekrarı riskinin azaldığını ancak bu hastaların çoğunluğunda ilaç yan etkilerinin ortaya çıktığını bildirmiştir. Erken AEİ başlamanın uzun

dönem remisyon üzerine olumlu etkisi de bulunmamaktadır. Dolayısıyla ilk nöbetten sonra ilaç başlanmaması gerektiğine dair öneri ağırlık kazanmaktadır. İlk nöbetin uzun süreli, fokal başlangıçlı nöbet veya status epileptikus şeklinde olması, hemiparezi, mental retardasyon veya serebral felç gibi nörolojik bulguların varlığı, ailede epilepsi öyküsünün olması, EEG ve nörogörüntüleme incelemelerinde anormallik saptanması nöbetlerin tekrarlayabileceğini düşündüren risk faktörleridir. Bu risk faktörlerinin

İLK NÖBET İLE GELEN HASTA



varlığında, hastanın yüksek riskli işlerde çalışması durumunda, ya da hastanın veya ailesinin nöbetin tekrarlama riskini göze alamadığı durumda ilk nöbetten sonra ilaç başlanması düşünülebilir.

Akut semptomatik nöbetlerde ise uygulanması gereken antiepileptik tedavi hastanın durumuna göre değişir. Nöbetlerin sık veya sürekli olduğu durumlarda status tedavisi, yineleyici karakter kazandıklarında kronik epilepsi tedavisi gerekebileceği gibi, herhangi bir antiepileptik tedavi uygulamadan primer hastalığın tedavisi ile nöbetlerin ortadan kalkması mümkündür. Akut semptomatik nöbetlerde ilişkili klinik tablo düzelinceye dek kısa süreli profilaktik tedavi yeterlidir. Uykusuzluk ve ilaç kullanımı ile ortaya çıkan nöbetler provoke nöbetlerdir. Bu tip nöbetlerde de temel yaklaşım uyarıcı etkenin ortadan kaldırılmasıdır.

AEİ kullanımına karar verildiğinde, ilaç seçimi nöbetin tipi, ilacın yan etki profili, hastanın yaşı, cinsiyeti, doğurganlık potansiyeli ve komorbid durumları göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Osteoporoz, nöropati, teratojenite, kilo artışı, kognitif ve davranışsal yavaşlama gibi kronik yan etkiler ve ilaç-ilaç etkileşimleri göz ardı edilmemelidir. Epileptik nöbetle gelen bir çocuk ya da ergen hastaya yaklaşım şekil 1'de özetlenmiştir.

Kaynaklar

- Camfield P, Camfield C. Special considerations for a first seizure in childhood and adolescence. *Epilepsia*. 2008;49:40-44.
- Dervent A. Çocukluğun epilepsileri ve epilepsi nöbetlerinde tedavi ilkeleri. In: Bora İ, Yeni SN, Gürses C. *Epilepsi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008;56:639-641.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470-472.
- Hamiwka LD, Singh N, Niosi J, Wirrell E. Diagnostic inaccuracy in children referred with "first seizure": role for a first seizure clinic. *Epilepsia*. 2007;48(6):1062-1066.
- Hirtz D, Ashwal S, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, Elterman R, Schneider S, Shinnar S. Practice parameter: evaluating a first nonfebrile seizure in children: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2000;55:616-623.
- Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, Gaillard WD, Schneider S, Shinnar S. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure. *Neurology*. 2003;60:166-175.
- Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, Shinnar S, Levisohn P, Ting T, Hopp J, Shafer P, Morris H, Seiden L, Barkley G, French J. Practice parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2007;69:1996-2007.
- Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D, Medical Research Council MESS Study Group. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2007-2013.

- Mikati MA, Khalil MN, Steele SU. Principles of drug treatment in children. In: Stefan H, Theodore WH, ed. Handbook of Clinical Neurology. Epilepsy, Part II. Amsterdam: Elsevier; 2012;108 (3rd series):699-722.
- van Donselar CA, Geerts AT, Meulstee J, Habbema JDF, Stall A. Reliability of the diagnosis of a first seizure. Neurology. 1989;39:267-271.
- Wilden AJ, Cohen-Gadol AA. Evaluation of first nonfebrile seizures. Am Fam Physician. 2012; 86(4):334-340.

ATEŞLİ NÖBETLER

Özdem Ertürk

Tanım

Ateşli nöbetler; genellikle 3ay-5yaş arasında, herhangi bir intrakraniyal enfeksiyon bulgusunun veya tanımlanabilen bir etkenin olmadığı ve öncesinde ateşsiz nöbet öyküsünün olmadığı durumda ateşle birlikte görülen nöbetlerdir. Klinik pratikte, en sık 6 ay-3 yaş arası görülür. Ateşli nöbetlerin en sık görüldüğü dönem ise 18 aydır. Ateşli nöbetler basit ve komplike olmak üzere ikiye ayrılır. Basit febril nöbetler, jeneralize, 15 dakikadan kısa süren, 24 saatte ikinci kez tekrarlamayan nöbetlerdir. Komplike febril nöbetler ise, 10- 15 dakikadan uzun süreli, fokal bulguların görüldüğü, 24 saat içinde tekrar eden nöbetlerdir. Ateşli status epileptikus komplike ateşli nöbetlerin bir alt grubudur. Ateşli nöbetlerin çoğunluğu basit tiptedir, kompleks nöbetlerin oranı % 20-30 kadardır.

Epidemiyoloji

Ateşli nöbetler çocukluk döneminin en sık görülen nöbet tipidir. Beş yaş altındaki çocuklarda sıklığı % 2-5 olarak bildirilmekle birlikte, dünyanın farklı bölgelerinde % 14'e kadar varan farklı oranlar bildirilmiştir. Ateşli nöbetler genel olarak selim seyirli olmakla birlikte nadiren klinik epilepsi sendromunun ilk nöbet tipi olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Cinsiyetler arası belirgin bir fark yoktur. Her türlü ateşli hastalık ateşli nöbete neden olabilese de, en sık viral üst solunum sistemi enfeksiyonları ile birlikte görülür. Nöbetler sıklıkla enfeksiyon ve ateşin erken evrelerinde görülür. Bazen nöbet, ateşli bir dönemin ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir.

Etiyoloji

Genetik yatkınlığın ateşli nöbet gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Birinci veya ikinci derece akrabalarda ateşli nöbet olması riski artırmaktadır. İkiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde dizigotiklere göre daha fazla yatkınlık olduğu gösterilmiştir. İntrauterin gelişme geriliği, serebral felç, düşük APGAR skorunun da ateşli nöbet gelişimini tetikleyici olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Aşılama sonrası nadiren ateşli nöbet gelişebilir ancak bunların özellikleri diğerlerinden farklı değildir. Ateşli nöbet sonrası aşı takviminde herhangi bir değişiklik önerilmez. Sonuçta

multifaktöryel ve heterojen etiyojisi olduğu, genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı düşünülmektedir.

Tekrarlama riski

Ateşli nöbet geçiren çocukların yaklaşık üçte birinde tekrar olur. Rekürrenslerin yarısı ilk 6 ay içinde, % 75'i ilk 12 ay içinde ve % 90'ı iki yıl içinde olur. Çocukların % 10'unda 3'ten fazla nöbet görülür. Yaş en önemli risk faktörüdür. Yaş ilerledikçe risk azalır. Nöbet tekrarı için risk faktörleri, nöbet başlangıcında 18 aydan küçük olmak, pozitif aile öyküsü (maternal baskınlık), fokal özellikler, ilk nöbette ateşin 38C'nin altında olması, alta yatan patolojik nörolojik zemin, sık ateşlenme, nöbet öncesinde ateşin süresinin kısa ve nöbetin aynı ateşli hastalık döneminde tekrarmasıdır.

Değerlendirme

Basit ateşli nöbetlerde, gerekiyorsa ateşli hastalığa yönelik laboratuvar incelemesi dışında herhangi bir inceleme önerilmemektedir. On iki ayın altında santral sinir sistemi enfeksiyonu bulguları saptanamayabileceğinden dikkatli bir değerlendirme gerekir. Lomber ponksiyon; ateş, nöbet ve meningeal irrtiasyon bulgusu olan veya öyküsünde intrakraniyal enfeksiyon şüphesi olan tüm hastalara önerilir. On iki ay altında olup Haemophilus influenza tip B veya Streptococcus pneumonia immunizasyonunun şüpheli olduğu durumlarda veya öncesinde antibiyotik alanlarda ise bir seçenek olarak düşünülmelidir. Yani basit ateşli nöbetle başvuru genel durumu iyi olan ve aşıları tam olan çocuklarda, menenjit riskinin düşük olmasından dolayı lomber ponksiyon genellikle gerekmez. EEG, basit ateşli nöbetlerden sonra önerilmemektedir. Tanısal açıdan, rekürrens ve epilepsi gelişimini öngörmede herhangi bir katkısı yoktur. Basit ateşli nöbetlerden sonra kraniyal görüntülemenin rutin değerlendirmede yeri yoktur.

Komplike ateşli nöbetlerde ise ayırıcı tanı açısından daha detaylı bir inceleme gerekir. Kan sayımı, kan şekeri, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, üre gibi kan tekikleri, idrar analizi gerekir. Lomber ponksiyon basit ateşli nöbetlerdekine benzer çerçevede düşünülebilir. Ancak komplike nöbetlerde menenjit olasılığının basit nöbetlere göre daha yüksek olduğu gözönünde bulundurulmalıdır. Postiktal uzamış letarji ya da nörolojik defisit varlığında da lomber ponksiyon düşünülmelidir. EEG; tekrarlayan nöbetlerde, komplike nöbet veya ateşli status varlığında önerilir. Komplike nöbetlerde genellikle acil görüntüleme önerilmemektedir. Ancak fokal ve uzamış ateşli nöbetlerde, postiktal düzelme olmamışsa, nörolojik gelişimsel bozukluk varsa, santral sinir sistemi enfeksiyonu şüphesi varsa düşünülmelidir. Tekrarlayan fokal ve uzamış ateşli nöbetlerde MRG'de hipokampal skleroz görülmesi, ileride temporal lob epilepsisi gelişme riski açısından önemlidir.

Tedavi

Akut tedavi:

Basit ateşli nöbetler kısa sürede kendiliğinden sonlandığından akut tedavi önerilmez. Komplike nöbetler ise daha uzun sürebildiğinden, 5 dakikayı geçen

durumlarda, gelişebilecek komplikasyonlar ve olası nöronal hasardan kaçınmak için tedavi önerilmektedir. Acil yaklaşımda, öncelikle hasta temel yaşam desteği açısından değerlendirilir. Akut tedavide öncelikle benzodiazepinler tercih edilir. Hastane dışındaki koşullarda; rektal diazepam veya oromukozal midazolam uygulaması önerilir. Diazepam rektal formu aileler tarafından kolaylıkla uygulanabilir. Ancak diazepamın olası solunum depresyonu etkisi konusunda ailelere bilgi verilmelidir. Hastane koşullarında ise yaklaşım, uzamış ateşsiz nöbet veya status epileptikusa genel yaklaşımla aynıdır. İlk seçenek olarak intravenöz diazepam tercih edilir. Diazepam hızlı ancak kısa etkilidir. İkinci seçenek olarak ise öncelikle fenobarbital, daha sonra difenilhidantion düşünülür. Nöbetin devam etmesi durumunda midazolam, valproat, daha dirençli durumlarda ise anestetik ilaçlara geçilir.

Hastane yatışı özellikle de basit febril nöbetler sözkonusu olduğunda genellikle gerekmez. Ancak febril nöbetlerin ilk 24 saat içinde tekrarlama riskinin yüksek olmasından dolayı hastaların stabil oluncaya kadar gözlemlenmesi önerilir. Komplike nöbetlerde ise hastane yatışı gerekebilir.

Proflaksi:

Aralıklı proflaksi, ateşli hastalık döneminde yapılan proflaksidir. Yapılan çalışmalarda oral veya rektal diazepam, intranasal veya bukkal midazolam kullanılmakla birlikte pratikte kullanımı en kolay olan ve en sık kullanılan rektal diazepamdır. Ateşli hastalık döneminde diazepam rektal uygulamasının nöbet tekrarını azalttığı bildirilmiştir. Ateşli dönemde 0,3-0,5 mg/kg dozunda ilk iki gün 12 saatte bir verilebilir. Ancak benzodiazepinlerin sedasyon etkilerinden dolayı olası bir santral sinir sistemi enfeksiyonunu maskeleymesi bu konuda çekince yaratır. Ayrıca nöbetlerin ateş yükselmeden önce de başlayabilecek olması intermittan proflaksi konusunda çekince oluşturur.

Antipiretik ilaçların ateş düşmesiyle birlikte çocuğu rahatlatıcı etkisi olmakla birlikte, nöbet tekrarı üzerine herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Devamlı proflaksi, febril nöbet tekrarını önlemeye yönelik uzun süreli yapılan tedavidir. Bu amaçla antiepileptikler kullanılır. Devamlı profllaktik tedavi febril nöbet tekrarını azaltmakla birlikte, ilaç yan etkileri nedeniyle de nadiren kullanılmaktadır. Ayrıca hiçbir ilacın epilepsi gelişim riskini engelleyeceği yönünde bir kanıt yoktur. Basit febril nöbetlerde sıklıkla gerekli olmaz. Yüksek riski olan seçilmiş vakalarda devamlı proflaksi uygulanabilir. En sık tercih edilen ajan fenobarbital ve valproattır. Fenobarbital 3-5 mg/kg; valproat 20-40 mg/kg dozlarında verilir. Fenobarbital yan etki olarak hiperaktivite, huzursuzluk, uyku bozuklukları, davranış sorunları yapabilir. Valproat kullanımında ise hepatotoksisite, trombositopeni, kilo alımı ve gastrointestinal sistem rahatsızlıkları gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Karbamazepin ve fenitoin ise proflakside etkisiz bulunmuştur.

Hem basit hem komplike febril nöbetlerde selim seyirli olduğu bilindiği için ve ilaçların potansiyel yan etkilerinden dolayı kullanımı sınırlıdır. Akut müdahale konusunda

aileye bilgilendirmek, anksiyetelerini azaltmak, hastalığın selim seyri konusunda bilgi vermek önemlidir.

Prognoz

Febril nöbetlerin uzun dönemde prognozu iyi seyretmektedir. Özellikle basit febril nöbeti olan çocuklarla yapılan uzun dönem takipli çalışmalarda çocuklarda zeka gelişimi, akademik performans ve davranış açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak febril statusu olan çocuklarda nörolojik sekel ihtimali daha yüksektir.

Febril nöbeti olan çocuklarda epilepsi riski biraz daha artmıştır. Bu oran farklı çalışmalarda % 2-7 olarak bildirilmektedir. Basit febril nöbetlerde bu risk genel popülasyonla benzer olmakla birlikte, komplike febril nöbet söz konusu olduğunda bu risk daha yüksektir. Epilepsi gelişmesi riskini artırdığı belirlenen diğer faktörler, ilk nöbet öncesi nörolojik gelişim geriliği, ailede genetik epilepsi varlığıdır. EEG'de epileptiform bozukluk olmasının bu riske etkisi tartışmalıdır. Epilepsi gelişimi riski 0-14 yaş arasında daha fazladır. Profilaktik tedavi ile febril nöbetleri engellemenin epilepsi gelişme riski üzerine etkisi yoktur. Uzamış febril nöbetler veya febril status epileptikusun mezilyal temporal lob epilepsisi gelişimi ile ilişkisi ise halen tartışmalı olmakla birlikte, son yıllarda yapılan ve halen devam etmekte olan prospektif çalışmalarda febril statusun hipokampal skleroz gelişimi açısından riskli olduğuna dair veriler elde edilmiştir.

Febril nöbetler nadiren, Dravet sendromu ve jeneralize epilepsi febril nöbet artı (GEFS+) sendromunun bir parçası olarak karşımıza çıkabilir. Dravet sendromu, süt çocukluğunda başlayan nöromotor retardasyon ve dirençli nöbetlerin görüldüğü ağır bir epileptik ensefalopatidir. İlk bulgusu febril nöbet olabilir. GEFS+ ise, ateşli nöbetleri takiben ateşsiz nöbetlerin de geliştiği ve nöbetlerin 6 yaşından sonra da devam ettiği, otozomal dominant geçişli bir epileptik sendromdur.

Kaynaklar

- Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. American Academy of Pediatrics. *Pediatr Neurol.* 2000; 23:11-7.
- Gradisnik P, Zagradisnik B, Palfy M, Kokalj-Vokac N, Marcun-Varda N. Predictive value of paroxysmal EEG abnormalities for future epilepsy in focal febrile seizures. *Brain Dev.* 2015 Feb 27. [Epub ahead of print] abstract
- Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, Bagiella E, Bello JA, Chan S, Xu Y, MacFall J, Gomes WA, Moshé SL, Mathern GW, Pellock JM, Nordli DR Jr, Frank LM, Provenzale J, Shinnar RC, Epstein LG, Masur D, Litherland C, Sun S; FEBSTAT Study Team. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol.* 2014 ;75:178-85.
- Mastrangelo M, Celato A. Diagnostic work-up and therapeutic options in management of pediatric status epilepticus. *World J Pediatr.* 2012 ;8:109-15.
- Mastrangelo M, Midulla F, Moretti C. Actual insights into the clinical management of febrile seizures. *Eur J Pediatr.* 2014; 173:977-82.

- Neligan A, Bell GS, Giavasi C, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW. Long-term risk of developing epilepsy after febrile seizures: a prospective cohort study. *Neurology*. 2012; 78:1166-70.
- Pavlidou E, Tzitziridou M, Kontopoulos E, Panteliadis CP. Which factors determine febrile seizure recurrence? A prospective study. *Brain Dev*. 2008;30:7-13.
- Pavlidou E, Hagel C, Panteliadis C. Febrile seizures: recent developments and unanswered questions. *Childs Nerv Syst*. 2013 ;29:2011-7.
- Saltık S. 2008. Febril Nöbetler. İ.Bora (ed) *Epilepsi içinde (197-203)* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics*. 2008;121:1281-6.
- Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011 ;127:389-94.

YENİ DOĞAN NÖBETLERİ

Gülçin Benbir Şenel

Yenidoğan döneminde görülen nöbetler, çok az klinik bulgu vermeleri ya da hiç bulgu vermemeleri nedeni ile oldukça zor tanınan bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Nitekim atipik elektroensefalografi (EEG) bulgularının olması ya da normal EEG varlığı da epilepsinin dışlanması için yeterli değildir. Diğer açıdan, bu dönemde oldukça sık olarak karşılaşılan paroksizmal olayların pek çoğu epileptik kaynaklı değildir. Bu nedenlerle, yeni doğan döneminde epilepsi tanısı sıklıkla atlanmakta, ya da yanlış olarak epilepsi tanısı konulmaktadır.

Yenidoğan döneminde görülen epileptik nöbetlerin önemli bir kısmı, altta yatan metabolik bir bozukluk ile tetiklenmektedir; bu dönemde hipoglisemi ve elektrolit dengesizlikleri gibi tetikleyiciler ile ortaya çıkan nöbetler, akut semptomatik nöbetler olarak sınıflandırılmalı ve epilepsi tanısından kaçınılmalıdır. Nitekim, Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneğinin tanımlamasında yer aldığı üzere, herhangi bir tetikleyici neden olmaksızın tekrarlayan nöbetler varlığında epilepsi tanısı konulabilmektedir.

Yenidoğan nöbetlerinin görülme sıklığı miadında doğanlar için % 2-3, prematüre bebekler için % 10-15 civarındadır. Yeni doğan döneminde ortaya çıkan motor hareketlerin epileptik kaynaklı olup olmadıklarının ayırıcı tanısı güçtür. Burada, klinik olarak gözlenen motor hareketlerden yola çıkarak epilepsiyi telkin eden özelliklerin vurgulanması amaçlanmıştır.

Miyoklonik hareketler: Tekrarlayıcı, ritmik özellik göstermeyen, kısa süreli (100 ms) şok benzeri ani kasılmalar miyoklonus olarak tanımlanır. Yeni doğan dönemindeki miyoklonik sızramaların epileptik kaynaklı olup olmadığını, destekleyici EEG bulguları olmaksızın ayırt etmek oldukça güçtür. Genel olarak, yaygın, jeneralize miyoklonik sızramaların, fokal ya da multifokal sızramalara kıyasla daha yüksek ihtimalle epileptik olduğu düşünülür. Genelde altta yatan kalıtsal metabolik hastalıklar bu tür nöbetlere yol açarlar. Oldukça sık tekrarlayan fetal ya da neonatal hıçkırık, glisin ensefalopatisi için oldukça tipiktir. Miyoklonik sızramaların sadece uykuda ortaya çıkması ise, epileptik kaynaklı olmadığını düşündürmelidir. Selim neonatal uyku miyoklonusu olarak adlandırılan ve oldukça sık karşılaşılan bu tabloda, özellikle üst ekstremitelerde belirgin miyoklonik sızramalar sadece uyku esnasında, çoğunlukla uykuya dalma ya da uykudan uyanmayı takiben ortaya çıkar.

Diziler halinde gelebilir ve 30 dakikaya kadar uzayabilir. Sıklıkla doğumu takiben ilk 14 gün içerisinde başlar ve ilk 3 ay içerisinde kendiliğinden kaybolur, 6 aya kadar uzayabilir. Yeni doğanın selim miyoklonusu oldukça nadir görülen bir tablodur, diğer yönden sağlıklı çocuklarda 15 aya kadar görülebilir. Oldukça sık olarak tekrarlayıcı olduğunda epileptik spazmlar ile karıştırılabilir, ancak eşlik eden EEG bulguları yoktur, çoğunlukla birkaç ay içerisinde geriler ve nörogelişimsel bozukluğa yol açmaz. Miyoklonus ile karışabilecek tremor ya da 'jitteriness' olarak bilinen periyodik biçimde titreme hareketlerinden oluşan motor hareketler, hareket hızının fleksiyon ve ekstansiyon fazlarında birbirine eşit olması ile epileptik hareketlerden kolaylıkla ayırt edilebilir. Etkilenen vücut bölgesine dokunulmasını ya da hareket ettirilmesini takiben azalır ya da kaybolur. 'Jitteriness' doğumu takiben ilk günler içerisinde görülebilir, ancak hipogliseminin bu tabloyu tetikleyebileceği akılda tutulmalıdır. Tremor ise daha büyük oranda altta yatan metabolik bozukluklara ya da iskemik ensefalopati gibi beyin hasarına bağlı olarak görülür. Ürperti (shuddering) atakları da hayatın ilk aylarında gözlenebilir. Soğukta üşümeyi anımsatan, baş ve kollarda kısa süreli (5-15 saniye) hızlı titreme hareketleri ile şekillenir.

Klonik hareketler: Miyoklonustan farklı olarak ritmik özellik göstermesi tipiktir; 1-3 Hz sıklığında tekrarlayıcı hareketler ile şekillenir. Yeni doğan dönemindeki, kalça fleksiyonu, omuzlarda sıçrama, kol fleksiyonu ya da düzensiz solunum hareketlerine yol açan diyafram kasılmaları şeklindeki ritmik klonik sıçramalardan sıklıkla epileptik kaynaklıdır. Tekrarlayan ritmik dil çıkarma hareketi, özellikle vücudun diğer bölgelerindeki klonik sıçramalar ile ya da gözde tonik kayma ile birliktelik gösteriyor ise, epileptik kaynaklı olarak değerlendirilmelidir. Ritmik hareketler olmaksızın dilin kuvvetlice dışa doğru uzatılması ise ön planda epileptik olarak düşünülmemeli, ancak EEG tetkiki ile ileri incelemeyi gerektirmektedir. Özellikle ekstremitelerde oluşan, genellikle ani eklem hareketleri ile tetiklenen ve eklem hareketi ile sonlanan yeni doğanın klonik hareketleri ise epileptik kaynaklı değildir.

Tonik kasılma: Bir ya da daha fazla uzuvda sertleşme ile şekillenen tonik kasılmalar, yeni doğan döneminde çok büyük olasılıkla epileptik kaynaklıdır. Eşlik eden gözlerde kayma ya da otonom değişikliklerin olması da epilepsi lehinedir. Sadece gözlerde ortaya çıkan, göz kapaklarının ani bir şekilde açılması ve gözlerin bir yöne doğru kayması da epileptik kaynaklı olarak değerlendirilmelidir. Tüm dört ekstremitelerde jeneralize sertleşme, çok nadir olarak epileptik kaynaklı olması nedeniyle, ilk planda tonik nöbet olarak düşünülmemeli, ancak epilepsiyi destekleyen EEG bulguları varlığında epileptik kaynaklı değerlendirilmelidir. Artmış irkilme yanıtı ve tonik kas sertleşmesi ile şekillenen hiperekpleksi tablosu, bir uyarı ile tetiklenmeleri ve bazı manevraların uygulanması ile gevşemesi nedeniyle epileptik kaynaklı tonik nöbetlerden ayırt edilebilirler. Epileptik kaynaklı tonik hareketler ise uyarılamaz ve engellenemez. Ayırıcı tanıda distonik hareketler ve kas rijiditesi akılda tutulmalıdır. Distonide eklemlerde dönme hareketlerine yol açan uzun süreli istemsiz kas kasılmaları, pasif bir hareket ile düzeltilebilir, bırakıldığında ise tekrar distonik pozisyonuna geri döner. Rijidite ise agonist ve antagonist kasların eş zamanlı kasılmasına bağlı olarak ortaya çıkan pasif hareketlere karşı istemsiz direnme ile

şekillenir. Yeni doğan döneminde görülen distoni ve rijidite sıklıkla, maternal ilaç kullanımı, hipoksik beyin hasarı ya da nörometabolik bozukluklar gibi altta yatan hastalıklar ile ilişkilidir. Benzer şekilde çoğunlukla altta yatan beyin hasarına bağlı olarak görülen uzun süreli opistotonik postür ve deserebre postür de ayırıcı tanıda yer almaktadır.

Diğer motor hareketler: Yeni doğan bebeklerde, epileptik kaynaklı olup olmadıklarına ileri araştırmalar yapılmadan karar verilemeyen pek çok anormal motor hareketler izlenir. 1989 yılında Volpe oro-bukkal hareketler, ağız şapırdatma, emme, yutkunma hareketleri, ağız buruşturma, sırtıtma, pedal çevirme, boks yapma, yüzme ve adımlama gibi karmaşık hareketleri de içeren bu hareketleri sinsi nöbetler başlığı altında değerlendirmiştir. Ancak eş zamanlı EEG kayıtlamalarında bu hareketlerin her bebekte epileptik aktivite ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Epileptik aktivite ile ilişkili olduğu saptanan bebeklerde ise aynı hareket her seferinde anormal EEG aktivitesi ile birliktelik göstermemiştir. Yine de, Volpe, bu hareketleri epileptik kaynaklı olarak yorumlamış; derin beyin yapılarından kaynaklanabilen nöbet aktivitesinin subkortikal bağlantıların henüz yeterli olarak gelişmemesi nedeniyle EEG aktivitesinin saptanamayabileceğini öne sürmüştür. Ancak diğer bazı yazarlar yeni doğan döneminde oldukça sık olarak karşılaşılan bu hareketlerin yüksek kortikal fonksiyonların inhibe edici etkisinin ortadan kalkması sonucu ortaya çıkan beyinsapı serbestleşme fenomeni ya da spinal döngülerden kaynaklanan refleks hareketler olabileceğini de öne sürmüşlerdir. Genel olarak, bu hareketlere eşlik eden vazomotor değişiklikler, artmış salivasyon, kalp ritim değişiklikleri gibi otonom bulgular görülüyor ise, epileptik kaynaklı olma ihtimallerinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde, bu hareketlere eşlik eden gözlerde tonik kayma varsa epileptik kaynaklı oldukları düşünülmelidir. Apneik nöbetler de genellikle oküler ve otonom bulgularla birlikte görülür, bradikardi epileptik kaynaklı apnelere eşlik etmez.

Yazının başında ele alındığı üzere, yeni doğan döneminde görülen nöbetler hiç klinik bulgu vermeyebilir. Murray ve arkadaşlarının yürüttükleri bir çalışmada, yeni doğan dönemindeki riskli bebeklere EEG tetkiki yapıldığında, EEG’de epileptik aktivite saptanan bebeklerin sadece % 34’ünde klinik bulgu izlendiği bildirilmiştir. Subklinik biyoelektriksel nöbetler olarak adlandırılan bu tablo, genelde ensefalopatisi olan yeni doğanlarda EEG tetkiki ile tanı almaktadır. Epilepsi tanısı alan ve anti-epileptik ilaç kullanımı altındaki yeni doğan bebeklerde de ilacın etkisi ile (örneğin barbitüratlar) klinik bulgu izlenmeksizin EEG’de süregelen nöbet aktivitesi görülebilir. Yeni doğan dönemindeki bebeklerde, bu açıdan da tetikte olmak gerekir.

Yeni doğan döneminde EEG’nin rolü, yukarıda ele alındığı üzere, özellikle epileptik kaynaklı olup olmadığına klinik bulgulara dayanarak karar verilemeyen motor hareketlerin varlığında oldukça önemlidir. Buna karşın, epileptik kaynaklı olduğu kabul edilen her tabloya anormal EEG aktivitesi eşlik etmeyebileceği gibi tüm atipik hatta epileptik EEG bulguları da mevcut klinik tablonun epileptik kaynaklı olduğunu göstermez. Bu nedenle, yeni doğan dönemindeki motor hareketler ve EEG bulguları bir bütün içerisinde ve dikkatlice ele alınmalıdır.

Yeni doğanlarda EEG deşarjları iki ana unsurdan oluşmaktadır: anormal paroksizmal ritimler ve tekrarlayıcı dikenler veya keskin dalgalar. Anormal paroksizmal ritimler en sık delta-benzeri olmak üzere, alfa veya teta benzeri ritimleri içerir, beta frekansındaki hızlı ritimler nadirdir. Bu deşarjların epileptik olarak kabul edilebilmeleri için en az 10 saniye sürmeleri gerektiği düşünülmektedir. Tekrarlayıcı diken veya keskin dalga boşalmaları sıklıkla anormal paroksizmal ritimlerle birlikte görülürler. Fokal veya multifokal olabilirler; genellikle 1-4 Hz frekans aralığında izlenirler. Bu iki ana epileptiform aktivitenin yanı sıra, serebral kökenli belirgin bir aktivitenin bulunmaması ile şekillenen izoelektrik patern ve 10 saniyeden uzun süreli jeneralize bir izoelektrik patern ile bölünmüş 0.5-1 saniyelik senkron ya da asenkron boşalım aktiviteleri ile şekillenen baskılanma-boşalma paterni de yeni doğan EEG bulguları arasında yer alırlar ve kötü prognoza işaret ederler.

Etiyolojik yaklaşım

Yeni doğan döneminde görülen motor olayın epileptik kaynaklı olduğuna kanaat getirilmesini takiben ilk basamak, bu nöbetlerin semptomatik olup olmadığı ya da epileptik sendromun bir parçası olup olmadığına ortaya konulmasıdır. Yukarıda bahsedildiği üzere, yeni doğan döneminde görülen epileptik nöbetlerin önemli bir kısmı, alta yatan metabolik bir bozukluk ile tetiklenmektedir. Epileptik nöbetin ortaya çıkış zamanı, tek başına, alta yatabilecek etiyoloji açısından oldukça bilgi verici olabilmektedir (Şekil 1). Etiyolojinin aydınlatılmasında iyi bir yaklaşıma sahip olmak, iyi bir özgeçmiş öyküsünün alınmasını, gebelik ve doğum sürecinin detaylarının sorgulanmasını, ebeveynler arasındaki akrabalık ve geniş soygeçmiş öyküsünün elde edilmesini gerektirir.

Semptomatik nöbetlerin etiyolojisinin ortaya konulması amacı ile ilk aşamada yapılması gereken incelemeler, rutin kan sayımı, glikoz, elektrolit düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleridir; lüzumu halinde kan ve idrar kültürleri, kraniyal nörogörüntüleme (ultrason, manyetik rezonans inceleme) ve lomber ponksiyona kadar uzanan daha ileri tetkikler de yapılabilmektedir. İkinci basamakta, kanda ve beyin omurilik sıvısında laktat amonyak, açilkarnitin, biyotinidaz ve ürat düzeyleri, plazma ve idrarda aminoasit değerleri, idrarda organik asit, bakır ve seruloplazmin düzeyleri istenmelidir. Pek tabii ki, iyi bir anamnez sorgulanması ile her hastaya olan yaklaşım bireyselleştirilmeli ve lüzumu halinde bazı testlere öncelik verilmelidir.

Yeni doğan nöbetlerinin en sık görülen nedeni hipoksik-iskemik ensefalopatidir. Diğer nedenler arasında gelişimsel beyin anomalileri, iskemik inme, intrakraniyal kanama, intrakraniyal enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar, toksik nedenler, annenin kullanmakta olduğu ilaç etkisinin ortadan kalkması ya da genetik nedenler sayılabilir. Fokal klonik ve fokal tonik nöbetler lokal hadiselerle (infarkt, hemoraji vs.), bazı metabolik bozukluklarla (hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi vs.) ve santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonlarıyla (menenjit, ensefalit) ilişkilidir. Jeneralize tonik nöbetler ve miyoklonik nöbetler ise daha yaygın beyin tutulumları (hipoksi-iskemi, iki taraflı infarktlar, ilerlemiş SSS enfeksiyonları vs.) sırasında ortaya çıkma eğilimindedirler. Hipoksik-iskemik ensefalopatide nöbetler fokal veya multifokal tiptedir ve ilk 72 saat içinde görülürler. Hipoglisemiye ait

bulgular da ilk 72 saat içinde ortaya çıkar ve apne, siyanoz, taşipne, 'jitteriness', beslenme zorluğu, kusma gibi bulgular sıklıklar nöbetlere eşlik eder; tedavi edilmediğinde komaya kadar ilerleyebilir. Hipokalsemi (iyonize kalsiyum <1 mg/L) durumunda huzursuz, hiperaktif ve sıklıkla aşırı iştahlı bir bebekte tekrarlayıcı, iyi şekillenmiş fokal veya multifokal nöbetler izlenir. Piridoksin bağımlılığı, hayatın ilk birkaç gününde veya hatta doğum öncesi günlerde başlayan dirençli nöbetler ile şekillenen otozomal resesif bir hastalıktır; intravenöz piridoksin tedavisine gerek klinik gerekse EEG bulguları dramatik olarak yanıt verir. Aminoasit ve organik asit bozuklukları doğumu izleyen birkaç saat veya birkaç günlük semptomsuz bir dönemden sonra nörolojik belirtiler ile kendini gösterir, epileptik nöbetler genellikle nörolojik tablodan daha sonra ortaya çıkar. Yeni doğan döneminde semptomatik epileptik nöbetlerin yanı sıra, bazı epilepsi sendromlarına bağlı nöbetler de görülmektedir. Bunlar, selim neonatal nöbetleri (beşinci gün nöbeti), selim ailesel neonatal nöbetler, erken infantil epileptik ensefalopati (Ohtahara sendromu), erken miyoklonik epileptik ensefalopati ve yeni doğanın göç eden parsiyel nöbetleri şeklinde sıralanabilir. Bu tablolar, ilgili diğer bölümlerde ele alınacaktır.

Tedavi

Yeni doğan nöbetlerinde tedavi edilebilir bir neden bulunur bulunmaz spesifik tedaviye başlanması gereklidir. Hipoglisemi mevcutsa akut dönemde % 10'luk glikoz solüsyonu 2 ml/kg olarak intravenöz yolla verilir. Hipokalsemi tespit edilirse % 2,5 ya da % 5'lik kalsiyum glukonat 2ml/kg dozda yavaş intravenöz enjeksiyonla 10 dakika içinde, elektrokardiyografik monitorizasyon yapılarak verilir. Hipomagnezemi durumunda % 2 ya da % 3'lük solüsyondan 2-8 ml intravenöz olarak ya da % 50'lik solüsyondan 0,2 ml/kg intramüsküler olarak magnezyum sülfat eklenebilir. Potansiyel küar-benzeri etkisini engellemek için serum magnezyum seviyeleri monitorize edilmelidir. Piridoksin bağımlılığında 100 mg intravenöz piridoksin dramatik bir fayda sağlar; ömür boyu 50-100 mg/gün dozunda kullanılır.

Antiepileptik ilaç tedavisinde ise seçilecek ilk ilaç genellikle fenobarbitaldir; 20mg/kg intravenöz yükleme dozunu takiben intravenöz veya intramüsküler yollardan 2 doz halinde 3-4 mg/kg/gün şeklinde idame dozu ayarlanır. Kullanılan 2. ilaç genellikle fenitoidir; 10-20mg/kg yükleme dozu genellikle etkilidir ve 3-5mg/kg/gün idame dozu ile devam edilmelidir. Her iki ilacın da toksik etkileri nedeniyle kan seviyelerinin sık monitorizasyonu zorunludur. Diazepam, 24-48 saat arası sürede, 0,5-1 mg/kg dozunda 4-6 saatte bir tekrar edilebilecek şekilde intravenöz veya rektal olarak kullanılabilir. Tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda, vigabatrin, karbamazepin, lamotrijin, topiramat ve valproat gibi diğer ajanlar da kullanılabilir, ancak etkinliklerine yönelik veriler yeterli değildir.

Yeni doğan nöbeti geçiren bebeklerde prognoz, altta yatan hastalığa bağlı olarak değişkenlik gösterir. Nöbetlerin erken başlaması ve dört gün ya da daha uzun sürmesi, tonik spazmlar ve masif miyoklonus ile şekillenmesi ve iki ya da daha fazla antiepileptik ilaç ihtiyacı kötü prognoz göstergesidir. EEG bulgusu olarak ise, belirgin temel biyoelektrik aktivite bozukluğu ve baskılanma-boşalım paterninin izlenmesi kötü prognoza işaret eder.

Her yaş grubunda olduğu gibi yeni doğan döneminde ortaya çıkan tekrarlayıcı nöbetler de ivedilikle ve en iyi yöntemle tedavi edilmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

- Abdel-Hamid HZ, Alwin J, Painter MJ. Neonatal seizures, in: Bernard L. M ed. Current management in child neurology. 3 rd ed. Hamilton: BC Decker 2005: p.497-502.
- Aicardi J. Neonatal seizures, in: Dam M, Gram L, eds. Comprehensive epileptology. New York: Raven Pres; 1991.
- Aicardi J, Arzimanoglu A, Guerrini R. Aicardi's epilepsy in children. Philadelphia: Lippincot Williams &Wilkins 3.rd ed. 2004.
- Anand V, Nair PMC. Neonatal seizures: predictors of adverse outcome. J Pediatr Neurosci 2014;9:97-9.
- Clancy RR, Legido A, Lewis D. Occult neonatal seizures. Epilepsia 1988;29:256-61.
- Engel Jr J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia 2001;42:796-803.
- Fenichel GM, Olson BJ, Fitzpatrick JE. Heart rate changes in convulsive and nonconvulsive neonatal apnea. Ann Neurol 1980;7:577-82.
- Fenichel GM. Seizures, in: Fenichel GM. Neonatal neurology. 3rd. ed. NewYork: Churchill Livingston; 1990: p.17-34.
- Hart AR, Pilling EL, Alix JJP. Neonatal seizures – part 1: Not everything that jerks, stiffens and shakes is a fit. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2015; [Epub ahead of print].
- Hart AR, Pilling EL, Alix JJP. Neonatal seizures – part 2: Aetiology of acute symptomatic seizures, treatments and the neonatal epilepsy syndromes. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2015 [Epub ahead of print].
- Lanska MJ, Lanska DJ, Baumann RJ, Kryscio RJ. A population-based study of neonatal seizures in Fayette County, Kentucky. Neurology 1995;45:724-32.
- Mizrahi EM. Neonatal seizures: problems in diagnosis and classification. Epilepsia 1987;28:S46-55.
- Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. Neurology 1987;37:1837-44.
- Murray DM, Boylan GB, Ali I, et al. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;93:F187-91.
- Pachatz C, Fusco L, Vigevano F. Benign myoclonus of early infancy. Epileptic Disord 1999;1:57-61.
- Rose AL, Lombroso CT. Neonatal seizure states: a study of clinical, pathological and electroencephalographic features in 137 full-term babies with a longterm follow-up. Pediatrics 1970: 45:404-25.
- Willis J, Gould JB. Periodic alpha seizures with apnea in the newborn. Dev Med Child Neurol 1980;22:214-22.
- Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. Semin Fetal Neonatal Med 2013;18:185-91.

Volpe JJ. Neonatal seizures: current concepts and revised classification. Pediatrics 1989;84:422-8.
 Volpe JJ. Neonatal seizures. Neurology of the newborn. 5th edn. Philadelphia: Saunders, 2008:203-44.
 Yalçınkaya C, Benbir G. Yenidoğan nöbetleri. Epilepsi 2014;20(Ek 1):1-5.

Şekil 1. Epileptik nöbetin ortaya çıkış zamanına göre altta yatabilecek etiyojoloji
 (Hart AR, Pilling EL, Alix JJP. Neonatal seizures, Arch Dis Child Educ Pract, 2015)

| Nöbet başlangıç zamanı | Gün 1 | Gün 2 | Gün 3 | Gün 4 | Gün 5 | Gün 6 ve sonrası |
|-------------------------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------------------|
| Etiyoloji | Yapısal, gelişimsel beyin anomalileri İntraüterin (konjenital) enfeksiyonlar Piridoksine bağımlı / Piridoksal fosfata yanıtli epilepsi | | | | | |
| | Perinatal asfiksi Sepsis Hipoglisemi Perinatal inme Maternal ilaç kesilmesi Periventriküler kanama Perinatal travma | | | | | |
| | Hipoglisemi Selim ailesel neonatal nöbetler Hipokalsemi | | | | | |
| | Aminoasidopatiler Galaktozemi Ketotik/non-ketotik hiperglisinemi Folinik aside yanıtli nöbetler Glikoz taşıyıcısı tip 1 eksikliği Ohtahara sendromu Erken miyoklonik epilepsiler | | | | | |
| | Selim neonatal nöbetler Yeni doğanın göç eden parsiyel nöbetleri | | | | | |

JENERALİZE NÖBETLERLE ŞEKİLLENEN EPİLEPSİLER ve SENDROMLAR

Ayşen Z. Gökyiğit

Çocuk ve Ergenle Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Jeneralize epileptik nöbetler, her iki serebral hemisferde bilateral dağılım gösteren, kortikal ve subkortikal yapıları da içeren sistem ağlarında ("networks", şebekeler) başlayıp hızla tamamını tutan nöbetlerdir. Jeneralize epileptik nöbetlerde klinik motor belirtiler bilateraldir; bilinç bozukluğu, eğer varsa, nöbetin ilk başlangıç belirtisidir. Jeneralize nöbet sırasında kaydedilen elektroensefalografi (EEG) bulguları da bilateraldir.

Jeneralize nöbetler; tonik-klonik, tonik, klonik, atonik, miyoklonik nöbetler ile tipik, atipik ve bazı özgün belirtili absans nöbetleri olarak sayılmaktadır. Jeneralize epileptik nöbetlerin patofizyolojileri tam olarak bilinmemektedir ve ortak bir patofizyolojiye sahip oldukları söylenemez.

Jeneralize tonik klonik nöbet (JTKN- Grand mal nöbet, jeneralize konvülsiyon): Epilepsi nöbetleri arasında en ağır olanıdır. Nöbetin başlangıcında serebral lokalizasyona işaret edecek haberci bir belirti bulunmaz. Bu bakımdan primer JTKN olarak ta adlandırılır. Primer JTKN doğrudan bilinç kaybı ile başlar, tüm vücut kaslarının bilateral, önce tonik sonra klonik kontraksiyonları ile seyreder; ağır otonomik belirtiler eşlik eder. Nöbetin bitiminde bilinç ve serebral fonksiyonların normale dönmesi zaman alır. Bu açılma dönemine postiktal faz denir.

Miyoklonus: Ani, hızlı sıçrama şeklinde bir harekete yol açan çok kısa süreli (<100 ms) istemsiz kasılmalarıdır. Patofizyolojisi ve etiyojisi bakımından çok çeşitleri bulunur. 'Epileptik miyoklonus' için tanımlamalar çeşitli ve tartışmalı olmakla birlikte; 'epilepsilerde görülen, ana motor belirtinin miyoklonus olduğu nöbetler epileptik miyoklonilerdir' ya da 'beyindeki anormal ve aşırı (epileptojenik) nöronal aktiviteye bağlı olarak ortaya çıkan kısa süreli (<100ms), istemsiz, sıçrayıcı tarzda kasılmalarıdır' denebilir. Epileptik miyoklonusların bir kısmı fotosensitif özellik gösterir; EEG'de fotik stimülasyon uygulanırken ve/veya güneş gibi doğal ya da floresan lamba gibi yapay ışık kaynaklarına maruz kalındığında ortaya çıkabilir.

Tipik absans nöbetleri (TAN): Önceleri "petit mal" olarak adlandırılan bu nöbet şekli ani başlayıp ani sonlanan, saniyeler süren bilinç kaybı ile kendini gösterir. Tipik absans nöbetleri sadece bilinç kaybından ibaret olabildiği gibi (basit absans nöbeti)

çoğu olguda bilinç kaybına klonik, tonik, miyoklonik motor belirtiler veya atoni, otomatizma ya da otonomik belirtiler eşlik eder (kompleks absans nöbetleri). Bu durumda klinik uygulamada sıkça karşılaşıldığı gibi fokal nöbetlerle karıştırılabilir ve ilaç seçiminde ciddi hatalara yol açabilir. Hiperventilasyon (HV) absans nöbetlerini ortaya çıkarmada çok etkili bir aktivasyondur. Kesin tanı için; EEG incelemesi sırasında iktal deşarjları ortaya çıkarmak amacı ile 3- 5 dakika süreyle HV yaptırılmalıdır. Aynı zamanda deşarjlara eşlik eden klinik nöbet belirtilerini de saptamak amacı ile video-EEG yapılması uygun olur.

Tipik absans nöbetlerinin patofizyolojisi: Diğer jeneralize nöbet şekillerine göre daha iyi anlaşılmıştır. Jeneralize ritmik diken ve yavaş dalga deşarjlarının, talamik (retiküler talamik nükleus ve talamus uğrak çekirdekleri “thalamic relay nuclei”) ve kortikal (başlıca meziyal frontal serebral korteksin neokortikal piramidal hücreleri) sistem ağları (“networks”, şebekeler) arasındaki anormal hipersenkron osilasyonlar ile oluşturulduğu ve sürdürüldüğü düşünülmektedir. Temel intrinsek nöronal mekanizmalar düşük eşikli T- tipi Ca akımları (“low threshold T-type Ca current”) üzerinden yürür. GABA β reseptörleri de inhibitör aktivitenin baskın olmasını sağlayarak absansların oluşmasında önemli rol oynar.

Çocuk ve ergende metabolik ya da sütrüktürel sebeplere bağlı olarak gelişen jeneralize nöbetli epilepsiler (semptomatik/olası semptomatik jeneralize nöbetli epilepsiler) bu kitabın diğer bölümlerinde ele alınmaktadır (Bk. LGS; LGS dışı epileptik ensefalopatiler ve West sendromu; Progresif Miyoklonus Epilepsileri). Bu bölümde başlıca JTKN, jeneralize miyokloni ve TAN ile şekillenen, genetik etiyojili oldukları kabul edilen ve kendinden başka bir sebebe dayandırılmayan epilepsiler (idiyopatik jeneralize epilepsiler- İJE) anlatılacaktır.

İdiyopatik jeneralize epilepsiler, Uluslararası Epilepsi Birliği (International League Against Epilepsy- ILAE) Sınıflama ve Terminoloji Komisyonu tarafından kabul edilmiş olanlar ve bunların dışında kalan olası İJE’ler olmak üzere iki grupta ele alınacak ve başlangıç yaşına göre sıralanacaktır.

A-ILAE tarafından elektro-klinik sendrom olarak kabul edilmiş olan İJE’ler:

Süt Çocukluğunun Jeneralize Nöbetli Epilepsileri

GEFS+ (febril nöbet+’ lı jeneralize epilepsi “generalised epilepsy with febrile seizures+”)

Klinik Özellikler: Sendrom Scheffer ve Berkovic tarafından tanımlanmıştır (1997). “FS+” ile klasik olarak bilinen febril nöbet yaşından daha önce başlayan, 5-6 yaşından sonra da devam eden, afebril nöbetlerin de birlikte görülebildiği ve sıklıkla çok sayıda tekrarlayan nöbetler ifade edilmektedir. Ailesel bir epilepsidir. Geniş aile bireylerinde febril nöbetten başka çeşitli fokal/jeneralize iyi gidişli/ağır seyirli epilepsi sendromlarından herhangi biri bulunabilir. Bu nedenle ‘jeneralize’ yerine ‘genetik’

epilepsi olarak isimlendirilmesi ya da jeneralize sözcüğünün isimden çıkarılması önerilmektedir. 19q ve 2q kromozomları üzerinde SCN1A, SCN1B, SCN2A ve GABRG2 genlerinde (voltaj kapılı Na kanalı $\alpha 1\alpha 2 \beta 1$ alt ünitelerini kodlayan genler ve GABA A reseptör $\gamma 2$ alt ünitesini kodlayan gen) mutasyonlar bulunmuştur.

Elektroensefalografi: EEG bulguları klinik fenotiplere göre değişir.

Prognoz: Prognoz da fenotip olarak ortaya çıkan epilepsi şekline göre değişir.

Tedavi: Febril, afebril nöbetler kendine sınırlı olup, ergenlikten önce kaybolur. Sık tekrarlıyorsa profilaktik tedavi gerekebilir. Fenotip olarak ortaya çıkan diğer epilepsi tiplerinde de klinik tabloya uygun tedavi planlanmalıdır.

Süt Çocuğunun Miyoklonik Epilepsisi

Klinik Özellikler: Yaşla ilişkili İJE'lerin en erken formu denebilir. Seyrek görülür. Genellikle 3 yaşından önce başlar. Erkeklerde sıktır. Baş ve kolları tutan jeneralize miyoklonilerle seyrederek başın öne düşmesiyle birlikte kollar yukarı ve dışa açılır, gözler yukarı döner. Kısaadır, 1- 2 sn sürer. Uykunun ilk saatlerinde ya da uyanma sırasında kümeler halinde görülebilir. Miyokloniler ışığa veya beklenmedik ani ses ve dokunma gibi dış uyaranlara duyarlı olabilir.

Elektroensefalografi: EEG'de miyoklonilere jeneralize kısa süreli diken dalgalar eşlik eder. İnteriktal EEG normaldir.

Prognoz: Genellikle iyidir. Aylar veya birkaç yıl içinde remisyon görülür. Az sayıda hastada seyrek JTKN'ler gelişebilir. Her zaman beklendiği kadar iyi prognoz göstermeyebilir.

Tedavi: Tedaviye yanıt çok iyidir. Valproat dışında diğer kullanılabilecek anti epileptik ilaçlar ufak dozlarda levitirasetam ve klonazepamdır.

Çocukluk ve Ergenlik Çağının Jeneralize Nöbetli Epilepsileri

Miyoklonik Astatik (Atonik) Epilepsisi

Klinik Özellikler: Doose sendromu olarak ta bilinen, nadir görülen bu sendrom miyoklonik astatik nöbetlerle karakterizedir. Miyoklonilerin yol açtığı sıçramayı izleyerek ortaya çıkan düşmelerin elektrofizyolojik olarak kas tonusu kaybına bağlı olduğu gösterildiğinden miyoklonik atonik nöbet denmesi daha uygun görülmektedir. En sık 2- 4 yaşları arasında başlar. Erkeklerde daha sıktır. Öyküde çok defa ateşli-ateşsiz konvülsiyonlar vardır. Miyoklonik astatik nöbetlerin yanısıra diğer jeneralize nöbetler de olabilir. Tonik nöbetler ise tanıyı dışlama kriteridir. Miyoklonik astatik status tabloları da sıktır. Genetik predispozisyon söz konusudur ve ailede sıklıkla epilepsi öyküsü mevcuttur. Miyoklonik astatik nöbetler çocukluk çağında ortaya çıkan semptomatik epilepsilerde de bulunabildiği için ayırıcı tanıda bu durumu dikkate almak gerekir.

Elektroensefalografi: EEG'de başlangıçta temel aktivite genellikle normaldir. Temel aktiviteye eklenen 4- 7 Hz ritimler oldukça tipiktir. Sık sık, yüksek amplitüdü geniş bir yavaş dalga ile sonlanan jeneralize 2- 3 Hz, düzensiz diken, multipl diken dalga deşarjları bulunur. Bu deşarjlar interiktal dönemlerde görülebildiği gibi sendrom için karakteristik olan miyoklonik atonik nöbetlere de eşlik eder.

Prognoz: İdiyopatik formlarında prognoz iyidir. Hastaların yaklaşık yarısında nöbetler durur. Normale yakın bir nörolojik gelişme beklenir.

Tedavi: Valproat tek başına veya lamotrijin, etosüksimid ile birlikte kullanılır. Yeterli bilgi birikimi olmamakla birlikte diğer jeneralize nöbetli epilepsilerde de olduğu gibi levetirasetam ve topiramet ta kullanılabilir. Dirençli olgularda ketojenik diyet veya kortikosteroidler de önerilmektedir.

Çocukluğun Absans Epilepsisi (ÇAE)

Klinik Özellikler: Gün içinde defalarca tekrarlayan TAN ile seyreder. En sık 6- 7 yaşlarında başlar, kız çocuklarında daha sık görülür. Prevalansı 16 yaşın altındaki epilepsili çocuklar arasında yaklaşık % 10- 12 olarak bildirilmektedir. Nöbetlerde bilinç kaybı tamdır ve gün içinde sayısı 100-150'yi bulabilir. Bu özelliğinden dolayı piknolepsi de denilmektedir. Çocukların doğumu ve nörolojik gelişimi normaldir. Hastalık genetik orijinli olmakla birlikte rol oynayan genler ve kalıtım tarzı tam olarak bilinmemektedir.

Elektroensefalografi: EEG'de normal bir temel aktivite üzerinde, nöbete eşlik eden, saniyeler süren, ortalama 3 Hz ritmik bilateral senkron jeneralize diken dalga deşarjları görülür. İnteriktal EEG'de oksipital bölgelerde bilateral 3 Hz ritmik delta dizilerinin görülmesi ÇAE için oldukça tipiktir. Fokal sivri dalgalar (keskin dalga ve dikenler) de sıkça görülür. Bu bakımdan fokal nöbetli epilepsilerle karıştırılmamalıdır.

Prognoz: Genellikle ergenlikte ve daha sonraki yaşlarda TAN azalır veya tamamen kaybolur. Bu yaşlarda JTKN'ler eklenebilir. Çocukların bir kısmında sosyal, kognitif, psikiyatrik problemler olabileceği bildirilmiştir.

Tedavi: Valproat veya etosüksimid ile hastaların büyük çoğunluğunda absans nöbetleri tamamen kontrol altına alınır. Bir diğer seçenek lamotrijin olabilir. Tek ilaçla kontrol altına alınamayan olgularda valproat ile ufak dozlarda lamotrijinin kombinasyonu önerilir. Fenitoin, fenobarbital, gabapentin, karbamazepin, okskarbazepin, pregabalin, tiagabin, vigabatrin kullanılmamalıdır; bu ilaçlar absans nöbetlerine etkisizdir veya nöbetleri kötüleştirir.

Miyoklonik Absanslı Epilepsi (MAE)

Klinik Özellikler: Çok nadir görülen bir sendromdur. Başlıca miyoklonik absans nöbetleri ile seyreder. Başlangıç yaşı değişir. En sık 7 yaş civarındadır. Erkeklerde sıktır. Miyoklonik absans nöbetleri, omuzlarda ve kollarda elevasyona yol açan tonik

kontraksiyon ile birlikte ritmik miyoklonilerin gözlenmesi ile tanınır. Bilinç kaybı vardır. Nöbetler gün içinde çok sayıda tekrarlar. Beraberinde JTKN'ler de bulunabilir.

Elektroensefalografi: EEG'de nöbet süresince miyoklonilere jeneralize ritmik 3 Hz diken dalga deşarjları eşlik eder. İnteriktal EEG'de idiyopatik olgularda temel aktivitenin normal olması beklenir. Kısa süreli jeneralize ya da fokal/multifokal diken ve dalgalar görülebilir.

Prognoz: Başlangıçta normal iken hastalık süresinde kognitif ve davranışsal bozukluklar eklenebilir. Nöbetler başlamadan önce var olan kognitif, nörolojik, mental bozukluklar ve EEG'de temel aktivite yavaşlaması semptomatik etiyolojiyi akla getirmelidir. Bu olgularda kromozom anomalileri, epileptik ensefalopatiler araştırılmalı, manyetik rezonans görüntüleme istenmelidir.

Tedavi: Tedaviye dirençlidir. Valproatin yüksek dozlarda ve etosüksimid ile ya da lamotrijin ile birlikte kullanılmasını gerektirir. Jeneralize epilepsilerde kullanılan diğer ilaç seçenekleri de denenebilir.

Ergenliğin Absans Epilepsisi (Juvenil Absans Epilepsi - JAE)

Klinik Özellikler: Ergenliğin absans epilepsisi ön planda tam bilinç kaybına yol açan TAN ile seyrederek. En sık olarak 9-13 yaşları arasında başlar. Cinsiyet farkı görülmez. Prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte 20 yaş üzerindeki erişkinlerde İJE'lerin % 8-10'unu oluşturduğu belirtilmektedir. Ergenliğin absans epilepsisini ÇAE'den ayıran özellikler başlangıç yaşının daha geç oluşu ve ikisi arasındaki bazı ufak klinik farklılıklardır. Ergenliğin miyoklonik epilepsisi ile de benzerlikleri vardır. Çocukluğun absans epilepsisine göre absans nöbetleri biraz daha seyrek ve süre olarak daha uzundur.

Hastaların büyük kısmı (% 80) JTKN de geçirirler. Bu nöbetler nispeten seyrek ve genellikle sabahları uyanmayı izleyerek ortaya çıkar. Miyoklonik nöbetler de bulunur; çoğu zaman hafiftir ve geri plandadır. Ekseriyetle öğleden sonra, akşamüstü gibi yorgunluk saatlerinde görülür. Absans status epileptikus olabilir. Henüz geçiş tarzı tam olarak bilinmemekle birlikte, JAE genetik etiyolojiye sahiptir.

Elektroensefalografi: EEG'de zemin aktivitesi normaldir. Frontal bölgelerde belirgin, jeneralize 3,5-4 Hz diken veya çoklu diken ve yavaş dalga boşalmaları iktal ve interiktal dönemlerde görülür.

Prognoz: Hayat boyu sürebilen bir hastalıktır; çoğunlukla tam nöbet kontrolü sağlanmakla birlikte tedavi sonlandırıldığında nüks olasılığı yüksek olduğundan tedavinin sürekli olması gerekir.

Tedavi: Ergenliğin absans epilepsisi tedaviye iyi yanıtlıdır. Valproat ve lamotrijin ilk sırada tercih edilecek antiepileptik ilaçlardır. Levetirasetam her üç nöbet şekline de etkili olabildiği için kullanılabilir. Çocukluğun absans epilepsisinde olduğu gibi

karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital, gabapentin, pregabalin, tiagabin, vigabatrin kullanılmamalıdır.

Juvenil Miyoklonik Epilepsi (JME)

Klinik Özellikler: Juvenil miyoklonik epilepsi, tüm epilepsilerin % 5-10'unu oluşturur. Kadınlarda daha sıktır. Başlangıç en sık 12-18 yaşları arasındadır. Juvenil miyoklonik epilepsi tipik olarak sabah uyanma ile ortaya çıkan, el ve kollarda baskın ekstremite miyoklonileri ile başlar. Miyokloniler hastanın elindeki objeleri atma, fırlatma şeklinde düşürmesine yol açarak beceriksiz, sarsak görünmesine sebep olabilir; bazen hastayı düşürecek kadar şiddetli olabilirler. Jeneralize tonik klonik nöbetler miyoklonilerden yaklaşık 6 ay-1 yıl sonra başlar ve genel olarak sabah uyanınca ortaya çıkar; Tipik absans nöbetleri de bulunabilir; eğer varsa daha erken yaşlarda başlar.

Gerek miyokloniler gerek JTKN'ler uykusuz kalmanın yanısıra aşırı alkol alma, yorgunluk, heyecan, gerginlik, ciddi konsantrasyon gerektiren aktiviteler gibi mental ve psikolojik uyaranlar ile önemli ölçüde tetiklenir.

Ergenliğin miyoklonik epilepsisi sadece hafif miyoklonilerle seyreden formlarından sık ve şiddetli düşmelere yol açan ve sık JTKN'lerin eşlik ettiği ağır seyirli olanlara kadar değişik olan formlar gösterir. Etiyoloji genetikdir. Hasta ailelerinde epilepsi ve havale öyküsü sıktır. Kalıtım mekanizmaları henüz tam açıklığa kavuşmamıştır.

Juvenil miyoklonik epilepsi en sık yanlış tanı alan epilepsi sendromlarından biridir. Hastalar çoğunlukla miyoklonileri göz ardı ederek JTKN'ler ile hekime başvurur. Bu nedenle ilk JTKN ile kliniğe başvuran gençlerde mutlaka sabah miyoklonilerinin (uyanınca veya uykusuz kalınca ellerde görülen titreme, elindekini düşürme) olup olmadığı sorulmalıdır. Miyoklonik hareketlerin fokal motor nöbetlerle karıştırılması ve yüksek oranda fokal EEG anormalliklerinin bulunması da başlıca yanlış tanı sebepleridir.

Elektroensefalografi: EEG'de zemin aktivitesi normaldir. İnteriktal dönemde, özellikle henüz tedavi başlanmamış ise jeneralize, düzensiz, kısa süreli, 3- 6 Hz çoklu diken ve yavaş dalga boşalımaları bulunur. Bu deşarjlar miyoklonilere de eşlik eder. Tek diken, diken dalga kompleksleri veya yavaş dalgalar şeklinde fokal EEG anormallikleri de görülebilir. EEG'de fotoparoksizmal yanıtlar sıktır; fakat klinik olarak ışığa duyarlılık daha seyrekir.

Prognoz: Tedaviye yanıt çok iyidir. Hastaların % 80- 90'ında tam nöbet kontrolü sağlanır; fakat kalıcı remisyon çok nadirdir ve kural olarak hayat boyu tedavi gerekmektedir. Nörolojik ve mental bakımdan prognoz da hafif nöropsikolojik komorbiditeler dışında iyidir.

Tedavi: Öncelikle yaşam tarzının düzenli olması ve nöbet tetikleyen faktörlerden sakınılması gerekmektedir. Düzenli ve yeterli uyku, alkol kullanımının en aza indirilmesi, görsel ışıklı uyaranlardan uzak durulması en gerekli önlemlerdir.

İlk tercih edilecek ilaçlar valproat ve lamotrijindir. En yüksek etkinin valproat ile sağlandığı bilinmektedir; ancak kadın hastalarda teratojenik etki dikkate alındığında tercih edilecek ilaç lamotrijin olmaktadır. Diğer taraftan levetirasetam da ilk tercih edilebilecek ilaçlar arasında sayılabilir ve 12 yaş ve üzerindeki JME'li hastalarda miyoklonik nöbetler için ek tedavi olarak onaylanmış durumdadır. Klonazepam çok ufak dozlarda dahi miyokloniler için çok etkili olabilir; sadece hafif miyoklonilerle seyreden JME'nin hafif formlarında önerilir.

Jeneralize Tonik Klonik Nöbetli Epilepsi

Klinik Özellikler: Ön planda uyanmanın ardından, 1-2 saat içinde ortaya çıkan JTKN'ler ile seyrederek. Nöbetler hastaların bir kısmında gün içinde herhangi bir zamanda, uykuda veya uyanık iken de olabilir. Başlangıç yaşı çok değişik olabilir; genellikle 16-17 yaşlarında başlar. Erkeklerde biraz daha siktir. Bu epilepsi formunda absanslar ve miyoklonik sızramalar da görülebilir fakat, tanı için başlıca uyanma ile ortaya çıkan ve miyoklonilerin öncülük etmediği primer JTKN'lerin önde gelen nöbet şekli olarak bulunması şarttır.

Ergenliğin miyoklonik epilepsisinde olduğu gibi uykusuz kalma, aşırı alkol alımı,

| |
|--|
| A-ILAE tarafından elektro-klinik sendrom olarak kabul edilmiş olan İJE'ler: |
| Süt Çocukluğunun Jeneralize Nöbetli Epilepsileri |
| GEFS+ |
| Süt Çocuğunun Miyoklonik Epilepsisi |
| Çocukluk ve Ergenlik Çağının Jeneralize Nöbetli Epilepsileri |
| Miyoklonik Astatik Epilepsi |
| Çocukluğun Absans Epilepsisi |
| Miyoklonik Absanslı Epilepsi |
| Ergenliğin(Juvenil) Absans Epilepsisi |
| Juvenil Miyoklonik Epilepsi |
| Tek Başına Jeneralize Tonik Klonik Nöbetli Epilepsi |
| B-ILAE sınıflamalarında yer almayan olası İJE'ler |
| Erken çocukluğun Absans Epilepsisi |
| Perioral Miyoklonili Absans Epilepsisi |
| Göz Kapağı Miyoklonili Absans Epilepsisi |
| Fantom Absanslı İdiyopatik Jeneralize Epilepsi |
| Otozomal Dominant Kortikal Tremor, Miyoklonus ve Epilepsi |
| Absans Status Epilepsisi |

yorgunluk, uyku alışkanlıklarındaki değişiklik, premenstrüel sendrom nöbetleri tetikleyen faktörlerdendir.

Ailelerde epilepsi öyküsü sıklığı fazladır.

Elektroensefalografi: EEG, jeneralize, düzensiz, 3-4 Hz diken, çoklu diken ve yavaş dalga boşalımını gösterir.

Prognoz: İyidir. Nöbetler seyrek ve tedaviye iyi yanıt alınır. Hastalar yaşam tarzını düzene koyarak nöbetsiz hale gelebilir.

Tedavi: Jeneralize tonik klonik nöbetlerin de bulunduğu diğer İJE'lerde olduğu gibidir.

B-ILAE sınıflamalarında yer almayan olası İJE'ler:

Erken Çocukluğun Absans Epilepsisi

Klinik Özellikler: Tipik absans nöbetleri ÇAE'de olduğundan çok daha erken yaşlarda (<5 yaş) başlayabilir. Sıklıkla daha önce başlayan JTKN'lerle birlikte. Erken çocuklukta başlayan tipik absans nöbetlerinin tek bir sendroma sınırlı olmayıp, diğer tipik absanslı İJE'ler arasında heterojen bir alt grup oluşturduğu düşünülür. Miyoklonik absanslı epilepsi, miyoklonik astatik epilepsi, perioral ve göz kapağı miyoklonili epilepsiler ayrırici tanıda dikkate alınmalıdır.

Elektroensefalografi: EEG'de absanslara eşlik eden jeneralize 3 Hz diken dalga deşarjları çok düzensizdir.

Prognoz: Çocukluğun absans epilepsisi kadar iyi değildir.

Perioral Miyoklonili Absans Epilepsisi

Klinik Özellikler: Karakteristik özelliği orbikülaris oris kasının ritmik kontraksiyonları ile kendini gösteren perioral miyokloniler ile seyretmesidir. Perioral miyoklonilere deşişen derecelerde bilinç bozukluğu da eşlik eder. Başlangıç ortalama 10 yaş civarındadır. Tüm hastalar JTKN de geçirirler. Bu tablonun diğer önemli bir özelliği absans statusları'nın çok sık olmasıdır.

Elektroensefalografi: EEG'de interiktal ve iktal bulgular jeneralize ritmik çoklu diken ve yavaş dalga boşalmılarından oluşur.

Prognoz ve tedavi: Diğer İJE'lerin aksine medikal tedaviye dirençlidir, remisyon beklenmez.

Göz Kapağı Miyoklonili Absans Epilepsisi (Jeavons sendromu)

Klinik Özellikler: Jeavons tarafından 1977'de bir fotosensitif refleks epilepsi formu olarak tanımlanmıştır. Göz kapağı miyoklonilerinin eşlik ettiği absanslar ile seyredir. Karakteristik olarak göz kapama sırasında göz kapağında kısa süreli, ritmik hızlı miyoklonik hareketler gözlenir. Bilinç kaybı hafiftir. Göz kapağı miyoklonileri olmadan TAN görülmez. Erken çocuklukta başlar. Ailede epilepsi öyküsü sık olarak bulunur.

Elektroensefalografi: EEG'de göz kapama sırasında jeneralize kısa süreli multipl

diken ve yavaş dalga deşarjları belirir. Tam karanlık ortamda bu özellik kaybolur. Tüm hastalar ışığa duyarlıdır ve bazı hastalarda 'self indüksiyon' da görülür. Aynı zamanda JTKN'ler de hemen tüm hastalarda ışık uyarısıyla ortaya çıkar.

Prognoz ve Tedavi: Göz kapağı miyoklonileri tedaviye dirençlidir. Erişkin yaşta da devam eder.

Fantom Absanslı İdiyopatik Jeneralize Epilepsi

Klinik Özellikler: Nispeten erken yaşlarda başlayan ve fakat hasta ve çevresindekiler tarafından farkedilemeyecek kadar hafif bilinç değişikliği ile seyreden absanslar (fantom absanslar), erişkin yaşta ve çoğu zaman ilk görünür nöbet şekli olarak ortaya çıkan JTKN'ler ve tekrarlayan absans durumları ile tanınır.

Absans durumları saatler süren kognitif bozulma şeklinde kendini gösterir ve bu nedenle hastalar tekrarlayan şaşkınlık, unutkanlık durumundan yakınırlar.

Elektroensefalografi: İktal EEG kısa süreli, 3-4 Hz jeneralize çoklu diken ve yavaş dalga boşalımını gösterir; absans durumu sırasında deşarjlar devamlıdır.

Tedavi: Diğer İJE'lerde geçerli olan tedavi uygulanır.

Otozomal Dominant Kortikal Tremor, Miyoklonus ve Epilepsi

Otozomal dominant geçişli bir İJE sendromu olarak tarif edilmiştir. El ve parmaklarda ergenlikte veya erişkin yaşta başlayan, ince titreme, sıçrama tarzında hareketler (kortikal tremor ve miyoklonus) ön plandadır; hastaların önemli bir çoğunluğu JTKN'ler de geçirir.

Absans Status Epilepsisi

Genton ve ark. sadece 'tekrarlayan tipik absans status' larıyla seyreden bu klinik tabloyu yeni bir İJE sendromu olarak önermektedir.

Kaynaklar

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised Terminology and concepts for Organization of Seizures and Epilepsies. Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005- 2009. Epilepsia 2010; 51 (4): 676- 85.

Bora İ, Yeni SN, Gürses C. Epilepsi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti., İstanbul, 2008.

Dervent A, Gökyiğit A. Çocukluk ve Ergenlikte Başlayan İdiyopatik Jeneralize Epilepsiler. Epilepsi 2014; 20 (Ek 1): 13- 22.

Duchowny M, Cross JH, Arzımanoğlu A. Pediatric Epilepsy, 1st ed. McGraw Hill, New York, 2013.

Panayiotopoulos CP. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment, revised 2nd ed. (Ch. 13 Idiopathic Generalized Epilepsies, 377- 421) Springer Healthcare Ltd., 2010.

Stefan H and Theodore WH. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 107 (3rd series) Epilepsy, Part I, Elsevier B.V, China, 2012.

FOKAL NÖBETLERLE ŞEKİLLENEN EPİLEPSİLER ve SENDROMLAR

A. Destinâ Yalçın

Çocuk ve Ergen Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Çocukluk çağındaki fokal nöbetler iyi huylu parsiyel epilepsilerin bir parçası olabileceğinden bu sendromların klinik ve elektroensefalografik özellikleriyle iyi bilinmesi ve tanınması gerekmektedir. Bu epilepsiler çocukluk ve erken ergen döneminde başlayan, kendilerine özgü klinik ve elektroensefalografik özellikleri olan, iyi prognozlu epilepsilerdir ve 2-13 yaşları arasında başlayan tüm epilepsilerin yaklaşık 1/4'ünü kapsarlar. Bu tanıyı alan çocukların motor-mental gelişimleri normaldir, nörolojik muayene ve görüntüleme yöntemlerinde de patoloji saptanmaz. Sağlıklı bir çocukta değinilen yaş diliminde başlayan, seyrek olarak yineleyen, parsiyel nöbetlerle, bu selim klinik özelliklere karşın, ciddi, fokal epileptiform patoloji gösteren, ancak zemin aktivitesinin normal olduğu bir EEG birlikteliği öncelikle selim (benign) parsiyel epilepsi olasılığını akla getirmelidir.

ILAE'nin önerdiği son sınıflamada benign parsiyel epilepsilerden en sık rastlanan üç tanesine yer verilmiştir :

Çocukluğun sentro-temporal dikenli selim parsiyel epilepsisi (Benign Rolandik Epilepsi)

Çocukluğun erken başlangıçlı selim oksipital epilepsisi (Panayiotopoulos Sendromu)

Çocukluğun geç başlangıçlı oksipital epilepsisi (Gastaut Sendromu)

Sınıflamada yer almayan, ancak tanımlanmış olan diğer selim parsiyel epilepsiler ise:

Affektif semptomlu selim parsiyel epilepsi (Selim psikomotor epilepsi)

Pariyetal diken ve somatosensoriyel uyarılmış dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi

Frontal veya orta hat dikenli selim çocukluk çağı fokal nöbetleri

Çocukluğun sentro-temporal dikenli selim parsiyel epilepsisi (Benign Rolandik Epilepsi-BRE)

BRE, 7-10 yaş arasında başlayan tüm epilepsiler içinde en sık görülenidir. Nöbetlerin başlangıç yaşı 1-14 arasında değişir, olguların yaklaşık % 75'inde 7-10 yaşları arasında yoğunlaşır. Erkek çocuklarda kızlara oranla 1,5 kat sık görülür. Prevalansı 1-15 yaş

arasındaki epileptik çocuklarda % 15, insidansı ise 0-15 yaş diliminde 10-20/100 000' dir. BRE'nin kromozom 15q14 ile bağlantısı olduğu vurgulansa da genetik lokalizasyonu ve geçiş patterni tam olarak belirlenmemiştir.

Klinik özellikler: Kural olarak BRE olgularında nöbetler seyrek olarak yineler. Olguların yaklaşık % 10-20'sinde hastalığın aktif döneminde sadece tek nöbet gözlenir, sık ve tedaviye dirençli olgu oranı ise % 10-20 olarak kabul edilir. Klinik olarak nöbetler; unilateral fasiyal sensori-motor semptomlar, oro-faringo-laringeal (OFL) belirtiler, konuşmanın durması ve hipersalivasyon ile karakterize basit parsiyel nöbetlerdir. OFL semptomlar olguların yarısından fazlasında görülmekte olup tipik olarak tek taraflı dil, dudak, damak, yanağın iç kısmı ve faringolaringeal bölgede uyuşma, karıncalanma, iğnelenme veya elektriklenmeye benzeyen duyuşsal semptomlarla başlar. Bunu ağzın ipsilateral tonik deviasyonu, ağız kenarında birkaç saniye ile bir dakika arasında değişen klonik kasılmalar izler, kasılmalar ipsilateral kol ve daha nadir olarak bacağına da yayılım gösterebilir. Bilinç kural olarak korunmuştur. OFL kasılmalar ayrıca nokturnal nöbetlerde görülen ve anne babanın uyanarak nöbeti fark etmelerine yol açan gargara yapma sesine ve konuşmanın durmasına da yol açar. Konuşmanın durması, Rolandik nöbetler için oldukça karakteristik bir diğer iktal semptom olup olguların % 40'ında bildirilmiştir. Kortikal lisan mekanizmaları etkilenmediği için hastanın anlaması korunur, ancak artikülasyon için gerekli olan güç kaybolduğundan ve koordinasyon bozulduğundan hasta konuşamaz veya konuşması anlaşılmayacak ölçüde dizartriktir. BRE için tipik kabul edilen hipersalivasyon olguların 1/3'ünde saptanır.

BRE olgularının yaklaşık % 75'inde hastalar sadece gece veya gündüz uykusunda nöbet geçirirler. Nöbetler genellikle uykuya dalmayı izleyerek veya sabah uyanmaya yakın saatlerde gözlenir. Uykudaki nöbetler hem daha uzun sürer, hem de sıklıkla jeneralize konvülsiyona dönüşür. Sadece gündüz nöbet geçiren olgular yaklaşık % 10-15 olarak belirlenmiştir, status ise oldukça seyrek. Seyrek olarak karbamazepin kullanımı ile ilişkilendirilen, EEG'de yavaş uyku sırasında devamlı diken-dalga deşarjları ile birlikte olan olgular bildirilmiştir.

EEG bulguları: BRE'nin interiktal EEG bulgusu hastanın yaşı için normal kabul edilebilecek bir zemin aktivitesi üzerine sentro-temporal bölgede genellikle unilateral olarak beliren, izole ya da diziler oluşturacak şekilde üst üste yineleyen, bi-fazik diken-dalga veya diken-yavaş dalga paroksizmleridir. Hastaların bir kısmında uyanıklıktaki EEG incelemesi normal bulunabilir, bu olgularda EEG'nin uykuda yinelenmesi mutlaka gereklidir, çünkü tipik deşarjlar sıklıkla uykuya dalarken ve yavaş uykuda ortaya çıkar, uyanıklıkta saptanan deşarjlar ise uykuda belirgin olarak artar. Deşarjlar bilateral olduklarında genellikle birbirlerinden bağımsız odaklar şeklindedirler ve hemen daima bir taraftaki paroksizm hem amplitüd, hem de sıklık bakımından daha baskındır. Aynı hastada farklı çekimlerde odağın taraf değiştirmesi de önemli bir özelliktir. Bazı olgularda sentro-temporal odaktan bağımsız olarak orta hat, pariyetal, frontal ve oksipital dikenler de bulunabilir. Bazılarında ise Rolandik deşarjlara jeneralize diken-

dalga deşarjları eklenebilir, ancak bu EEG bulgusuna klinik olarak absans nöbetleri eşlik etmez. Rolandik deşarjlar aktivasyon yöntemleri içinde yer alan göz açıp kapama, hiperventilasyon (HV) ve intermitan fotik stimulyondan (İFS) etkilenmezler.

Tedavi: BRE'de nöbetler tedavi edilsin veya edilmesin puberte ile birlikte 16 yaşından önce kaybolur. Özellikle seyrek ve sadece uykuda, hafif nöbet geçiren ve nöbetlerin başlangıç yaşı remisyon yaşına yakın olanlarda tedaviye başlanmamalıdır. Bu noktada, anne-babaların ayrıntılı olarak bilgilendirilmesi ve tedavi kararının hekim anne-baba görüş birlikteliği ile alınması gerekmektedir. Kural olarak birinci ve ikinci nöbetlerden sonra tedaviye başlanmamalı ve birkaç gün içinde üst üste nöbet geçirme dönemi de, tek bir epizod olarak değerlendirilmelidir. RE olguları hem yeni hem de eski kuşak anti epileptik ilaçlara genellikle düşük doz da bile iyi yanıtlıdır. Nokturnal nöbeti olan hastalarda, akşam yemeğinden sonra alınan doz önemlidir, çünkü hastalar sıklıkla uykunun ilk saatinde nöbet geçirmektedirler. Uyku EEG'sinde Rolandik deşarjların kaybolması bazı araştırmacılara göre hastalığın geçtiğini gösterir, ancak bazı yazarlar da EEG'nin tedavi konusunda yönlendirici olmadığını görüşündedirler.

Prognoz: BRE tanısını alan hastalarda nöbetler durduktan sonra yetişkin dönemde jeneralize tonik klonik nöbet gelişme oranı % 2'den azdır. BRE tanısını alan ve daha sonra erişkin kişi olarak değerlendirilen hastaların gelişimlerinin, sosyal uyumlarının ve mesleki yaşamlarının normal olduğu saptanmıştır. Ancak son yıllarda BRE'li çocukların kognitif fonksiyonlarının nöropsikolojik testlerle ayrıntılı olarak değerlendiren ve bu hastaların izlemlerini de içeren çalışmaların sonuçları, hastalığın düşünüldüğü kadar selim olmadığını, özellikle nöbetleri 8 yaşından önce başlayan, EEG'de sık ve multifokal yerleşimli anomalileri olan olgularda davranış bozukluğu, lisan fonksiyonlarında gecikme, bellek sorunları, dikkat eksikliği ve öğrenme güçlüğü'nün bulunduğunu vurgulamaktadır. Ancak kognitif fonksiyonlardaki bu etkilenme gelip geçici olup hastalığın aktif döneminden sonra kaybolmaktadır.

Çocukluğun erken başlangıçlı selim seyirli oksipital epilepsisi (Panayiotopoulos sendromu-PS)

Bu epilepsiyi tanımlayan epileptoloğun adıyla daha sık anılan Panayiotopoulos Sendromu (PS) BRE'den sonra çocukluk çağı'nın ikinci sıklıkta görülen selim fokal epilepsisidir. Nöbetlerin başlangıç yaşı 1-12 arasında değişmekle birlikte olguların % 75'inde ilk nöbet sıklıkla 3-6 yaş arasında ortaya çıkar, her iki cinsi de eşit oranda tutar. PS'nin temel mekanizması ve patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak klinik bulgular yaygın maturasyonla ilişkili kortikal hipereksitabilitiyi düşündürmektedir. Son yıllarda PS'li olgularda SCN1A geninde mutasyon bildirilmiş ve bu olgularda nöbetlerin çok erken yaşta başladığına ve aktif nöbet süresinin uzun sürdüğüne dikkat çekilmiştir.

Klinik özellikler: PS'de nöbetler genellikle uykuda gelen, seyrek yineleme eğiliminde olan otonom semptomlarla karakterize basit parsiyel nöbetlerdir. Bu nöbetlerde en sık bildirilen otonom iktal semptom bulantı ve kusma olup olguların

% 70'inde saptanır, öğürme de bu semptomlarla birlikte görülebilir. Tipik bir nöbet sırasında çocuk huzursuzluk, fenalık, halsizlik ve bulantı hissi ile uykudan uyanır. Rengi sararmış olarak öğürerek kusmaya başlar. Kusmayı izleyerek gelişen baş ve göz deviasyonu sendromdaki tek iktal motor fenomen olması nedeniyle önem taşır. Bu sırada gözler takip hareketine benzer bir biçimde yavaş olarak horizontal planda bir tarafa kayar ve gözler açıktır. Baş da bu deviasyona katılır. Miyozis veya midriyazis, idrar ve gaita inkontinansı, respiratuvar ve termoreglatuvar değişiklikler, renkte solma veya morarma, esneme ve öksürme diğer otonom iktal semptomlardır. Kardiyak arrest çok ender bildirilmiş olup olguların hiç birinde kalıcı olmamıştır. Görsel varsanılar ve başağrısı PS'de sık görülen iktal semptomlardan değildir. Nöbetlerin genellikle uzun sürmesi tipiktir, ortalama nöbet süresi dokuz dakika olarak bildirilmiştir. Uzun süren nöbetler jeneralize konvülsiyona dönüşebilir veya hasta postüral tonus kaybına bağlı olarak gevşek ve uyarılara yanıtız bir hale gelebilir. İktal senkop denilen bu durum hastaların 1/5'inde saptanmıştır. Olguların % 40'ında süresi yarım-on iki saat arasında değişen, otonom semptomlarla şekillenen nonkonvülsif status dönemleri bildirilmiştir. Statusların varlığı hastalığın iyi prognozunu etkilemez.

EEG özellikleri: PS'de EEG dışında tüm incelemeler normal bulunur. Bu nedenle tabloyu iyi tanımak ve EEG'yi zamanında istemek hastayı gereksiz tetkiklerden koruyacaktır. Unutulmaması gereken diğer önemli bir nokta da bu hastaların yaklaşık 1/3'ünde hem uyku, hem de uyanıklık EEG'lerinin normal bulunma olasılığıdır. EEG'de temel aktivite kural olarak normaldir. Olguların 2/3'ünde oksipital lokalizasyonlu diken veya diken-dalga komplekslerine rastlanır. Oksipital odağa sıklıkla sentro-temporal olmak üzere ekstra-okspital yerleşimli odakların eklenmesi beklenir; kural olarak PS'de EEG multifokal odak gösterir. Uykuda epileptiform patoloji genellikle artar, HV ve İFS etkisiz bulunurken, göz açma ile oksipital odağın baskılanma özelliği olguların yaklaşık yarısında bildirilmiştir. Aynı hastanın farklı zamanlarda yinelenen EEG'lerinde de odakların taraf değiştirmesi beklenir.

Tedavi ve prognoz: PS de BRE gibi iyi seyirli olduğundan ve nöbetler seyrek yinelediğinden genellikle tedaviye gereksinim duyulmaz. Tedaviye başlama veya başlamama kararı hekim-hasta ve ailesi arasında tartışılarak alınmalı ve aile hastanın belki bir daha hiç nöbet geçirmeme olasılığı konusunda bilgilendirilmelidir. Uzun süren nöbetler için rektal diazepam uygulaması önerilebilir. Tedavide tüm anti epileptik ilaçlar etkili bulunmuştur. Nöbetler sıklıkla gece uykuda geldiği için akşam dozu önemlidir.

Çocukluğun geç başlangıçlı oksipital epilepsisi:

Gastaut tipi oksipital paroksizmlili çocukluk epilepsisi (OPÇE) olarak da bilinen bu tabloda nöbet başlangıç yaşı genellikle 8-10 civarında olmakla birlikte, 3-16 yaş arasında değişebilmektedir. Olguların psikomotor gelişimleri normaldir, nörolojik muayene ve görüntüleme yöntemlerinde patolojik bulgu saptanmaz.

Nöbet tipi ve klinik seyir: PS'dan daha seyrek görülen bu tabloda pozitif görsel sendromlu nöbetler veya görme kaybı major nöbet tipidir. Basit görsel halüsinasyon şeklindeki iktal semptomlar olguların üçte ikisinden fazlasında bildirilmiştir. Bunlar çoğu kez çok sayıda, karışık renkli, parlak, yuvarlak nokta veya halka şeklinde tanımlanan görüntülerdir. En sık bildirilen renkler kırmızı, sarı ve mavidir. Kare veya üçgen gibi değişik geometrik şekil de içerebilirler. Bu görüntüler hareketli olabilir hastaya yaklaşım, uzaklaşabilir. Başlangıçta küçük olup giderek büyüeyebilirler. Görme alanının bir yarısına sınırlı kalabilirler veya tümünü kaplayabilirler, yine görme alanının merkezinden başlayıp yayılabilirler. Kompleks görsel halüsinasyonlar daha nadir görülmekte olup olguların % 10'unda bildirilmiştir. Bunlar genellikle insan yüzlerini veya değişik figürleri içerirler. Negatif görsel fenomenler tek nöbet semptomu olabileceği gibi pozitif görsel halüsinasyonları izleyerek de gelişebilir. Kısmi veya tam olabilir. Görsel semptomlar sırasında hastanın bilinci açıktır. Yine zorlu göz ve baş deviasyonu ya da baş deviasyonuna eşlik eden horizontal okulo-kloniler, olguların % 70'inde görülen major nöbet tipidir. Bu nöbetler olguların % 41'inde hemiklonik ve % 8'inde sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlere dönüşebilir. Olguların yaklaşık yarısında genellikle bilateral, gözlerde hissedilen keskin veya delici karakterli, post-iktal başağrısı bildirilmektedir. PS'nun önemli bir iktal semptomu olan kusma ise OPÇE'li olguların % 10'unda görülmektedir.

OPÇE'de PS'nun aksine nöbetler oldukça siktir ve gündüz gelir. Özellikle tedavi almayan olgularda bazen günde birkaç kez görülebilir. Sekonder jeneralize nöbetler ise seyrek olarak daha çok uykuda veya uyanırken gözlenir.

EEG bulguları: İnter-iktal EEG'de temel aktivite normaldir. Uykuda artış gösteren veya sadece uykuda görülen bazen tek hemisferde, bazen her iki hemisferde oksipital ve posteriortemporal bölge yerleşimli dikenler ve diken-dalgalar izlenmektedir. Bu paroksizmal anomalilerin en önemli özelliği gözlerin açılmasıyla baskılanması veya önemli ölçüde azalması ve gözlerin kapatılmasını izleyerek, 1-20 saniye süren latent bir dönemden sonra yeniden belirmesidir. Yine paroksizmal anomalilerin lokalizasyonu zaman içinde değişebilir, oksipital odak kaybolurken, sentro-temporal dikenler belirebilir. Bazı olgularda oksipital paroksizmlerden bağımsız olarak sentro-temporal dikenlerde görülebilir. Olguların % 10-50'sinde 1-3 saniye süren, düzensiz, jeneralize diken dalga deşarjlarına da rastlanabilir. Oksipital dikenler, nöbetler sonlandıktan sonra da, uzun bir süre daha devam edebilir.

Tedavi: Tedavi tüm olgularda gereklidir ve major anti epileptik ilaçlarla iyi sonuç elde edilir. Prognoz PS ve Rolandik epilepsideki kadar mükemmel değildir. Olguların yaklaşık % 60-70'inde nöbetler 17-18 yaş civarında sonlanır.

Kaynaklar

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010 Apr, 51(4):676-85.

- Caraballo R. Benign occipital epilepsies. In: Duchowny M, Cross JH, Arzimanoglou A (eds), *Pediatric Epilepsy*. The McGraw-Hill Companies. 2013. p. 191-7.
- Covanis A, Ferrie CD, Koutroumanidis M, Oguni H, Panayiotopoulos CP. Panayiotopoulos syndrome and Gastaut type idiopathic childhood occipital epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed. London: John Libbey Eurotext; 2005. p. 227-53.
- Dalla Bernardina B, Sgro V, Fejerman N. Epilepsy with centrotemporal spikes and related syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th ed. London: John Libbey Eurotext Ltd; 2005. p. 203-25.
- Fejerman N. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins; 2008. p. 2369-78.
- Ferrie C, Caraballo R, Covanis A, et al. Panayiotopoulos syndrome: a consensus view. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(3):236-40.
- Panayiotopoulos CP. Benign childhood focal seizures and related epileptic syndromes. In: Panayiotopoulos CP, editor. *The epilepsies: seizures, syndromes and management*. Oxfordshire: Bladon Medical Publishing; 2005. p. 223-69.

STATUS EPİLEPTİKUS

Şakir Delil

Yüksek morbidite ve mortalite riski olan tıbbi acillerden biridir, yaşamı tehdit eden tipi jeneralize tonik klonik status epileptikustur.

Mortaliteyi belirleyen en önemli faktörler: Tedaviye başlamadan önce geçen süre, altta yatan etiyoloji ve hastanın yaşıdır

Tanım

Eskiden nöbetlerin ataklar arasında düzelme olmaksızın üst üste gelmesi veya başlamış nöbet aktivitesinin 30 dakikadan uzun sürmesi olarak tanımlanırken; yeni tanımlamada "Status epileptikus (SE)" 5 dakikadan daha uzun süren tek nöbet ya da aralarda şuurun açılmadığı birden fazla nöbet aktivitesi olarak kabul görmüştür. Burada önemli bir nokta da postiktal dönemin bu sürenin dışında tutulmasıdır. Sürenin bu kadar kısaltılmasının klinik pratikte ve bilimsel açıdan birkaç nedeni vardır: Pratikte nöbet ne kadar uzun devam ederse o kadar zor durdurulacaktır ve SE ne kadar uzarsa mortalite ve morbidite o kadar artacaktır. İnsanlarda jeneralize tonik klonik nöbet ortalama 1-4 dakikada kendiliğinden sonlanır. Hayvanlarda yapılan araştırmalar ise tekrarlayıcı nöbetlerin, 15-30 dakika devam ettiği, ilaca direnç kazandığı ve nöronal hasara yol açtığını göstermektedir. Ayrıca Richmond'un çalışmasında 10-29 dakika arasında süren nöbetlerin % 40'ından fazlasının kendiliğinden tedavisiz durduğu ve mortalite oranının 30 dakikadan fazla süren SE'de, 30 dakikadan az sürene göre anlamlı olarak daha yüksek (% 19 ya karşı % 2.6) bulunduğu bildirilmiştir. Özetle basitleştirilmiş bir SE tanımı ve agresif bir tedavi yaklaşımı öne çıkmaktadır.

Epidemiyoloji

Genel popülasyonda SE insidansı 100.000 kişide 6.1-41 iken, çocukluk çağında ise 18-27 arasındadır. Sıklığın en yüksek olduğu gruplar yaşamın ilk yılı ve 60 yaş üstü erişkinlerdir. Hem çocuk hem de erişkinlerde görülen SE tipi % 80 oranında tonik-klonik olanıdır. Yeni tanı alan epilepsili hastalarının yaklaşık % 12'si SE ile başvurur. Mortalite oranı: Çocukta % 2.5, erişkinde % 14 ve yaşlıda ise % 38'dir. Tüm popülasyonda ise bu oran % 22'dir.

Tablo 1: SE nedenleri. Epilepsia. 1992;33 (Suppl 4)

| ETİYOLOJİ | ÇOCUK (<16 yaş) | YETİŞKİN (>16 yaş) |
|-----------------------------------|-----------------|--------------------|
| Vasküler | 3.3 | 25.2 |
| Antiepileptik ilaç doz değişimi | 19.8 | 18.9 |
| Anoksi | 5.3 | 10.7 |
| İlaç-madde bağımlılığı | 2.4 | 12.2 |
| Metabolik | 8.2 | 8.8 |
| Bilinmeyen | 9.3 | 8.1 |
| Ateş/enfeksiyon | 35.7 | 4.6 |
| Travma | 3.5 | 4.6 |
| Tümör | 0.7 | 4.3 |
| Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu | 4.8 | 1.8 |
| Konjenital | 7.0 | 0.8 |

Etiyoloji

Çocuklarda en sık neden febril konvülsiyon iken yetişkinde semptomatik fokal epilepsi ve ilaç düzensizlikleridir. Diğer nedenler tablo 1’de gösterilmiştir.

Status epileptikus-Plan

Tekrarlayan nöbetlerin doğuracağı komplikasyonları önlemek için acil uygulamada 4 adım önemlidir:

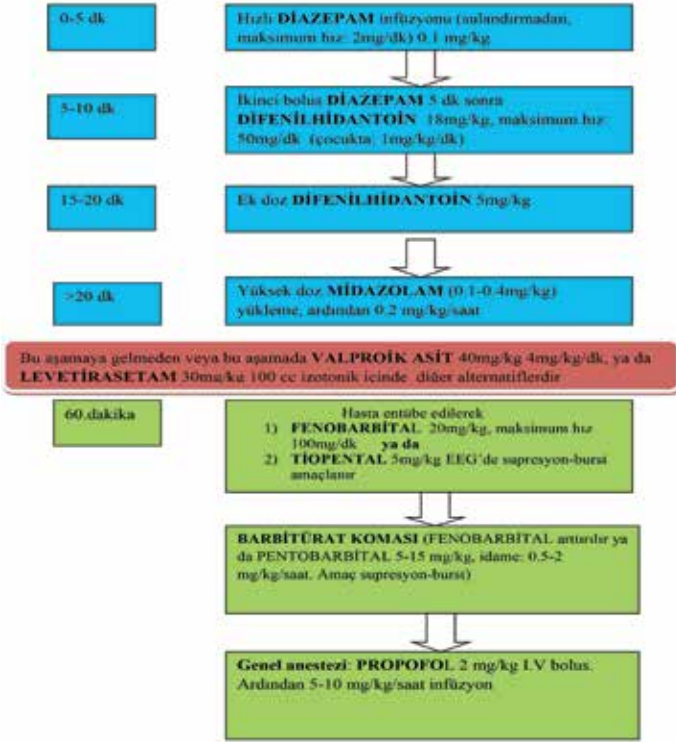
- 1) SE’un tedavisi
- 2) Rekürrensin önlenmesi
- 3) Tetikleyen nedenleri tedavi etmek
- 4) Altta yatan durumları ve komplikasyonları tedavi etmek

Tedavi

Antikonvülf etkinin başlaması için süre gerekli olacağından tedaviye ne kadar erken başlanırsa sonuç o kadar iyi olacaktır. Hatta bu konuda dirençli epilepsi ve febril konvülsiyonlu çocuklarda, tedavinin evde aileye önerilen şekilde başlatılması durumunda SE gelişme riski ve komplikasyonları azaltılabilir.

İlk Adım

Tedavinin ilk hedefi, antiepileptik ilaçları vermeden önce hava yolu ve kan basıncını korumaktır; bu yapıldıktan sonra tanısal incelemelerden önce antiepileptikler



Şekil 1: Status epileptikusun tedavisi

verilmelidir. Varsa hiperterminin kontrol altına alınması nöroprotektiftir. Hasta aspirasyon riski açısından sol tarafına yatırılır, oksijen verilir, hava yolu açık tutulur, EKG monitorizasyonu yapılır. İzotonik % 0.9 NaCl ile damar yolu açılır, I.V anti epileptik ilaç başlanır, ilaçlar aynı solüsyonda verilmemelidir. Hipoglisemi şüphesi daima akılda tutulmalıdır.

Status epileptikusta ilaç tedavisi

tedavisi mutlaka I.V tedaviden oluşur. Mevcut ilaçları yurdumuzda bulunma durumuna göre 3 gruba ayırabiliriz: 1) OLANLAR: Diazepam, Midazolam, Difenilhidantoin, Valproik Asit ve Levetirasetam. 2) ZOR BULUNANLAR: Rektal Diazepam, Fenobarbital, Bukkal Midazolam, Lakosamid. 3) OLMAYANLAR: Lorazepam, Klonazepam.

SE'ta kısa pratik tedavi algoritmaları çok çeşitlidir. Güncel tedavilerin kötü sonuçlarının nedenlerinden biri, antikonvülzan kullanımının "düşük doz ve yavaş" olma eğilimi olduğundan, kısa yarı ömürlü ilaçların hızlı ve ard arda kullanımı önerilmektedir.

Yapılan çalışmalar, tek başına diazepam, tek başına fenobarbital veya diazepamla birlikte fenitoinin hepsinin de etkili olduğunu göstermektedir. Bundan dolayı her üçü de SE'nin kabul edilebilir başlangıç tedavilerini temsil eder. Tedaviye farklı etki mekanizması olan iki ilaçla başlamanın 2 rasyonel nedeni vardır: birincisi benzodiyazepinlerin zamanla birlikte potens kaybının olması, fenitoinin benzodiyazepinlerden daha yavaş güç kaybetmesi, ikinci olarak da SE'nin heterojen bir hastalık olmasından dolayı iki farklı etki mekanizması ile tedavinin başarı şansının artmasıdır.

Biz pratik, akılda kalması ve uygulanma kolaylığı nedeniyle aşağıdaki algoritmayı öneriyoruz:

Önemli Uyarılar:

Diazem uygulanırken solunum depresyonuna karşı dikkatli olunmalı, fenitoin uygulanırken ise, aritmi potansiyeli nedeni ile mutlaka kardiyak monitorizasyon yapılmalıdır.

Kaynaklar:

- Delorenzo RJ, Garnett Lk, Towne AR, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999; 164-69.
- Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40: 120-22.
- Shorvon S. Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge: University Press; 1994.
- Shorvon S. The classification of status epilepticus. *Epileptic Disord* 2005; 7: 1-3.
- Theodore WH, Porter RJ, Albert P, et al. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 1994; 44: 1403-07.

ESES SPEKTRUMU HASTALIKLARI ve LANDAU-KLEFFNER SENDROMU

Derya Uludüz

Çocuk ve Ergen Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Tanım:

Yaşamın belli dönemlerinde yavaş uyku sırasında elektroensefalografik interiktal boşalımın aktive olduğu çocukluk çağı epilepsileri, 1971 yılında Patry tarafından 'çocuklarda uyku ile indüklenen subklinik elektriksel status epileptikus' terimi ile tanımlanmıştır. Tassinari ve ark. 1977 yılında bu tablo için 'yavaş uykuda elektriksel status epileptikus (ESES)' ifadesini kullanmış, 1989 yılında ise ILAE tarafından 'continuous spike-wave during slow sleep' kısaca CSWS terimi ile uluslararası sınıflamaya dahil edilmiştir. CSWS sendromunun ILAE tarafından kabul edilen tanımı şöyledir: «Epilepsi uykuda gelen parsiyel ya da jeneralize çeşitli nöbet tiplerinin birlikteliğinden oluşur, atipik absanslar uyanıklıkta görülür. Tonik nöbetler görülmez. Karakteristik EEG paterni yavaş uykuda görülen yaygın diken-dalgalarıdır. Nöbetlerin sıklıkla 'benign' gidişine rağmen, nöropsikolojik bozukluklar nedeniyle prognoz ihtiyatlı değerlendirilmelidir.» ESES ve CSWS tanımının her ikisinin de kullanıldığı bu tablo elektroensefalografik bir terim ve onun klinik uzanımlarını kapsamaktadır.

ESES spektrumu hastalıkları nadir bir tablo olarak bilinmektedir. Tersiye merkezlerde epilepsi nedeniyle görülen pediatrik olguların yaklaşık % 0.5-0.6'sını oluşturur. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada epilepsi cerrahisine gönderilen 415 olgunun % 2'si ESES spektrumu hastalıklarını içermekte idi. Erkek cinsiyette ılımlı daha sık gözlenmektedir (% 60).

ESES spektrumu hastalıkları içinde 3 ana grup görülmektedir. İlki 1957 yılında Landau-Kleffner tarafından tanımlanan ve birkaç farklı isimle de anılan 'çocukluğun konvülsif hastalıkla seyreden edinsel afazi sendromu'- Landau-Kleffner Sendromu (LKS), bir diğeri 1972'de Beaussart'ın literature kattığı 'rolandik dikenlerle giden benign çocukluk epilepsisi'-Benign Rolandik Epilepsi' (BRE)'dir. ESES spektrumuna alınan üçüncü grup, ILAE tarafından önerilen isimle, uykuda sürekli diken-dalgalar ifadesinin İngilizce karşılığı olan 'Continuous Spike-Waves During Sleep: CSWS Sendromu'dur.

Tanı:

ESES'le giden hastalıklar çok geniş bir spektruma sahiptir. Bu spektrumun ortak özelliği yaşla ilişkili olarak EEG'de NREM'de artış gösteren ve yıllar içinde tümüyle sönen

ya da artış öncesi döneme geri dönen epileptojenik boşalımlardır. ESES, karakteristik başlangıç yaşı heterojen nöbet tipleri (çoğunlukla uykuda parsiyel motor veya unilaterale nöbetler, uyanıklıkta absans ve düşme nöbetleri), tipik EEG paterni (yavaş uyku sırasında meydana gelen EEG de sürekli diken dalga paroksizmleri) ve nöropsikolojik gerileme ile seyreden yaşa bağlı ve kendini sınırlayabilen geçici bir sendromdur.

A) Klinik özellikler:

ESES spektrumu hastalıkları içinde epilepsi nöbetleri hastaların % 80'inde gözlenmekte, % 25 oranında ise nöropsikolojik ilk klinik belirti olarak bildirilmektedir. Nöbet başlangıcı 2 aylıktan 12 yaşına kadar olabilir ve 4-5 yaşları arasında pik düzeye ulaşır. Olguların % 40'ında ilk nöbet unilateraldir ve bazen de hemiklonik statustur. Diğer olgularda parsiyel motor, klonik, jeneralize tonik-klonik veya kompleks parsiyel nöbetler gözlenmektedir. İlk nöbet sıklıkla uykuda meydana gelir. ESES geliştiğinde, öncesinde seyrek parsiyel motor veya jeneralize nöbetleri olan çocuklarda farklı bir klinik tablo sergilenmeye başlamakta, atipik absans nöbetleri, düşme nöbetleri ESES'in başladığı dönem için oldukça karakteristik olup, olguların % 44.5'ünde bildirilmektedir. Uyanıklık sırasında negatif miyokloniler, yüzde kasılmalar, miyoklonik absanslar, epileptik spazmlar, jeneralize konvülsif nöbetler gibi diğer epileptik veya paroksizmal davranışlar da seyrek olarak görülmekte olan fenomenler arasında yer almaktadır.

B) EEG özellikleri:

EEG'de ESES başlangıç yaşı 3-14 yaş arasındadır (ortalama 8 yaş). Epilepsisi olan çocuklarda ESES genellikle nöbet başlangıcından sıklıkla 1-2 yıl sonra gelişmektedir. ESES gelişmeden önce uyanıklık EEG si normal, fokal veya multifokal diken ve yavaş dalga veya bazen paroksizmal bilateral diken-dalga aktivitesi gösterebilir. Uyku sırasında, uykunun temel aktivitesinde ve siklik organizasyonunda herhangi bir değişiklik olmaksızın interiktal epileptojenik boşalımlarda sıklıkla bir artış olabilir. ESES'in başlamasıyla birlikte uyanıklıktaki fokal paroksizmal boşalımlarda artış gözlenir. Uyanıklıktaki bu odaklar sıklıkla sentro-temporal ve fronto-temporaldir. Orijinal tanımlamalarında Patry ve arkadaşları (1971) ESES'de diken-dalga oranının tüm NREM döneminin toplam süresinin % 85'ini kapsamaması gerekliliğini vurgulamışlardır. Ancak bu oran ILAE'nin tanımlamasında yer almamaktadır.

LKS'de fokal EEG boşalımları uyanıklıkta sıklıkla unilaterale veya bilateral temporal yerleşim göstermekte, NREM'de ise ESES'e kadar değişen oranlarda bu boşalımlarda artma ve bilateralizasyon görülmektedir. BRE'de tipik bulgu izole veya diziler halinde gelen sıklıkla uni-bilateral sentro-temporal bölgelerde paroksizmal yüksek voltajlı negatif yavaş diken-yavaş dalga kompleksidir. Sentro-temporal diken-dalgalar NREM uykusunda sıklaşabilir ya da sadece NREM'de ortaya çıkabilir.

C) Kognitif ve davranışsal bozukluklar:

ESES spektrumu hastalıklarında olguların yarısından fazlasında normal nörolojik ve mental gelişme sonrasında, epilepsi ya da epileptik boşalımlara eşlik eden

nöropsikolojik defisitler görülebilir. LKS'da süregelen fokal epileptik aktiviteye eşlik eden verbal ve non-verbal işitsel uyarılara karşı işitsel bir agnozi görülmekte; bu durum özellikle verbal işitsel algımanın göreceli olarak korunduğu lezyonla-ilişkili edinsel afazilerden farklılık göstermektedir. ESES spektrumu hastalıklarında selektif olarak ya da diğer kognitif ve davranışsal kusurlarla birlikte, edinilmiş apraksi, edinilmiş frontal defisit, edinilmiş vizüel agnozi, dikkat dağınıklığı ve hiperaktivite, otistik davranış kusurları bildirilmektedir. ESES spektrumu hastalıklarında işitsel agnozi ve afazi semptomları sadece sağ ya da sol temporal diken-dalga odakları olan hastalarda ortaya çıkmakta, bu odak temporal korteksle uzak yerleşimli olduğunda ise konuşma yetileri ancak boşalımının yaygınlaşmasından uzunca bir süre sonra bozulmaya başlamaktadır. ESES spektrumu içinde ele alınan ve başta LKS olmak üzere çeşitli tablolarla ESES'le birlikte gelişen verbal-işitsel gnostik kusurlar, otizm ya da dikkat dağınıklığı gibi davranış kusurları, ESES'in bitiminden sonra kalıcı olabilmektedir.

Tedavi:

A) Farmakolojik tedavi: ESES spektrumu hastalıklarında tedavi nöbet sıklığı, ESES paterni ve nöropsikolojik bozukluklara yöneliktir. Tedavi seçenekleri sıklıkla olgu bildirimleri temelinde olduğundan etkin tedavi konusunda henüz bir netlik yoktur. Valproikasit (VPA), Etosüksimid (ETX) ve Benzodiazepinler (BZP) ilk basamak antiepileptiklerdir. Levetirasetam ve Lamotrijin ESES bulguları ve nöbetler dirençli ise kullanılabilir. ESES spektrumu hastalıklarında Difenilhidantoin, Karbamazepin (KBZ) ve Fenobarbital genellikle etkisizdir veya klinik ve EEG tablosunu kötüleştirir. KBZ NREM'de diken-dalga aktivitesinde artışa yol açabilmektedir. ETX'in tek başına veya diğer antiepileptiklerle birlikte uygulandığında faydalı olduğu görülmektedir. Klobazam (CLB) ESES olgularında diken dalga indeksinde azalma ve klinikte geçici olumlu değişiklik veya uzun süreli remisyon sağlayabilir ancak hiperaktif davranış kusurlarına yol açabilir. Benzodiazepinlerin ESES'deki akut etkilerini araştırmak amacıyla IV uygulamalarında EEG boşalımında supresyon, verbal iletişimde düzelleme şeklinde hızlı ve dramatik etkileri bildirilmekle birlikte, bu sonucun geçici ve kısa süreli olduğu ifade edilmektedir. Steroidler (KS), adrenokortikotropik hormon (ACTH) veya IVIG diğer antiepileptik tedavilere yanıtız olgularda kullanılabilir. LKS başta olmak üzere, özellikle nöropsikolojik tutulumun belirgin olduğu durumların ACTH ya da yüksek doz KS gereksinimi gerekebilir. ESES olgularında KS'lerin uzun dönem kullanılması (5 mg/kg/gün ilk 1 ay, 4 mg/kg/gün 2 ay boyunca, 3mg/kg/gün sonraki 3 ay boyunca, 2mg/kg/gün takip eden 9 ay boyunca ve sonrasında doz kademeli olarak azaltılarak toplam 21 ay boyunca) nöbetlerde ve nörokognitif fonksiyonlarda olumlu gelişme sağlamaktadır. IVIG tedavisinin ESES olgularında etkinliği net değildir ancak ümit verici sonuçlar bildirilmektedir.

B) Cerrahi tedavi: Epilepsi cerrahisi sadece fokal epileptik deşarjları olan olgularda değil jeneralize EEG değişiklikleri olan ve erken unilateral serebral lezyonları olan olgularda yapılabilmektedir. Cerrahi tedavi Multipl subpial transeksiyon (MST), epileptik

fokuse fokal rezektif cerrahi ve hemisferektomi içerir. Özellikle LKS'de denenebileceği düşünülen cerrahi Morrell ve ark. tarafından öne sürülen MST'dur. LKS olgularındaki dil regresyonu gibi ESES'e sekonder yaygın kognitif disfonksiyonların olduğu durumlarda da cerrahi etkili görünmektedir. KS tedavi etkisiz kalır, ya da beklenmedik bir yan etkisi görülürse, çok uzun süre beklemeden MST'ye başvurularak ESES sonlandırılması önerilmektedir. Çünkü ESES dönemi 36 aydan uzun süren olgularda nöropsikolojik etkilenme geri dönüşsüz olabilmektedir. Otistik epileptiform regresyonu olan olgularda sol neokorteks temporal, pariyetal ve frontal bölgelere yönelik MST girişimi tabloda anlamlı düzelleme sağlayabilmektedir. Yapısal nedenlere bağlı gelişen ESES olgularında hemisferektomi ve fokal rezektif cerrahi nöbet kontrolünde ve EEG bulgularının düzelmesinde etkilidir.

Kaynaklar

- Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, Genton P, Guerrini R, Kluger G, Pellock JM, Perucca E, Wheless JW. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol.* 2009;8:82–93.
- Bureau M. Outstanding cases of ESES and LKS : analysis of the data sheets provided by the participants. In : Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA. Editors 1995. Continuous spikes and waves during slow sleep, John Libbey , London pp. 213-216.
- Buzatu M, Bulteau C, Altuzarra C, Dulac O, Van Bogaert P. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia.* 2009;50(suppl 7):68 –72.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1989;30:389 –399.
- Eksioglu YZ, Tas E, Takeoka M. Clinical presentation and acute treatment of electrical status epilepticus in sleep and sleep potentiated spikes [abstract]. *Neurology.* 2009;72:A434.
- Landau VM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957; 7: 523-530.
- Loddenkemper T, Cosmo G, Kotagal P, Haut J, Klaas P, Gupta A, Lachhwani DK, Bingaman W, Wyllie E. Epilepsy surgery in children with electrical status epilepticus in sleep. *Neurosurgery.* 2009;64:328 –337.
- Loddenkemper T, Sanchez Fernandez I, Peters J. Continuous Spike and Waves During Sleep and Electrical Status Epilepticus in Sleep. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28(2):154-64.
- Moosa ANV, Loddenkemper T, Wyllie E. Epilepsy surgery for congenital or early lesions. In: Cataltepe O, Jallo GI, eds. *Pediatric Epilepsy Surgery: Preoperative Assessment and Surgical Intervention.* New York, NY: Thieme Medical Publishers; 2010:14 –23.
- Morrell F, Whisler WW, Smith MC, Hoepfner TJ, de Toledo-Morrell L, Pierre-Louis SJ, Kanner AM, Buelow JM, Ristanovic R, Bergen D. Landau-Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transection. *Brain.* 1995;118:1529 –1546.

- Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. *Arch Neurol.* 1971;24:242–252
- Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Peters JM, Kothare SV. Electrical status epilepticus in sleep: clinical presentation and pathophysiology. *Pediatric Neurology*, vol. 47, pp. 390–410, 2012
- Tassinari CA, Bureau M, Dravet C. Epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep—otherwise described as ESES (epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al., eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 2nd ed. London: John Libbey; 1992:245–256

LENNOX-GASTAUT SENDROMU

Özlem Çokar

Tanım

İLAE'nin 2001 sınıflamasında çocukluk çağıının ağır epileptik ensefalopatileri arasında yer alan Lennox-Gastaut Sendromu (LGS) genellikle 3 ile 10 yaş arasında başlar. Klinik olarak, aksiyel tonik, atipik absans ve atonik nöbetler gibi birden fazla nöbet tipinin varlığı ve EEG'de uyanıklıkta diffüz yavaş diken dalga deşarjları, uykuda ise mültipl diken ya da diffüz 10-20 Hz hızlı ritmlerin varlığı ile karakterizedir. Tabloya genellikle psikomotor gelişim geriliği eşlik eder.

Genel Özellikler

Nadir görülen bir tablo olan LGS'nin prevalansı tüm çocukluk çağı epilepsilerinin % 3 ile 10.7'si arasında değişmekte olup 10 yaş altı çocukluk çağı epilepsilerinin % 4'ünü oluşturmaktadır. Erkeklerde kızlara göre biraz daha sık görülen LGS'de nöbetlerin başlangıç yaşı en sık 3-5 yaşları arasındadır. Nöbetleri 17 aydan önce başlayan çocukların kognitif gelişimleri, nöbetleri daha geç dönemde başlayan çocuklarla karşılaştırıldığında daha geri bulunmuştur. Etiyolojik olarak tüm LGS'li olguların % 20-30'unu önceye ait bir öykünün olmadığı, altta yatan bir nedenin veya beyin hasarının gösterilemediği kriptojenik grup oluşturmaktadır. Semptomatik grupta ise etiyolojik olarak en sık perinatal anoksik iskemi, prematürite, antenatal, perinatal veya postnatal serebral enfeksiyonlar, disembriyoplastik neuroepitelyal tümöründe yer aldığı çeşitli malformasyonlar, tuberoskleroz, kortikal displaziler, band heterotopi, santral sinir sisiteminin dejeneratif veya metabolik hastalıkları, kafa travması, anoksik ensefalopatiler ve serebrovasküler hastalıklar yer almaktadır.

Nöbet özellikleri ve iktal EEG bulguları

Çeşitli nöbet tiplerinin görüldüğü LGS'de başlıca nöbetler aksiyel tonik, atipik absans ve tipik olarak kümeler halinde gelen baş düşmeleri ya da düşmeyle şekillenen (atonik, miyoklonik, miyoklono-atonik) nöbetlerdir. Bununla birlikte jeneralize tonik klonik, miyoklonik ve fokal nöbetler de tabloya eşlik edebilir.

Tonik nöbetler LGS'nin karakteristik nöbet tipidir ve olguların % 74-90'ında görülmektedir. Klinik olarak tonik nöbetler gövde ve ense kaslarında fleksiyon (tonik

aksiyal nöbet) ya da üst ekstremité proksimalinde elevasyon ve adduksiyon, ense kaslarında kasılma, omuzların yukarı doğru kalkması, ağızda açılma, gözlerde yukarı deviasyon ve kısa süreli apne (aksiyel rizomelik nöbet) veya sıklıkla yaralanmaya neden olan ani düşmeler (global tonik nöbet) ile şekillenir. Düzensiz solunum, apne, taşikardi, yüzde kızarma, papiller dilatasyon gibi otonomik bulgular da eşlik edebilir. Tonik nöbetlerin süresi genellikle kısa olup birkaç saniye (tonik spazmlar) sürelidir. Süre 10 saniyeden uzun olduğunda tüm vücudu tutan tremor (vibratuar tonik nöbet) eşlik edebilir. Tonik nöbetler bazen klonik kasılmalarla sonlanırlar. Tonik nöbetler günün herhangi bir saatinde de görülmekle birlikte sıklıkla uykuda ortaya çıkarlar. Bu nöbetlere özgü EEG değişikliği ani başlayan ve ani biten, anterior ve verteks bölgelerinde belirgin olmakla birlikte bilateral, amplitüdü giderek artan (50-100 uV) 10-20 Hz' lik hızlı aktivite ('rekruting' ritim) (şekil 1) veya temel aktivitede jeneralize voltaj düşüklüğü ya da düzleşme ('elektrodecremental patern') dir. Bu aktiviteler bilateral, yaygın, yüksek amplitüdü yavaş dalga (2-2.5 Hz) veya diken-dalga aktivitesi ile devam eder. Bu hızlı ritm boşalmaları özellikle NREM uykusunda sık görülür ve bazen subklinik olabilir. Uykuda ortaya çıkan, kısa süreli, yalnız göz toparlarında yukarı deviasyon ve solunum değişikliği ile şekillenen hafif nöbetler sıklıkla ailenin gözünden kaçabilir. Uyku sırasında yapılan video-EEG incelemesi bu nöbetlerin tanısı için önemlidir.

Atipik absans nöbetleri LGS'li olguların yaklaşık üçte ikisinde ortaya çıkar. Süreleri absans epilepsilerinde görülenlerden uzun olup (sıklıkla 10, bazen de 20 saniyeden uzun), bilinç kaybı onlardaki kadar ağır değildir. Bu nöbetler sırasında hastalar bazı aktiviteleri otomatik olarak sürdürebilirler. Başta hafif öne doğru düşme, hipersalivasyon görülür ve yine sıklıkla göz kapağı ve/veya perioral miyokloniler eşlik edebilir. EEG'de 1.5-2.5 Hz, düzensiz, diffüz, yavaş diken-dalga aktivitesi izlenir.

Atonik, miyoklonik, miyoklonik-atonik nöbetler ani gelişen kısa süreli (1-4 sn), postüral kas tonusu kaybıyla şekillenir ve olguların yaklaşık yarısında ortaya çıkar. Oldukça sık tekrarlar ve tüm vücudu etkileyebileceği gibi yalnız başta sınırlı da kalabilir. Hafif ataklarda çocuğun yalnız başın öne doğru düşer ya da dizlerde hafif çökme dikkati çeker. Ancak hastanın yere düşüp yaralanmasına neden olabilecek kadar şiddetli de olabilmektedir. Astatik nöbetler ya da drop ataklar olarak da adlandırılan bu nöbetler tipik olarak kümeler halinde gelir ve nöbet sırasında EEG'de yavaş diken dalga, multipl diken dalga ve/veya diffüz hızlı diken dalga aktiviteleri izlenir.

Eğer LGS, West sendromunu takiben gelişmekteyse bu olgularda ya infantil spazmlar tonik nöbetlere dönüşmekte ya da infantil spazmlar kaybolduktan, EEG ve psikomotor gelişme biraz düzeldikten bir süre sonra, tablo atipik absans ve drop atak şeklinde düşmelerin başlaması, EEG'de yaygın yavaş diken-dalgaların belirmesi ve psikomotor alanda tekrar gelişimle ortaya çıkmaktadır.

Jeneralize tonik-klonik, jeneralize klonik ve fokal nöbetlerde LGS'li olgularda görülmektedir. Tedaviye dirençli ve sık tekrarlayan nöbetler nedeniyle olgular sık aralıklarla statusa girebilir. Tonik status ile birlikte LGS'de non-konvülsif status epileptikus

% 54-97 arasında değişen sıklıkta bildirilmektedir. Bu tablo atipik absans, tonik nöbetler ve miyoklonilerin de eşlik edebildiği bilinç bulanıklığı ile şekillenmektedir. Süreleri saatlerden birkaç güne kadar değişebilen bu dönemlerde EEG'de yavaş diken-dalgalarla iç içe hipsaritmi benzeri aktiviteler de görülebilmektedir. Sıklıkla sessiz başlayan ve dalgalanmalar gösteren, başlangıçta çocuğun daha yorgun, apatik ya da huzursuz olmasıyla şekillenen bu tablo kolaylıkla gözden kaçabilmektedir. Bu status dönemleri sık görüldüğünde çocuğun psikomotor gelişimini olumsuz olarak etkilemektedir.

Şekil 1.

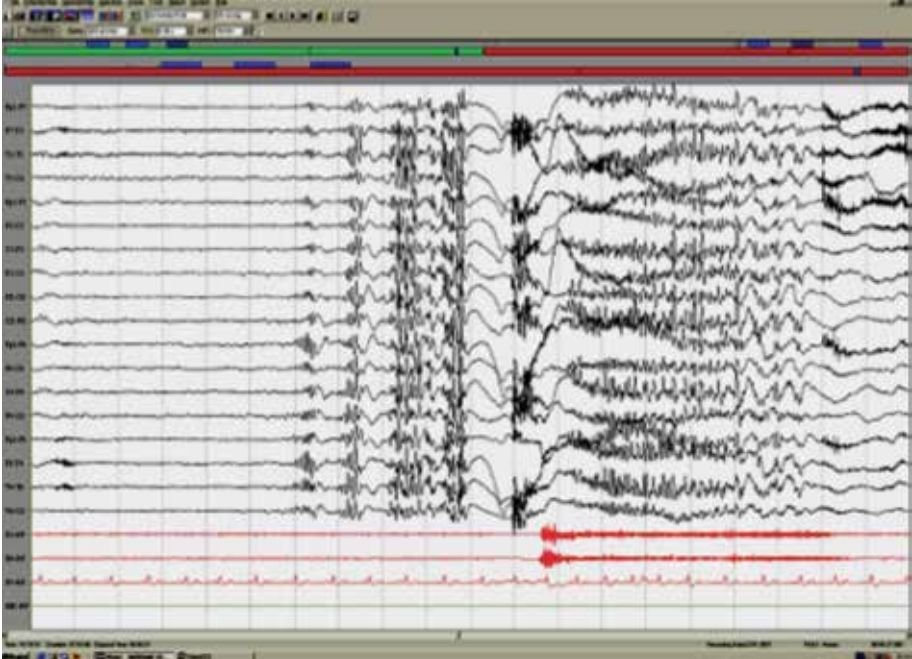
NREM uykusunda;

A-Bilateral yaygın, mültipl diken dalga dizilerini takiben yaklaşık 1 saniye süreli yaygın biyoelektrik baskılanma. Bu dönemde EMG kanallarında kas aktivitesi gözlenmiyor.

B-Baskılanma epizodu ardından izlenen bilateral yaygın, kısa süreli mültipl diken dalga boşalımını izleyen ve amplitüdü giderek artan hızlı aktivitelerden (15 Hz) kurulu iktal aktivite. Bu aktiviteler bilateral, yaygın, yüksek amplitüdü diken-yavaş dalga kompleksleri ile devam etmektedir. EMG kanallarında tonik nöbet aktivitesi izlenmektedir.

A

B



İnteriktal EEG

İnteriktal uyanıklık EEG'sinde yavaş bir temel aktivite zemininde bifrontal bölgelerde daha yüksek amplitüdü olmak üzere yaygın, sıklıkla bilateral, senkron, simetrik, 2-2.5 Hz, yavaş, jeneralize diken dalga deşarjları izlenmektedir. Olguların % 75'inde genellikle frontal ve temporal bölgelerde lokalize fokal veya mültifokal diken ve keskin dalgalarda gözlenmektedir. Uykuda ise deşarjlar daha senkron ve ritmik hale gelir ve daha sıklıkla mültipl diken-yavaş dalgalardan oluşmaktadır. Özellikle NREM'de ortaya çıkan paroksizmal hızlı ritim (10-20 Hz) LGS için karakteristiktir. Bu deşarjlara klinik olarak tonik nöbetler eşlik edebilir veya etmeyebilir (Şekil 1).

Ayırıcı tanı

LGS nöbet tipleri ve EEG bulgularına göre diğer epileptik sendrom ve tablolarından ayrılmaktadır. Karakteristik nöbet tipleri (atipik absans, atonik ve tonik nöbetler) daha önceden mevcut ya da nöbetler başladıktan sonra gelişen nöromotor gelişme geriliği ve davranış bozukluğu ile tipik EEG bulguları varlığında LGS tanısını koymak zor değildir. Ancak kriptojenik LGS olguları sıklıkla atipik absans nöbetleri, miyoklonik ve nokturnal tonik nöbetlerin görüldüğü miyoklonik astatik epilepsinin (Doose sendromu) ağır formuyla karışabilir (tablo 1). Doose sendromunda da miyoklonik status epileptikus epizodları görülmektedir. Bir diğer sendrom yavaş uykuda sürekli diken dalga ensefalopatisi (CSWS) olmakla birlikte CSWS'de tonik nöbetlerin ve EEG'de paroksizmal hızlı ritmin yokluğu ve yine karakteristik EEG bulguları (yavaş uykunun % 85'inden fazla diken yavaş dalga aktivitesinin varlığı) ayırıcı tanıda önemli rol oynar. Semptomatik olgularda birbirinden bağımsız mültifokal odaklı epilepsi tabloları ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Bu tablolar mültipl nöbet tipleri (fokal, tonik, atonik, absans nöbetleri gibi) ve EEG'de mültifokal deşarjlarla karakterize olup LGS'ye özgü yaygın yavaş diken dalga aktiviteleri ve hızlı ritim görülmez. LGS'li olgularda kısa süreli tonik nöbet kümeleri epileptik spazmlarla karışabileceği için geç başlangıçlı West sendromu da ayırıcı tanıda yer almaktadır. Yine sekonder bilateral senkroninin eşlik ettiği frontal lob kaynaklı nöbetler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu tip nöbetlerde tonik nöbetler ve drop ataklara benzer düşmeler olabilir. EEG'de hızlı ritimler görülebilir ancak bu aktiviteler sıklıkla asimetriktir.

Prognoz

LGS'de uzun süreli prognoz değişken olmakla birlikte sıklıkla iyi değildir. Olguların % 80-90'ında nöbetler erişkin dönemde de devam etmekte, çoğunluğunda ise (% 60'ında) hemen hergün nöbetler tekrarlamaktadır. LGS önceden var olan bir merkezi sinir sistemi hastalığı temelinde gelişmemişse bile nöbetlerle birlikte psikomotor gelişimde duraklama veya gerileme olur. Erişkin dönemde de tedaviye dirençli nöbetlere sıklıkla davranış bozukluğu, sosyal ilişkilerde zayıflık, ya da psikotik bozukluklar eşlik eder. Özellikle West sendromu sonrası LGS gelişen olgularda otistik semptomlara rastlanabilir. Mental fonksiyonlar nöbet sıklığına göre dalgalanma gösterebilir. Beş yaş civarında

Tablo 1. Lennox-Gastaut sendromu ve Doose sendromu (miyoklonik-tonik epilepsi)

| | Lennox-Gastaut Sendromu | Doose Sendromu |
|---|--|--|
| Başlıca nöbet tipleri | Tonik, atonik, ve atipik absanslar | Miyoklonik, atonik ve miyoklonik-tonik |
| Tonik nöbet | Sık ve karakteristik | Nadiren |
| Tonik drop atak | Sık | Yok |
| Atipik absans | Sık, diğer nöbetlerden bağımsız olarak | Genellikle miyoklonik veya atonik epizodlarla birlikte |
| Nöbetlerden önce gelişim geriliği | Sık | Çok nadir |
| Etiyoloji | Semptomatik ya da muhtemelen semptomatik | İdiyopatik |
| Genetik predispozisyon | Yok | Sık |
| West sendromu sonrası gelişme | Sık | Yok |
| EEG'de temel aktivite | Anormal | Genellikle normal |
| EEG'de hızlı aktivite ve hızlı dikenler | Sık ve karakteristik | Çok nadir |
| EEG'de JDDD | Genellikle < 2-2,5 Hz | Genellikle > 2-3 Hz |
| Prognoz | Sıklıkla kötü | Sıklıkla iyi |
| Klinik, EEG ve Prognoz Özellikleri*, JDDD: Jeneralize diken dalga deşarjları * Panayiotopoulos CP. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood. In: Panayiotopoulos CP. ed. A clinical guide to Epileptic syndromes and their treatment. Second edition, Springer Healthcare Ltd, 2010. p.275-326. | | |

% 90'dan fazla olguda mental retardasyon mevcuttur. Tablo 2'de LGS'de prognozu etkileyen faktörler yer almaktadır.

Tedavi

LGS çocukluğun tedaviye en dirençli epilepsi tablolarından biridir ve hastada var olan tüm nöbetleri kalıcı ya da uzun süreli baskılayacak kadar başarılı bir antiepileptik ilaç mevcut değildir. Hastalar hemen daima birden fazla ilaç kullanmak zorunda kalırlar ve ilaç seçimi hastanın nöbet tiplerine göre ve klinik yanıtı göre

Tablo 2. LGS'de prognozu etkileyen faktörler.**

| |
|--|
| Kötü prognoza eşlik eden faktörler |
| Semptomatik etiyoloji |
| Öncesinde West sendromu ya da Ohtahara sendromu varlığı |
| Erken başlangıç |
| Sık ve tedaviye dirençli nöbetler |
| Sık tekrarlayan status epileptikus epizodları |
| EEG'de temel aktivitenin hep yavaş olması |
| Lokelize ya da mültifokal EEG bulguları |
| İyi prognoza eşlik eden faktörler |
| Nöbetler başlamadan önce gelişimin normal olması |
| Hızlı jeneralize diken dalga aktivitesi |
| Normal beyin görüntüleme |
| EEG'de normal ya da normale yakın temel aktivite |
| Jeneralize diken dalga aktiviteilerinin hiperventilasyonla aktive olması |
| ** Panayiotopoulos CP. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood. In: Panayiotopoulos CP. ed. A clinical guide to Epileptic syndromes and their treatment. Second edition, Springer Healthcare Ltd, 2010. p.275-326. |

değişmektedir. Antiepileptik ilaçların etkisi sıklıkla geçicidir ve ilaca alınan iyi yanıt haftalar ya da aylar içinde kaybolur. LGS'de ortaya çıkan tüm nöbetlere etkili olması nedeniyle valproat genellikle ilk seçilmesi önerilen ilaçtır. Klonazepam ve diğer benzodiazepinler miyoklonilere etkilidir. Fenitoin ve karbamazepin tonik ve parsiyel nöbetlerde önerilmektedir. Levetirasetam'ın tonik nöbetler dışında diğer tüm nöbetlere etkili olduğu bildirilmektedir. Atipik absans ve atonik nöbetlere özellikle etkili olduğu düşünülen lamotrijin ve topiramate, zonisamid önerilen diğer antiepileptiklerdir. Kontrollü çalışmalar felbamate, lamotrijin, topiramate ve rufinamid'in ek tedavide etkili olduğu ve nöbet sıklığını % 19-40 arasında azalttığını göstermektedir. Felbamate'ın drop ataklar, atipik absans nöbetleri ve diğer tip nöbetleri azalttığı gösterilmekle birlikte bu ilacın hepatotoksitesi ve aplastik anemi gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Tedavide politerapinin varlığı ve rölatif olarak ilaçların yüksek doz kullanılması nedeniyle hastalar ilaç yan etkileri açısından yakından takip edilmelidir. Karbamazepin ve fenitoin'in atipik absans nöbetlerini, benzodiazepinlerin ise tonik nöbetleri arttırabileceği unutulmamalıdır.

LGS'li olgularda medikal tedavi dışında vagal sinir stimülasyonu, ketojenik diyet ve cerrahi tedavi önerilmektedir. Düşme nöbetleri özellikle kötü prognoza işaret eder ve bazı olgularda anterior kallozotomi girişimi ile olumlu sonuçların elde edildiği bildirilmektedir. LGS'li olgularda tedavi seçenekleri tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. LGS'de tedavi seçenekleri***

İlk sırada önerilen ilaçlar (klinik deneyime dayalı çalışmalar)

Valproat

Benzodiazepinler

Piridoksin

Açık uçlu, kontrollü olmayan çalışmalarda etkili olduğu gösterilen tedavi seçenekleri

ACTH, kortikosteroidler

IVIG

Vigabatrin

Zonisamid

Ketojenik diyet

Korpus kallozotomi

Vagal sinir stimülasyonu

Çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda etkili olduğu gösterilen ilaçlar

Felbamat

Lamotrijin

Topiramet

Rufinamid

*** Diego A. Morita, Tracy A. Glauser. Lennox-Gastaut Syndrome. In:John M. Pellock, Blaise F.D. Bourgeois, W.Edwin Dodson. Eds. Pediatric Epilepsy, Diagnosis and therapy. Third edition, Demos Medical Publishing, New York, 2008, p. 307-322

Kaynaklar

Beaumanoir A, Blume W. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. Eds. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th ed. London: John Libbey Eurotext Ltd. 2005. p.125-148.

Diego A. Morita, Tracy A. Glauser. Lennox-Gastaut Syndrome. In:John M. Pellock, Blaise F.D. Bourgeois, W.Edwin Dodson. Eds. Pediatric Epilepsy, Diagnosis and therapy. Third edition, Demos Medical Publishing, New York, 2008, p. 307-322.

Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796–803.

Panayiotopoulos CP. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood. In: Panayiotopoulos CP.ed. *A clinical guide to Epileptic syndromes and their treatment*. Second edition, Springer Healthcare Ltd, 2010 . p.275-326.

Rima Nabbout and Olivier Dulac. Epileptic Encephalopathies: A Brief Overview. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2003; 20(6):393–397.

Klinik, EEG ve Prognoz Özellikleri*

JDDD: Jeneralize diken dalga deşarjları

* Panayiotopoulos CP. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood. In: Panayiotopoulos CP.ed. *A clinical guide to Epileptic syndromes and their treatment*. Second edition, Springer Healthcare Ltd, 2010. p.275-326.

* * Panayiotopoulos CP. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood. In: Panayiotopoulos CP.ed. *A clinical guide to Epileptic syndromes and their treatment*. Second edition, Springer Healthcare Ltd, 2010. p.275-326.

*** Diego A. Morita, Tracy A. Glauser. Lennox-Gastaut Syndrome. In:John M. Pellock, Blaise F.D. Bourgeois, W.Edwin Dodson. Eds. *Pediatric Epilepsy, Diagnosis and therapy*. Third edition, Demos Medical Publishing, New York, 2008, p. 307-322

LENNOX-GASTAUT SENDROMU DIŞI EPİLEPTİK ENSEFALOPATİLER ve WEST SENDROMU

Ayşe Deniz Elmalı, Veyis Demirbilek

Çocuk ve Ergende Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Epileptik ensefalopatiler yaşla ilişkili olarak ortaya çıkan, klinik olarak tedaviye dirençli, sık ve birden fazla tipte nöbetin görüldüğü ve EEG’de özgün epileptik aktivitelerle karakterize bir grup hastalık olup eşlik eden epileptiform anomalilerin kognitif ve/veya motor fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığı kabul edilmektedir. Psikomotor gerilik ile birlikte çoğunlukla otistik regresyona neden olan dil ve sosyal performans alanında da etkilenme ortaya çıkmaktadır. İLAE’nin 2001 sınıflamasında epileptik ensefalopatiler grubunda; erken miyoklonik ensefalopati, Ohtahara sendromu, West sendromu, Dravet sendromu, nonprogresif ensefalopatilerde miyoklonik status, Lennox-Gastaut sendromu, Landau-Kleffner sendromu ve yavaş uykuda sürekli diken dalgalı epilepsi (CSWS) olmak üzere 8 sendrom yer almaktadır. Bu bölümde bu sendromlara ilaveten sütçocukluğunun migratuar parsiyel epilepsisi ve bir kısmında tedaviye dirençli nöbetlerle birlikte Lennox-Gastaut sendromuna benzer bir klinikle seyreden miyoklonik-atonik epilepsiden (Dooze sendromu) de bahsedilecektir.

Yenidoğan Döneminin Ağır Epileptik Sendromları (Supresyon-burst paternli)

Bu grupta yaşamın ilk 3 ayı içinde başlayan, fokal ve jeneralize nöbetlerle karakterize, kötü prognozlu 2 sendrom yer almaktadır. EEG’de 2-6 saniye süreli, aralarında dikenlerin de olduğu, yüksek amplitüdümlü yavaş dalgalardan kurulu boşalımını izleyen 3-10 saniye süreli düşük voltajlı baskılanma dönemlerinden oluşan ‘supresyon-burst’ paterni eşlik eder. Olguların çoğunluğu erken dönemde kaybedilmekte olup hayatta kalanlarda tedaviye dirençli sık nöbetler, aksiyel kaslarda hipertoni ve göz kontağı da dahil olmak üzere psikomotor fonksiyonlarda gelişme geriliği görülür.

Erken İnfantil Epileptik Ensefalopati (EİEE; Ohtahara Sendromu)

EİEE yaşla ilişkili epileptik ensefalopatilerin en erken formu olup yaşamın ilk 3 ayı içinde sıklıkla ilk 10 günde başlayan ve günde pek çok kez (10-300 kez) tekrarlayabilen tonik spazmlarla karakterize ağır bir epileptik ensefalopati tablosudur. Bazı bebeklerde fokal motor klonik nöbetler ve hemikonvülsiyonlar da görülebilir. Tipik EEG bulgusu hem uyanıklıkta hem de uykuda ortaya çıkan baskılanma-boşalma (supresyon-burst) paternidir. Etiyoloji heterojen olup olguların çoğunda porensfali, Aicardi sendromu, serebral disgenezi, fokal kortikal displazi, hemimegalensefali, dentato-oliver displazi gibi beynin yapısal ve gelişimsel anomalileri mevcuttur.

Nöbetler tedaviye çok dirençlidir. Bazı olgularda ACTH ve/veya kortikosteroidler kısmen etkilidir. B6 vitamini, valproat ve vigabatrin yararlı olabilir. Bazı olgularda zonisamid de etkili bulunmuştur. Prognoz genellikle kötüdür. Hayatta kalanlarda sıklıkla 3-6. aylar arasında West sendromu ya da iki-üç yaş civarında Lennox-Gastaut sendromu gelişmektedir.

Erken Miyoklonik Ensefalopati (EME)

Erken miyoklonik ensefalopati genellikle yaşamın ilk günlerinde, bazı olgularda ise doğumdan hemen sonraki saatlerde başlayan tedaviye dirençli fokal veya erratik miyokloniler, aksiyel miyokloniler, daha sonra tabloya eklenen fokal nöbetler ve tonik epileptik spazmlarla karakterize bir sendromdur. Erratik miyokloniler yüz ve ekstremitelerde görülür, asenkronudur, vücudun bir bölgesinde başlayıp bir başka bölgeye geçebilir, sık tekrarlar, bazen devamlılık gösterebilir. Basit fokal nöbetler göz deviasyonu, yüzde kızarma ve apne gibi otonomik bulgularla ya da vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilen fokal klonik nöbetlerle karakterizedir. Psikomotor gelişme başlangıçtan itibaren geridir ya da miyokloniler ortaya çıktıktan sonra duraklar ya da geriler. Doğumsal metabolik hastalıklar en sık rastlanan etiyolojik nedendir. Non ketotik hiperglisinemi, metil malonik veya propionik asidemi, molibden kofaktör eksikliği, piridoksin eksikliği, Menkes hastalığı ve Zellweger sendromu bu metabolik hastalıklardan bazılarıdır. EEG'de uykuda ortaya çıkan supresyon-burst paterni mevcut olup tedavi denemeleri pek başarılı olmayan bu tabloda prognoz çok ağırdır.

Süt Çocukluğu Döneminin Epileptik Ensefalopatileri

Migratuar Parsiyel Nöbetler

Sıklıkla yaşamın ilk 3-6 ayında, daha nadir olarak yenidoğan döneminde ortaya çıkan fokal motor nöbetlerle karakterize olan bu tabloda nöbetlerin sıklığı ve süresi giderek artarak bilateral konvülfif özellik kazanır. Apne, kızarma ve siyanoz gibi otonomik bulgular sıklıkla eşlik eder. İktal semiyoloji nöbetin başladığı kortikal bölgeye göre değişmektedir. Mültifokal ya da bihemisferik özellikteki nöbetler EEG'de korteksin değişik bölgelerinde eşzamanlı olarak ortaya çıkan ya da başlangıcı korteksin bir bölgesinden diğerine değişiklik gösteren, fokal deşarjlarla şekillenmektedir. Bazen birkaç ay süresince nöbetler bir hemisferde lokalize olabilir. Nöbetler başlamadan önce çocuğun gelişmesi normal olmakla birlikte psikomotor gelişim giderek bozularak hipotoni gelişir ve göz kontağı azalır. İlk 1yılıda mortalite yüksektir. Kortikal görme bozukluğu, mikrosefali ve beyin atrofsi gelişebilir. Nöbetler tedaviye dirençlidir ve tablo daha sonra gelişen epileptik spazmlarla birlikte West sendromuna dönüşebilir. Radyolojik, biyokimyasal açıdan yapılan araştırmalarda etiyolojik bir neden ortaya konulamamıştır. Ancak moleküler genetik araştırmalarda bazı olgularda SCN1A mutasyonu, 16p11.2 duplikasyonu, KCNT1 mutasyonu, PLCB1 gen delesyonu gösterilmiştir.

West Sendromu (WS)

Bu sendrom klinikte infantil spazmlar ve nöromotor gelişmede duraklama veya gerilemeyle birlikte EEG'de hipsaritmi ile şekillenen bir triad'dan oluşmaktadır. WS'nin başlangıç yaşı 3-12 ay olup en sık 3-8 aylar arasında ortaya çıkar.

Nöbet tipleri: WS'de major nöbet tipi epileptik veya infantil spazmlardır. Bunlar boyun, gövde ve ekstremitelerdeki kasların genellikle bilateral ani, kısa süreli kasılmalarıdır. Sıklıkla üst ekstremitelerde fleksor, bacaklarda ekstensor tarzda kasılmalar izlenir. Tümüyle fleksor ya da ekstensor spazmlarda olabilir. Spazmlara ani çığlık, gülme veya gözlerde yukarı kayma eşlik edebilir. Bazen hafif bir baş hareketi (fleksiyon) şeklinde olup başlangıçta ailenin ve doktorun dikkatinden kaçabilir. Spazmlar başlangıçta izole olmakla birlikte sonrasında peşpeşe gelerek diziler veya kümeler oluştururlar. Bir küme içindeki sayıları 20-40 arasında olabilir ve kümeler uyku öncesi ya da uyanma sonrasında daha sık ortaya çıkar. Eğer spazm şiddetli ise, her spazm sırasında veya hemen sonrasında ağlama da görülebilir. Bu durum kolik ağrısı ile karışabildiğinden bazen tanıda zorluk yaratabilir. Spazmlar sırasında solunum düzensizlikleri, deride kızarıklık veya solukluk gibi vejetatif bulgular da ortaya çıkabilir. Infantil spazmlar bazen unilateral veya asimetrik görülür, bu durumda hastalığın lezyonel olma ihtimali yüksektir. Infantil spazmlar yanında görülen diğer epilepsi nöbetleri tonik, tonik-klonik, atonik nöbetler, miyokloniler, hemikonvülsiyonlar ve parsiyel nöbetlerdir.

Mental gerilik WS'nin 3 ana özelliğinden biridir. Spazmlar başladıktan sonra psikomotor gelişim duraklar ya da geriler. Bu çocuklarda ilgisizlik, sosyal gülümsemenin ve göz kontağının azalması, ses çıkarma ve sese tepkinin kaybolması dikkati çeker.

Etiyolojik faktörler: Etiyoloji heterojen olup en sık yapısal, metabolik ve genetik nedenler ortaya konmuştur. Konjenital santral sinir sistemi malformasyonları veya tuberoz skleroz kompleksi infantil spazmlı olguların % 50'sinden fazlasında görülmektedir. Yüzde 15 olguda ise trisomi 21 ve trisomi 18 gibi kromozom anomalileri izlenmektedir. Özellikle nöbetleri 3 aydan önce başlayan olgularda X-geçişli CDKL5, ARX ve MECP2 gibi monogenik nedenler giderek daha sık saptanmaktadır.

EEG bulguları: WS'de EEG'nin klasik bulgusu olan hipsaritmi yüksek amplitüdü, saniyede 1-7 frekanslı yavaş dalgalar ile amplitüdü, morfolojisi, süresi ve yeri değişkenlik gösteren diken, multipl diken dalgalarından oluşan, düzensiz, kaotik bir görünümdür. Bu aktiviteler çok çeşitli odaklardan kaynaklanmakta, bazen jeneralize simetrik ya da asimetrik olabilmektedirler. Hipsaritmi bazen uyanıklıkta olmayabilir, uykuya dalış ve yüzeysel NREM fazlarında belirginleşir ve derin NREM döneminde kısa süreli paroksizmler halinde devam eder. Spazma eşlik eden EEG bulgusu bilateral, yüksek amplitüdü yavaş dalga kompleksi ya da kısa süreli diken-dalga veya keskin dalga kompleksidir. Yine yaygın düzleşme veya düşük amplitüdü 14-20 Hz'lik ritmik hızlı bir aktivite de görülebilir. Spazmlar arasında EEG'de hipsaritmi sürebilir ya da kaybolabilir.

Tedavi ve prognoz: İnfantil spazmlar antiepileptik ilaçlara genellikle dirençlidir. Steroidler tedavi mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber (ACTH veya prednison) daha iyi sonuçlar vermektedir. Valproat ve benzodiazepinler tedavide yer alan diğer antiepileptik ilaçlardır. Vigabatrin özellikle tuberoz sklerozun yol açtığı infantil spazmlarda ilk ve tek tercih edilecek ilaçtır. Yine topiramet, lamotrijin, zonisamid, sultiam, önerilen diğer antiepileptik ilaçlardır. Felbamat WS tedavisinde umut verici olmakla birlikte fatal hepatotoksisite ve aplastik anemi gibi yan etkileri nedeniyle bu ilacın kullanımı ileri derecede sınırlanmış bulunmaktadır. Bazı olgularda ketojenik diyet ve intravenöz immun globulin tedavisi denenmiştir. Lezyonel ve medikal tedaviye dirençli olgularda fokal kortikal rezeksiyon veya hemisferektomi önerilmektedir.

Prognoz semptomatik grupta ve tedavinin geciktiği olgularda daha belirgin olmak üzere genellikle kötüdür. Spazmlardan önce psikomotor gelişimin normal olmasının iyi prognoz göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Spazmların yerini başka epilepsi nöbetleri almakta ve olguların % 10-50'si Lennox-Gastaut sendromuna dönüşmektedir. Öğrenme güçlüğü ve mental geriliğin yanı sıra psikiyatrik bozukluklar, otizm, hiperkinezi gibi bozukluklarda görülmektedir.

Dravet Sendromu (DS) (Süt Çocukluğunun Ağır Miyoklonik Epilepsisi)

Dravet sendromu (DS), West sendromu ve Lennox-Gastaut sendromu gibi sütcocukluğu ve çocukluk çağının psikomotor gerilik ve tedaviye dirençli epilepsi nöbetlerinin eşlik ettiği epileptik ensefalopatiler grubunda yer almaktadır.

Klinik Özellikler: DS önceden sağlıklı olan bebeklerde yaşamın ilk yılında (ortalama 5. ayda), sıklıkla ateşle tetiklenen unilateral klonik ya da jeneralize klonik veya daha az sıklıkla tonik-klonik nöbetlerle başlar. Bu ateşli nöbetlerin süresi genellikle 15-20 dakikadan daha uzundur ve aynı gün içinde tekrarlama eğilimi göstererek, sıklıkla statusa neden olmaktadır. Olguların dörtte üçünden fazlasında nöbetlerin lateralizasyonu bir nöbetten diğerine hatta aynı nöbet içinde bile değişiklik gösterebilir. Nöbetler 38°C veya daha düşük ateşle tetiklenebilir. Bazı olgularda ilk nöbetler ateşsizdir ancak daha sonra ateşli nöbetler tabloya eklenmektedir. Bazı olgularda enfeksiyon, aşı veya sıcak banyonun nöbetleri tetiklediği bildirilmektedir. Nöbetler başlamadan önceki dönemde nöromotor gelişme normaldir. Genellikle ateşle tetiklenen nöbetlerin varlığı nedeniyle olgular sıklıkla febril konvülsiyon tanısı alır. Ancak 1 ile 4 yaşları arasında tablo progresif bir seyir gösterir; jeneralize tonik-klonik veya klonik, ya da alternan unilateral nöbetlere, aksiyal ve segmental miyokloniler, atipik absans nöbetleri, parsiyel nöbetler ve daha nadir olarak tonik nöbetler eklenir. Başlangıçta nöbetler sık olmasına rağmen nöromotor gelişme normal seyrederek ancak ikinci ve üçüncü yaştan sonra konuşma alanında daha ön planda olmak üzere entellektüel fonksiyonlarda önce duraklama sonra gerileme gözlenir. Ataksik yürüyüşle birlikte giderek serebellar ve piramidal bulgular tabloya eklenir. Dikkat eksikliği, hiperaktivite, davranış bozukluğu ve öğrenme sorunlarına sık rastlanır.

Son yıllarda DS'nin diğer özelliklerini göstermekle birlikte miyoklonilerin daha geri planda olduğu ya da eşlik etmediği olgular da bildirilmiştir. Bazı yazarlarca borderline ya da atipik form olarak tanımlanan bu olguların çoğunda bir çok farklı nöbet tipi bir arada görülmekte bazılarında ise yalnız jeneralize tonik-klonik nöbetler ortaya çıkmaktadır. EEG bulguları farklı olabilmekle birlikte bu olgularda klinik özellikler ve prognoz miyoklonilerin eşlik ettiği olgularla aynı seyretmektedir.

Status epileptikus sıktır. Yaşamın ilkyılında ve sıklıkla ateşin tetiklediği konvülfif tarzda olabileceği gibi atipik absanslara sıklıkla eşlik eden segmental, erratik miyoklonilerle birlikte saatler hatta günler süren nonkonvülfif status epileptikus veya obtündasyon tablosuna yol açabilir. Genellikle dalgalanmalar gösteren değişik derecelerde şuur bulanıklığı ile seyreden bu dönemde olgularda sarsaklık, salya akması, denge kaybı ve bazen hafif tonus artışı dikkati çeker. Bu epizodlar yine fotik stimülasyonla uyarılabilir. EEG'de hemisfer ön bölgelerinde ve vertekste daha yüksek amplitüdü, fokal ve diffüz diken, keskin dalgalarla birlikte disritmik yavaş dalgalar izlenmektedir. Yine miyoklonik veya kompleks parsiyel status epizodlarına da rastlanmaktadır.

EEG Bulguları: EEG ilk yıl genellikle normal olmakla birlikte bazı olgularda spontan ya da fotik stimülasyonla tetiklenen jeneralize diken/mütipl diken yavaş dalga deşarjları gözlenir. İki-üç yaş arası EEG'de epileptik aktiviteler ortaya çıkar. Genellikle spontan olarak görülen ve uykuya dalış ile artan izole ya da kısa süreli diziler halinde gelen, jeneralize, simetrik veya asimetric mütipl diken, mütipl diken-yavaş dalga ve diken yavaş dalga deşarjları belirlemektedir. Jeneralize deşarjlar ile birlikte sıklıkla bilateral sentral bölgelerde ve vertekste senkron veya asenkron, bazen bir hemisfere yayılım gösteren, fokal diken ve diken-dalga aktivitesi de gözlenmektedir. Daha az sıklıkla, oksipital ve temporal bölgelerde de fokal anomaliler izlenmektedir. Uyanıklıkta sentral bölgelerde ve vertekste 5-6 Hz'lik ritmik, monomorfik teta aktivitesi bazı olgularda bildirilmektedir. Miyoklonilerin sık olduğu dönemde EEG'de jeneralize paroksizmler daha fazla görülmektedir. Mütipl-fokal diken veya keskin dalgalar yaşla birlikte daha sık ortaya çıkmaya başlar. Başlangıçta interiktal dönemde temel aktivite normaldir ancak nöbetlerin sıklığı dönemde ve yaşla birlikte (5 yaş sonrası) temel aktivitede yavaşlama gözlenmektedir.

Etiyoloji: DS'de ailede epilepsi veya ateşli nöbet öyküsünün sık olması (% 25-71) bu sendromda daha çok genetik predispozisyonun varlığını düşündürmektedir. Ayrıca jeneralize epilepsi febril nöbet+ sendromlu (GEFS+) ailelerde DS'li olgular tanımlanmış olup DS'nin GEFS+ spektrumunun en ağır tipi olduğu kabul edilmektedir. DS'li olguların % 80'inde GEFS+ ailelerinde olduğu gibi sodyum kanal geni SCN1A'da de novo mutasyon gösterilmiştir. Bazı olgularda ise SCN1B, SCN2A ve GABRG2 mutasyonları bildirilmiştir.

Prognoz: Prognoz yüz güldürücü değildir. Tedavi güçtür ve nöbetler sık tekrarlar. Olguların hemen hemen hepsinde izlem süresince nöbetlerin devam ettiği bildirilmektedir. Fotosensitivite ateş ve ateşsiz enfeksiyonlar nöbetleri tetikleyici faktör

olmaya devam eder. Olguların 1/4'ünde otostimülasyon görülür. Nörolojik bozukluklar ilerleyici değildir ancak nöbetlerin sık olduğu dönemde daha belirginleşebilir. Olguların % 50'sinde ağır olmak üzere tüm olgularda kognitif bozukluklar vardır. Mortalite oranı yüksektir. Miyoklonilerin eşlik etmediği formunda prognozun biraz daha iyi olduğu bildirilmektedir.

Tedavi: Klinik seyirde gözlenen tüm nöbet tipleri tedaviye dirençlidir. Antiepileptik ilaçlar nöbet sıklığını azaltmakla birlikte tam nöbet kontrolünü sağlamada yetersiz kalmaktadır. En yararlı ilaçlar, nöbetlerin sıklığını ve süresini azaltan valproat, fenobarbital ve benzodiazepinlerdir (klonazepam, klobazam). Etosüksimid absans ve miyoklonik nöbetler için uygundur. Topiramatin da DS'de parsiyel ve jeneralize nöbetler üzerine etkili olduğu bildirilmektedir. Yine levetirasetam, zonisamid ve bromidler de DS'de etkili bulunmuştur. Stiripentol'ün klobazam ve valproat ile birlikte kullanılmasının tedavide etkili olduğu gösterilmiştir. Lamotrijin'in DS'de nöbetleri arttırdığı bildirilmiştir. Bazı olgularda, özellikle DS'nun erken evrelerinde ketojenik diyet ve immunoterapiye iyi yanıtlar alınmıştır. Yine uzun süreli jeneralize ya da unilateral nöbetleri tetikleyen ateş ve enfeksiyon hastalıklarının erken tedavisi önem kazanmaktadır.

Nonprogresif Ensefalopatilerde Miyoklonik Epilepsi

Erratik ve jeneralize miyoklonilere eşlik eden hipotoni, uykululuk hali ve EEG'de ritmik jeneralize diken aktivitesinin de yer aldığı yavaş dalgalarla şekillenen miyoklonik status tablosudur. Miyokloniler istemli hareketle artış gösterir. Jeneralize tonik klonik, unilateral klonik ve parsiyel motor nöbetler daha az sıklıkta görülmektedir. Olguların yaklaşık yarısında Angelman sendromu, bir kısmında ise 4 p-kromozom delesyonu mevcuttur. Uzun süreli bu miyoklonik status dönemlerinde hastanın motor tablosunda da gerileme gözleendiği için progresif ensefalopatilerle ayırıcı tanısı önemlidir. Valproat, lamotrijin ve pirasetam etkili olmakla birlikte bir çok hastada nöbetler tedaviye dirençlidir.

Miyoklonik- Atonik Epilepsi (MAE) Miyoklonik-Astatik Epilepsi veya Doose Sendromu)

İlk kez Doose tarafından tanımlanan bu sendrom 9 yaş öncesi başlayan epilepsilerin % 1-2'sini oluşturmaktadır. Erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır.

Klinik ve nöbet tipleri: MAE, 2-5 yaş arasında ve normal psikomotor gelişimi olan çocuklarda, sık tekrarlayan, şiddetli aksiyal miyokloniler veya iskelet kaslarında ani çözümler (astatik, atonik nöbetler) ya da her ikisinin birlikteliği (miyoklonik-atonik nöbet) ile şekillenen nöbetlerle başlar. Miyoklonik ya da miyoklonik atonik nöbetler olguların tümünde görülmekte ve en belirgin nöbet tipini oluşturmaktadır. Miyoklonik nöbetler kısa süreli, izole ya da seriler halinde gelen, üst ekstremitelerde belirgin, ani jerklerle karakterize olup bazen yalnız göz kapakları ve/veya yüz kaslarına sınırlı kalmaktadır. Miyokloniler gün içinde pek çok kez tekrarlamakla birlikte daha sık uyandıktan hemen sonra ortaya çıkmaktadır. Atakların şiddeti değişkendir. Sıklıkla

çocuğu yere düşürüp yaralanmasına neden olacak kadar şiddetli olmakla birlikte hafif formlarında baş düşmesi ve dizlerde çözümlü şeklinde ortaya çıkmaktadır. İkinci sıklıkta görülen jeneralize tonik-klonik nöbetler önceleri gündüz görülmekle birlikte daha sonraları gece uykusunda ortaya çıkarlar. Sıklıkla kas tonusu değişikliği ve yüzde miyoklonilerin de eşlik ettiği atipik absans nöbetleri olguların % 62-89'unda görülmektedir. Yine yüz ve ekstremitelerde düzensiz, aritmik, mültifokal kas çekilmelerinin de eşlik ettiği stupor veya apati tablosuyla şekillenen non-konvülfif status tablosu sık olarak ortaya çıkmaktadır. Yine baş düşmeleri ve astatik ya da atonik nöbetler seriler halinde gelebilir. Bu tablo saatler hatta günler boyu sürebilir. Daha çok uykudan uyandıktan sonra ortaya çıkar. Aksiyal tonik nöbetler sıklıkla prognozun iyi olmadığı olgularda ortaya çıkmaktadır.

Genetik predispozisyon önemlidir, olguların % 30'undan fazlasında ailede epilepsi öyküsü bildirilmektedir. Bu tablonun GEFS+ ailelerinde de görülmesi MAE'nin genetik yapısını desteklemektedir.

EEG bulguları: Nöbetlerin yeni başladığı dönemde temel aktivite normal olabilir ya da sentro-parietal bölgelerde belirgin olmak üzere yaygın, 4-7 Hz, monomorfik teta aktivitesi görülebilir. İnteriktal dönemde uyku ile artış gösteren, jeneralize, bazen asimetrik, 2-3 Hz, diken-dalga, mültipl diken-dalga deşarjları görülür. Miyoklonik nöbetler elektrografik olarak izole ya da ritmik olarak tekrarlayan, 2-6 saniye süreli, 2-4 Hz, jeneralize diken-dalga veya mültipl diken-dalga deşarjlarıyla karakterizedir. Bazı olgularda fotoparoksizmal yanıt görülebilir. Non-konvülfif status tablosu sırasında EEG'de hipsaritmeye benzer oldukça düzensiz bir temel aktivite zemininde birbirinden bağımsız diken-dalga aktivitesi gözlenmektedir.

Prognoz: Klinik spektrumu oldukça geniş olan MAE'nin tedaviye iyi yanıt veren formları olduğu gibi, tedaviye dirençli ve zaman içinde kognitif işlevlerde bozulmaya yol açabilen ağır formları da görülmektedir. Nöbetlerin bir yaşından önce başlaması, erken dönemde asimetrik jeneralize tonik-klonik nöbetlerin görülmesi, sık tekrarlayan non-konvülsif status tablosu ve nörolojik defisit varlığında prognozun kötü olduğu, ön planda miyoklonilerin ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerin görüldüğü olgularda prognozun daha iyi olduğu bildirilmektedir. Yine nöbetler başlamadan önce psikomotor gelişimin normal olması prognozu olumlu etkilemektedir. Bazı olgular remisyona girerken bazıları Lennox-Gastaut sendromu ile kesişme gösterir. MAE'li çocuklarda hiperaktivite, dikkat eksikliği ve emosyonel labilite gibi çeşitli davranış bozuklukları da tabloya eşlik etmektedir.

Tedavi: Geniş etki spektrumu nedeniyle valproat tedavide ilk seçilecek ilaçtır. Tam nöbet kontrolünün sağlanamadığı olgularda valproat ve lamotrijin kombinasyonu denenmelidir. Miyokloniler ve absans nöbetleri ön planda ise etosüksimid etkin olabilmektedir. Yine valproat ile birlikte küçük dozlarda benzodiazepin de bazı olgularda etkili olmaktadır. Topiramat, zonisamid ve felbamat ve ketojenik diyet MAE'de dirençli nöbetlerin tedavisinde kullanılmaktadır.

Tablo 1 : Epileptik Ensefalopatilerin Klinik, EEG, Prognoz ve Tedavi Özellikleri

| Epileptik Sendrom | Başlangıç Yaşı | Nöbet Tipi | EEG | Etiyoloji | Prognoz | Tedavi |
|---------------------------------------|-----------------------|--|---|--|---|---|
| Erken infantil Epileptik Ensefalopati | Yaşamın ilk 2 haftası | Tonik nöbetler | Supresyon-burst paterni (uyanıklık ve uyku) | Serebral yapısal anomaliler genetik | 2 yaş öncesi % 25'i kaybedilir West send geçiş Ağır dizabillite | Steroid Fenobarbital Benzodiazepinler B6 vitamini Vigabatrin |
| Erken Miyoklonik Ensefalopati | Yaşamın ilk haftaları | Miyoklonik nöbetler (erratik,fragmenter, jeneralize) Fokal nöbetler | Supresyon-burst paterni (uyku) | Metabolik, genetik etiyolojiler (nonketotik hiperglisinemi, piridoksin eksikliği, miltibden kotaktör eksikliği, organik asidüri, amino asidopatiler) | İlk 1 yılda % 50'si kaybedilir Ağır dizabillite | Steroid Fenobarbital Benzodiazepinler |
| Migratuar Parsiyel Nöbetler | 3 ay | Fokal motor nöbetler (otonomik özellikli) | Mülitfokal deşarjlar (temporal ve Rolandik bölgelerde belirgin) | Sıklıkla bilinmiyor SCN1A, PLCB1, KCNT1 mutasyonları | 1 yaş öncesi yüksek mortalite veya ağır dizabillite (kortikal vizüel bozukluk, mikrosefali) | Levetirasetam Klonazepam+Stiripentol |
| West Sendromu | 3-8 ay | Epileptik spazmlar Fokal nöbetler | Hipsaritmi (yüksek amplitüdü, düzensiz, yaş dağalar, mülitfokal epileptik aktivitelere) | Heterojen (konjenital kortikal malformasyonlar, tuberözskleroz, trisomi 21, trisomi 18, CDKL5, ARX, MECP2) | Etiyolojiye bağlı, diğer nöbet tipleri gelişebilir, Lennox-Gastaut send geçiş | ACTH/Steroid Vigabatrin,Topiramet Valproat, Zonizamid Benzodiazepinler Lamotrigin Felbamat Ketojenik diyet Cerrahi |

Tablo 1'in devamı : Epileptik Ensefalopatilerin Klinik, EEG, Prognoz ve Tedavi Özellikleri

| Epileptik Sendrom | Başlangıç Yaşı | Nöbet Tipi | EEG | Etyoloji | Prognoz | Tedavi |
|-----------------------------|----------------|---|---|----------------------------------|---|---|
| Dravet Sendromu | 6 ay | Febril status epileptikus Alternan hemikonvülsiyonlar Absans ve miyoklonik nöbetler | Jeneralize, multifokal ya da fokal deşarjlar Fotoparoksizmal yanıt | % 80'inde SCN1A mutasyonu | Çocukluk çağında mortalite % 10 Mental retardasyon | Klobazam+Valproat+Stripentol Topiramet Benzodiazepinler Levetirasetam Etosüksimid Zonisamid |
| Lennox-Gastaut Sendromu | 1-8 yaş | Mütipl (tonik, atonik, absans, miyoklonik, fokal nöbetler | Sık yavaş diken dalga (1,5-2,5 Hz) ya da mültifokal veya jeneralize mütipl diken/diken yavaş dalga deşarjları | Heterojen | Mental retardasyon | Valproat, Benzodiazepinler, Lamotrijin, Topiramet, Zonisamid Fenitoin, Karbamazepin Felbamet, Rufinamid Ketojenik diyet Cerrahi |
| Miyoklonik- Atonik Epilepsi | 7 ay-6 yaş | Mütipl (atonik, absans, miyoklonik), ender tonik nöbetler | Jeneralize diken /mütipl diken yavaş dalga deşarjları | Belirgin bir etyolojik neden yok | Olguların % 50'sinde normal kognitif işlevler | Valproat, Lamotrijin Benzodiazepinler, Topiramet, Zonisamid Ketojenik diyet |

Kaynaklar

- Diego A. Morita, Tracy A. Glauser. Lennox-Gastaut Syndrome. In:John M. Pellock, Blaise F.D. Bourgeois, W.Edwin Dodson. Eds. *Pediatric Epilepsy, Diagnosis and therapy*. Third edition, Demos Medical Publishing, New York, 2008, p. 307-322
- Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796–803.
- Panayiotopoulos CP. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood. In: Panayiotopoulos CP.ed. *A clinical guide to Epileptic syndromes and their treatment*. Second edition, Springer Healthcare Ltd, 2010. p.275-326.
- Rima Nabbout and Olivier Dulac. Epileptic Encephalopathies: A Brief Overview. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2003; 20(6):393–397.

REFLEKS EPİLEPSİLER

Hava Özlem Dede, Nerses Bebek

Refleks epilepsi, belirli bir duysal dış uyarana bağlı olarak, daima veya zaman zaman gelişen epilepsi nöbetleri ile seyreden epilepsi sendromlarını tanımlamaktadır. İlk kez 1989 ILAE sınıflamasında, özel uyaranlarla ortaya çıkan epilepsi şeklinde tanımlanmıştır. 2001 yılındaki sınıflamada daha geniş olarak yer bulmuş, refleks nöbet ve epilepsi tanımlaması aşağıdaki gibi yapılmıştır.

Refleks nöbet: Özgül bir uyaran veya hastanın aktivitesi ile uyarıldığı objektif ve tutarlı biçimde kanıtlanmış nöbetlerdir. Afferent uyaranlar elementer yani biçimlenmemiş (ışık çakmaları, irkilme, tek perdeden bir ses) veya biçimlenmiş olabilir. Aktivite elementer olabilir, motor (bir hareket) veya bilişsel işlev (satranç oynamak, okumak) veya bunların karışımı (yüksek sesle okumak) olabilir.

Refleks epilepsi sendromu: Duysal uyaranla ortaya çıkan tüm epilepsi nöbetleridir. Fokal ve jeneralize olabilir. Spontan nöbetler de eşlik edebilir. Alkol bırakılması veya ateş gibi özel durumlarda ortaya çıkmış olan nöbetler gibi, izole bir refleks nöbetin varlığı her zaman kişinin epilepsi tanısı almasını gerektirmez.

2010 ILAE sınıflamasında refleks epilepsiler “yaş ile daha az ilişkili elektroklinik sendromlar ve diğer epilepsiler” grubu içinde ele alınmış olmakla birlikte net olarak tanımlanmamış, epilepsi sendromları belirtilmemiştir.

Yıllar içinde tanımlanan refleks epilepsi nöbetleri ve sendromları yaygın kabul görmüştür. Başlıca refleks uyaranlar Tablo 1’de yer almaktadır. En sık görülenler % 75-80 oranıyla ışığa duyarlı (fotosensitif) grupta yer almaktadır.

Uyaranların bir kısmı ışık, hareket, dokunma, ses gibi daha basit, elementer uyaranlar olarak nöbete yol açmaktadır. Bu gibi durumlarda basit refleks epilepsi kavramı kullanılmaktadır. Basit görsel veya duysal uyaranlardan çok yüksek kortikal fonksiyonların uyarılması ile ortaya çıkan nöbetler kompleks refleks epilepsilerde görülmektedir. Uyaran ile nöbetin ortaya çıkışı veya uyandırılmış anormal paroksizmal EEG aktivitesi arasındaki latans tipik olarak basit refleks epilepsilerden daha uzundur. Epidemiyolojik olarak kompleks olanlar daha nadir olarak bildirilmekle birlikte, ülkemizde sıcak su epilepsisi diğer ülkelere göre daha sık görülmektedir.

| Tablo 1: Refleks nöbetleri tetikleyen başlıca uyarılar (ILAE 2001) |
|--|
| 1. Görsel uyarılar |
| a. Yanıp sönen ışıklar- Mümkünse renk belirtilmelidir. |
| b. Paternler |
| c. Diğer görsel uyarılar |
| 2. Düşünme |
| 3. Müzik |
| 4. Yeme |
| 5. Praksis |
| 6. Somatosensoryel |
| 7. Proprioseptif |
| 8. Okuma |
| 9. Sıcak su |
| 10. Startle |

Refleks epilepsilerde önemli bir özellik “Self-indüksiyon” özelliğidir. Epilepsisi olan hastaların kendi istekleriyle özel uyarıları kullanarak nöbetin tetiklemesi olarak tanımlanır. Fotosensitif epilepsilerde ışık kaynağı önünde el sallama, güneşe dönme, göz kapağını titretme gibi yöntemler uygulandığı yıllardır gözlenmektedir. Sıcak su epilepsisinde daha karmaşık, sıcak su ile birlikte fiziksel ve psikolojik hazırlanma, odaklanma gibi özelliklerin de eşlik ettiği bilinmektedir. Nöbetten zevk alma, rahatlama hissi bu duruma eşlik edebilir.

I- Fotosensitif Epilepsiler: Klinik olarak ışık uyarılarıyla tetiklenen nöbetler refleks fotosensitif nöbetler olarak değerlendirilir. Epilepsili hastaların yaklaşık % 5’inde EEG’de ışık duyarlılığı görülür. Bu oran idiyopatik jeneralize epilepsilerde (İJE) % 21’e kadar yükselir (3). Işık duyarlılığı İJE sendromları içinde özellikle juvenil miyoklonik epilepsi ve sabah uyanırken olan jeneralize tonik-klonik nöbetlerde, çocukluk çağı absans epilepsisi ve diğer İJE sendromlarına göre daha sık görülür. Fotosensitivitenin yaş ve cinsiyete bağlı penetrans gösteren, otozomal dominant bir kalıtım paterni olduğu düşünülmektedir.

Aralıklı ışık uyarısına karşı oluşan yanıtı göre ışığa duyarlılık 3 alt grupta incelenebilir:

1. Sadece ışık uyarılarıyla nöbet geçirenler (saf refleks (fotosensitif) epilepsi)
2. Işık uyarılarıyla ya da uyarı olmadan nöbet geçirenler

3. EEG'de ışığa duyarlılığı saptanan epilepsili veya asemptomatik kişiler. Klinik duyarlılık tanımlayan hastaların bir kısmında laboratuvar ortamında ışık duyarlılığı gösterilemeyebileceği gibi tersi de geçerli olabilir. Bu amaçla cihazın teknik özellikleri ve uygulama yöntemine özen gösterilmelidir.

İşığa duyarlı refleks epilepsili olgularda çeşitli ışık kaynakları rol oynayabilir. En sık bildirilen ışık kaynağı televizyon (TV) dur. TV ile birlikte veya ayrı olarak bilgisayar ekranı, video oyunları da uyaran olarak rol oynamaktadır. Burada parlaklık, renkler (özellikle değişen mavi-kırmızı), değişim hızı, o sıradaki dikkat, ilgilenilen oyun gibi özellikler de önem taşımaktadır. Güneş ışığının doğrudan veya ağaçlı bir yolda aralıklı yansımaları, lamba ışığı, eğlence yerlerinde yanıp sönen, renkli ve parlak ışıklar, paternler, fotosensitif olgularda diğer uyaranlardır.

Fotosensitif epilepsilerde tedavi: Genellikle ilişkili epilepsi sendromları ve eşlik eden ışık duyarlılığı valproat ile tedavi edilmektedir. İlaç fotosensitiviteyi baskılayabileceği için elektrofizyolojik incelemelerin tedavi öncesinde yapılması önerilmektedir.

Farmakolojik olmayan önlemler aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1- Aralıklı ve aniden azalıp çoğalan alışveriş merkezi, eğlence yeri ışıkları, parlayan TV programları, video oyunları, çizgili elbiseler, paternler, su yüzeyinden yansıyan güneş ışıkları, güneş ışığının dalgalanmalarından uzak durulması,

2- Küçük TV 12 inç yerine 100Hz, LCD veya TFT ekran ve uzaktan kumanda kullanmak,

3- Kontrol edilmiş TV'yi tekrar ayarlamaya çalışmamak veya videoyu görüntülü hızlı ileri ve geri sarmamak,

4- TV'yi yakından seyretmemek, ekranın genişliğinin 3 katından daha fazla bir mesafeden seyretmek, uzaktan kumanda kullanmak,

5- Güneşe çıkarken şapka ve güneş gözlüğü takmak, polarize lensler ve koyu renkli camlar (koyu mavi, koyu yeşil renkli). Güneş gözlüğünün rengi kişiden kişiye değişebilmekle birlikte hastaların % 57'si renkli camdan yararlandığını belirtmektedir.

6- Stres, aşırı yorgunluk ve uykusuzluktan uzak durmak,

7- Tek göz kapatması ile retinadaki algılanan alan miktarı azaltılabilir, oksipital bölgede senkronizasyonu önlediği için nöbeti önleyebilir.

II- 'Startle' (irkilme) Epilepsisi: 'Startle' epilepsisi (SE) ani, beklenmedik ses veya somatosensoriyel uyarı ile tetiklenen nöbetlerle şekillenir. Nöbetler genellikle jeneralize toniktir, fakat fokal olabilir ve genellikle semptomatik nedenlidir. 'Startle' nöbetlerinin patofizyolojisinin epileptojenik bir fokusun proprioseptif uyaran ile aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. SE'li hastalarda normal nöropsikiyatrik muayene bulguları nadirdir, genellikle motor ve entellektüel kayıplar, spontan nöbetler, hatta Lennox-Gastaut sendromu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

'Startle' epilepsisi hiperekpleksiyadan veya 'startle' hastalığından ayrılmalıdır. Bu durumlarda ani ve yoğun irkilme yanıtları sıklıkla ani düşmeye bağlı fiziksel travmayla birlikte. Vücudun bir yerine ani çarpma, dokunma ve ani sesin uyarıcı olarak rol oynadığı saptanmıştır. Hiperekpleksiyada 'startle' yanıtı, 'startle' nöbetlerine yol açan aynı uyarıcılarla tetiklenir. Fakat jeneralize veya lateralize tonik faz yoktur ve hastanın şuuru açıktır. EEG'de fokal veya jeneralize nöbet aktivitesi yoktur, yalnızca hareket artefaktı görülür.

Antiepileptik ilaçlara direnç 'startle' epilepsisi tedavisini güçleştirir. Buna rağmen benzodiazepinler ve klonazepam uygulamasının bazı hastalarda etkinlik gösterebildiği bildirilmiştir. Yeni antiepileptik ilaçlarla hastaların nöbetlerinin azalabildiğini gösteren yayınlar gözlenmektedir. Cerrahi tedavi, vagus sinir uyarımı gibi yöntemlerin başarılı olabileceği bildirilmektedir.

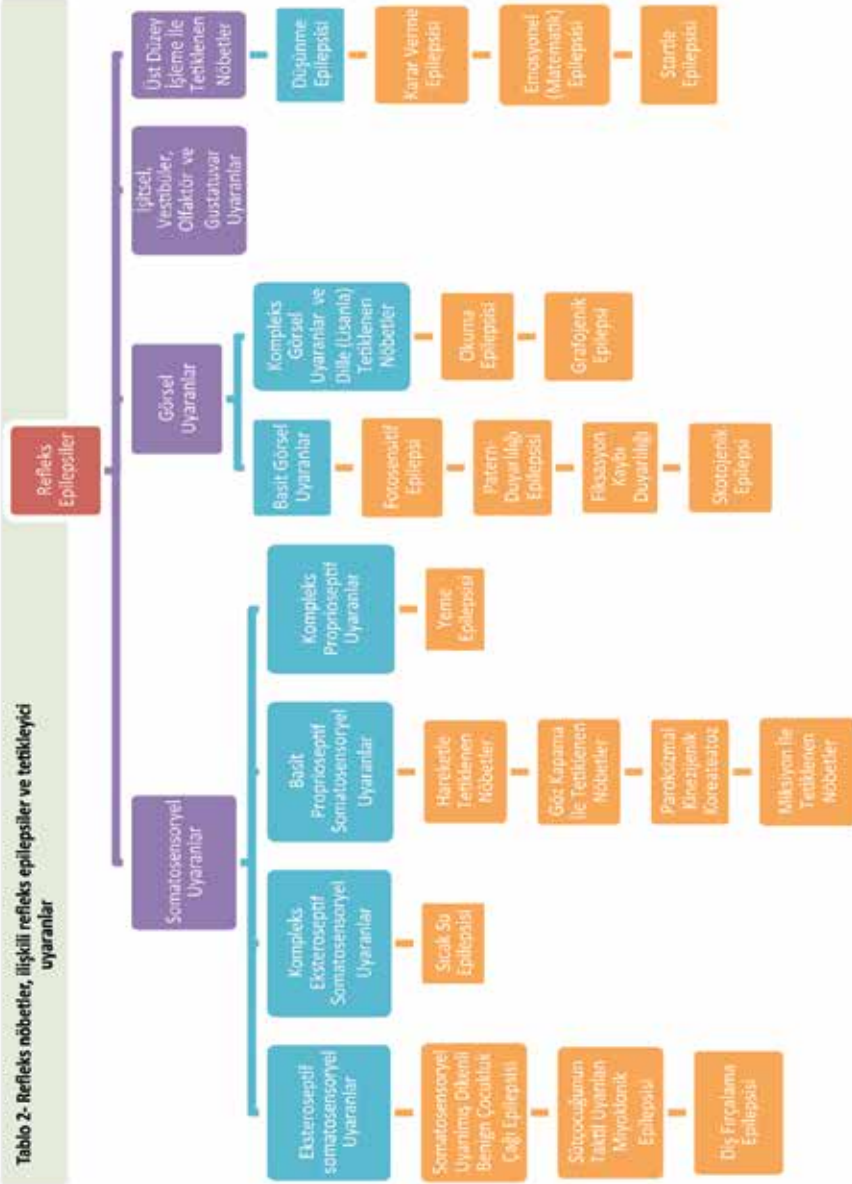
III- Sıcak Su Epilepsisi: Sıcak su epilepsisi, özgün bir dış uyarıcı olan "sıcak su ile yıkanma" sırasında ortaya çıkan bilinç kaybının eşlik ettiği parsiyel nöbetlerle şekillenen refleks epilepsisi türüdür. En sık erkek çocuklarda rastlanır, iyi seyirlidir, aylar ya da yıllar içinde remisyon beklenebilir. Yoğun haz duyma ve bilinç kaybı oluşuncaya kadar kompulsif bir şekilde su dökünmeyi sürdürme bazı olgular için en dikkat çekici özelliklerden biridir. Nörolojik muayene genellikle normaldir ve yapısal lezyon tipik olarak bulunmamaktadır. Yıkanma tarzının bir uyarıcı faktör olması yanı sıra, genetik faktörlerin de rol oynuyor olması muhtemeldir. Refleks olmayan epilepsisi gelişim oranı % 25 olduğu bildirilmiştir. Sıcak su yerine ılık su, su dökünme yerine duşlukla yıkanma nöbet kontrolünde önerilen özelliklerdir. Ancak tedavi gerektiren dirençli olgularda karbamazepin ve diğer antiepileptik ilaçların kullanımının yararı vurgulanmıştır. Banyo öncesi diazepam uygulaması önerilebilen bir diğer tedavi yöntemidir.

IV- Okuma Epilepsisi: Okuma epilepsisi, idiyoPATİK (primer) ve daha az oranda kriptojenik/semptomatik epilepsisi olarak alt gruplara ayrılır. Primer okuma epilepsisinde spontan nöbetler olmaksızın sadece okuma ile ortaya çıkan nöbetler görülür. Nöbetlerin sessiz veya yüksek sesle okuma ile ortaya çıkmasının dışında 1/4'inde heyecanlı veya tartışmalı bir konuşma sırasında da nöbet görülebilir. Klinik nöbet olarak en sık oral, perioral ve çiğneme kaslarında kısa süreli miyoklonik atımlar gözlenir. Primer okuma epilepsisi uzun süreçte iyi prognoza sahip bir refleks epilepsidir.

Sekonder okuma epilepsisi olanlarda ise spontan nöbetler ile birlikte okuma ve ışık uyarıcı ile indüklenen nöbetler görülür. Oral miyoklonik atımlar yoktur ve interiktal EEG anormaldir. Görüntülemelerde lezyon görülebilir. Tedavide klonazepam 0.5-1 mg/gün yüksek oranda etkilidir. Yüksek sesle okuma ve konuşma alışkanlığını bırakmış ve hiç jeneralize nöbet geçirmemiş bir kişi için ilaç tedavisine mutlak gerek olmayabilir.

V- Yemek Yeme Epilepsisi: Yemek yeme epilepsisi olan hastalarda spontan nöbetler de görülür. Açlık veya yemeği düşünmek nöbeti tetiklemez. Bazı hastalarda yemeğin görüntüsü ve kokusu nöbeti tetiklerken, bazılarında yemeği yer yemez nöbet

Tablo 2- Refleks nöbetler, ilişkili refleks epilepsiler ve tetikleyici uyaranlar



olmaktadır. Yemek yeme epilepsisi, lokalizasyona bağlı semptomatik epilepsilerdendir. Tedavide, hastaların çoğunun spontan nöbetlerinin olması sebebiyle antiepileptik ilaç tedavisi verilir. Dirençli olgular için cerrahi düşünülmelidir.

VI- Müzikojenik Epilepsi: Müzik ile tetiklenen nöbetlerdir. Özgeçmiş öyküsü birçoğunda normaldir. Beraberinde spontan nöbetler olabilir. Uyarıcı çok spesifik bir parça ile sınırlı olabilir. Çok çeşitli müzik çeşidinde uyarıcı bildirilmiştir. Jaz, klasik müzik, folk parçaları vb. Klinik nöbetin oluşması için müziğin dakikalar önce başlaması ve sürmesi gereklidir. Nöbetler genellikle kompleks parsiyel başlayıp sekonder jeneralize olmaktadır. Bu müzik parçası çalındığında hasta uykuda veya bir şeyler düşünüyor olsa bile nöbet geçirebilir. Etiyolojisi ve patofizyolojisi bilinmemektedir. Sağ hemisferin müzik işleme için önemli olduğu ve sadece işin içinde müzik olmadığı emosyonel döngülerin de bu işleyişte yer aldığı varsayılmaktadır. Tedavi olarak uyarıcıdan uzak durmak, mümkünse o ortamı terk etmek gerekir. Müzik epilepsisinde dakikaları bulan bir latans dönemi olduğu için hasta ortamı terk etmeye fırsat bulabilir. Davranış terapisi önerilebilir. Hastanın beraberinde spontan nöbeti varsa veya uyarıcıdan uzak durmak sorun oluyorsa, antiepileptik ilaçlar kullanılabilir.

VII- Düşünme ve Mekansal İşlevlerle ("Spatial Task") Ortaya Çıkan Nöbetler: Uyarıcılar; matematik, yazı yazma, resim yapmak, karar vermek, kağıt oyunu oynamak, satranç vb oyunları oynamak ve düşündürür.

Tablo 2'de refleks nöbetler, ilişkili refleks epilepsiler ve tetikleyici uyarıcılar özetlenmiştir.

Kaynaklar

- Bancaud J, Talairach J, Lamarche M, Bonis A, Trottier S. Neurophysiopathological hypothesis on startle epilepsy in man. *Rev Neurol (Paris)*, 1975; 131: 559-571.
- Baysal L, Bebek N, Baykan B. Fotosensitivite ve Refleks Epilepsiler. *Epilepsi*, 2014; Ek. 1: 23 -31.
- Bebek N, Gürses C. Refleks epilepsiler. Eds: Bora İ, Yeni N, Gürses C. Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 333-50.
- Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 2001; 42: 796-803.
- Kasteleijn-Nolst Trenite DGA. Photosensitivity in epilepsy: Electrophysiological and clinical correlates. *Acta Neurol Scand*, 1989; 125: 3-149.
- Panayiotopoulos C.P. The epilepsies. Seizures, Syndromes and Management. Reflex seizures and reflex epilepsies. 1st ed. Oxfordshire: Bladon Medical Publishing; 2005; 449-96.
- Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1989; 30: 389-99.

PROGRESİF MİYOKLONİK EPİLEPSİLERE YAKLAŞIM

Mine Sezgin, Betül Baykan

Progresif miyoklonik epilepsiler (PME) nadir görülen, dirençli miyoklonik nöbetler ve çoğu zaman tedaviye iyi yanıt veren jeneralize tonik klonik ve diğer nöbetlerle karakterize, sıklıkla serebellar bulgular ile demansın eşlik ettiği progresif nörolojik kötüleşme ile seyreden heterojen genetik kökenli nörodejeneratif bir hastalık grubudur. Miyokloniler sıklıkla postür, hareket veya ışık, ses gibi bir dış uyaranla tetiklenir. Özellikle yüz ve distal ekstremitelerde kaslarında belirgin olan miyokloniler hastanın yaşam kalitesini bozarak günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı olmalarına yol açabilir, yaşam süresi oldukça kısalmıştır.

Görece sık görülen PME nedenleri Unverricht-Lundborg hastalığı, Lafora hastalığı, mitokondriyal ensefalopati ve çatlak kırmızı lifler “ragged red fibers” (MERRF), nöronal seroid lipofuksinozlar, sialidozlar olup, PME spektrumu içinde yer alan diğer nadir nedenler dentato-rubral-pallido-lusian atrofi (DRPL), aksiyon miyoklonus renal yetmezlik sendromu, PRICKLE1 geni ile ilişkili PME, Huntington hastalığı, Kuzey denizi PME, Tay-Sachs hastalığı (GM2 gangliosidoz) ve Gaucher hastalığı olarak sayılabilir.

Tablo-1 de ilk 5 hastalık daha ayrıntılı olarak incelenmiştir. Tüm bu hastalıkların klinik görünüşleri kendi içinde heterojen özellik gösterebilir. Nöronal seroid lipofuksinozis (NSL) 14 alt gruba sahiptir, çoğu formuna görme kaybı eşlik eder. Büyük kısmı otozomal resesif geçiş göstermekle birlikte geç başlangıçlı formları (NSL tip 4 ve tip 13) otozomal dominant geçişli olabilir. Bilinen NSL mutasyonları; PPT1(NSL tip 1), TPP1 (NSL tip 2), CLN3 (NSL tip 3) DNAJC5 (NSL tip 4), CLN5, CLN6, MFSD8 (NSL tip 7), CTSD (NSL tip 10), ATP13A2 (NSL tip 12), CTSF (NSL tip 13-Kufs hastalığı), KCTD7 (NSL tip 14)'dir. Aksiyon miyoklonus renal yetmezlik sendromu SCARB2 gen mutasyonunun neden olduğu otozomal resesif geçişli bir hastalık grubunu oluşturur. Geç başlangıçlı formu 50-60 yaşlarında başlayabilir ve renal yetmezlik eşlik etmeyebilir. PRICKLE1 gen mutasyonu ilişkili PME'de genel olarak kognisyon normaldir, eşlik eden jeneralize tonik klonik nöbetler sıklıkla uyku ile ilişkilidir. Kuzey denizi PME miyokloni ve ataksiye eşlik eden absans, düşme atakları ve jeneralize tonik klonik nöbetlerle karakterize, iskelet anomalilerinin (özellikle pes cavus ve sindaktili) eşlik ettiği GOSR2 gen mutasyonunun neden olduğu bir hastalık grubudur. Serum kreatinin kinaz seviyesi yüksek olabilir, kas biyopsisi normaldir. Sialidoz tip 1 otozomal resesif geçişlidir, NEU1 geni tarafından

Tablo- 1; Sık görülen PME nedenlerinin klinik ve laboratuvar özellikleri

| Hastalık | Başlangıç | Kalıtım | Klinik bulgular | EEG-MR | Laboratuvar | Genetik tanı | Tedavi |
|-------------------------------|-----------|---------------|---|---|--|---|--|
| Unverricht-Lundborg Hastalığı | 6-18 yaş | OR | En sık Görece iyi seyir Uyarana duyarlı miyokloniler JTK ataksi, tremor,dizartri Yavaş entellektüel bozulma Nadir psikotik belirtiler | Hafif düzeyde yavaş zemin aktivitesi 2-6 Hz jeneralize, önlerde belirgin yüksek voltajlı diken dalga paroksizmleri Normal/nadir serebellar atrofi | Yok | CSTB gen mutasyonu (genelde dodekamer tekrar veya nokta mutasyonları) sistatin B (sistatin proteaz inhibitörü) fonksiyon kaybı | VPA LEV ZNS |
| Lafora Hastalığı | 12-17 | OR | Baş ağrısı Miyokloni Görsel halüsinasyon-geçici körlük/ okspital nöbet JTK Demans Kötü seyir | EEG'de yavaşlamış zemin aktivitesine eklenen yüksek amplitüdüli diken-dalga, çoklu diken-dalga Fotosensivite | Deri, karaciğer, kas, retina ve medulla spinalis biyopsisinde Lafora cisimleri | EPM2A (laforin-glikojen fosfataz) ve EPM2B (NHLRC1 –malin-ubiquitinE3 ligaz) gen mutasyonları | VPA LEV TPM ZNS |
| MERRF | Değişken | Mitokondriyal | Miyoklonik JTK Ataksi Eşlik edebilen miyopati, nöropati, işitme kaybı, demans, kısa boy, optik atrofi, oftalmoparezi | Yavaş zemin aktivitesi 2-5 Hz, jeneralize senkron , diken dalga, çoklu diken dalga veya keskin dalga | Kas biyopsisinde mitokondride Çatlak kırmızı lifler | Mit DNA tRNAlys geninde 8344(A-G) mutasyonu | Koenzim Q L- Karnitin VPA- dikkatli kullanımı! |

Tablo- 1'in devamı; Sık görülen PME nedenlerinin klinik ve laboratuvar özellikleri

| Hastalık | Başlangıç | Kalıtım | Klinik bulgular | EEG-MR | Laboratuvar | Genetik tanı | Tedavi |
|---|---|-----------------------|---|---|---|--|-------------|
| NSL | 2.5-4 (geç infantil) 4-10 (juvenil varyant) 11-50 (erişkin) | OR OD (geç başlangıç) | Miyoklonik, JTK, atipik absans nöbetleri Demans Görme bozukluğu Spastisite Ataksi Psikiyatrik problemler Ekstrapiramidal bulgular (erişkin tip) | Zemin aktivitesinde yavaşlama, jeneralize diken-dalga Serebral ve serebellar atrofi, Serebellar kortekste incelleme | Konjunktival veya kas biyopsisinde elektron mikroskopide atipik intraselüler inklüzyonlar | PPT1 gen mutasyonu CLN3 gen | Semptomatik |
| Dentorubral Pallidolusiyen atrofi (DRPLA) | Her yaş | OD | Serebellar ataksi, Koreatez, Miyokloni Demans Psikiyatrik semptomlar | Pontin tegmentumda incelleme | Yok | 12. kromozomda DRPLA geni, CAG tekrar ekspansiyonu | Semptomatik |

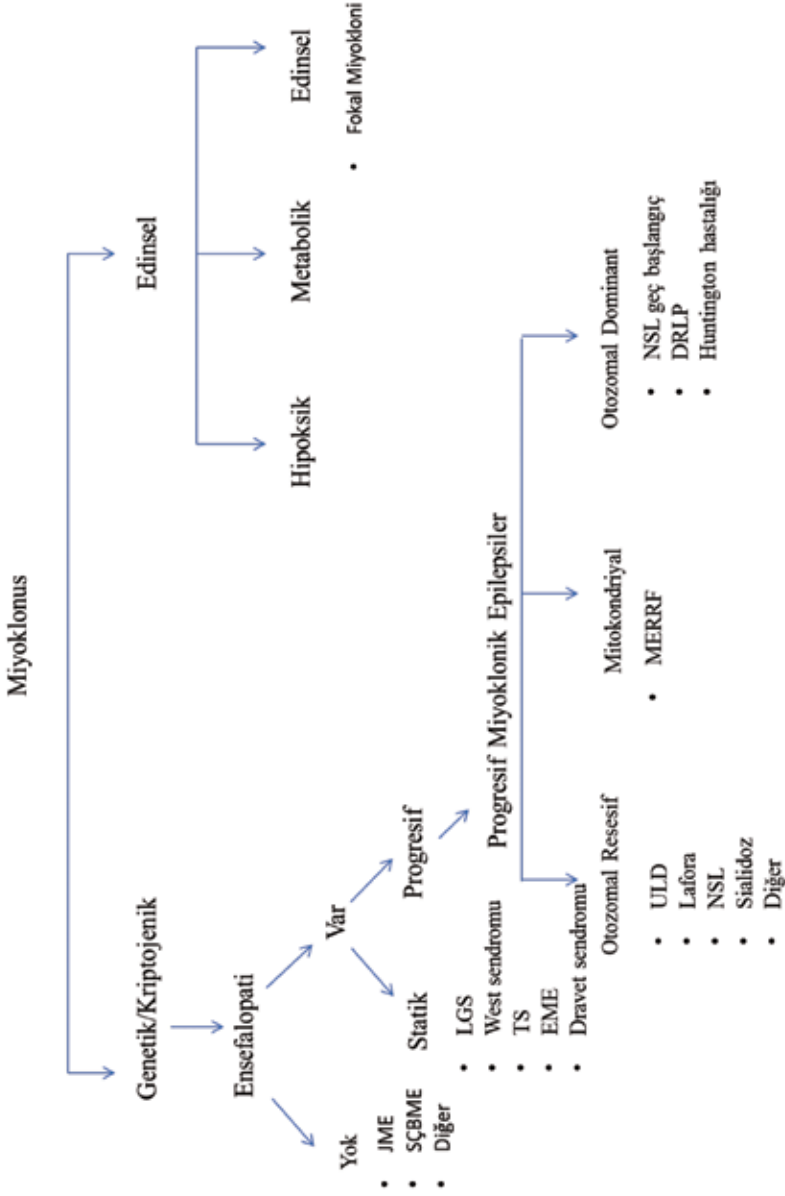
kodlanan N-asetil-nöroaminidaz-1 geni eksikliğine bağlı bir lizozomal depo hastalığıdır. Maküler kiraz kırmızısı nokta (cherry red spot) hastalığın spesifik özelliklerinden biri olmakla birlikte patognomonik değildir. GM2 gangliosidoz HEXA ve HEXB genleri ile kodlanan B-heksozaminidaz A enzim eksikliğine bağlı otozomal resesif bir hastalık grubudur.

Tanı

PME grubu hastalıkların tanısı hastalığın erken dönemlerinde güç olabilir, genelde ilerleyici tipik klinik ve EEG bulguları ile tanı konur. Başlangıç yaşı sıklıkla çocukluk ve ergenlik dönemlerine rastlamaktadır. Başlangıç dönemini geçtikten sonra PME tanısı zor değildir. Genetik ve patoloji çalışmaları ile kesin tanısı konulabilen ve sık görülen etiyojiler; Unverricht-Lundborg hastalığı (CSTB gen mutasyonu), Lafora hastalığı (EPM2A ve EPM2B gen mutasyonu ya da cilt biyopsisinde Lafora cisimcikleri), MERRF (MTTK mutasyonu, kas biyopsisinde çatlak kırmızı lifler), NSL (TPP1, CLN3 ve CLN5 mutasyonları veya tipik intraselüler inklüzyonlar), sialidoz (lökosit veya fibroblastlarda nöroaminidaz eksikliği), DRPL (anormal CAG tekrarları) olarak sıralanabilir.

Elektrofizyolojik bulgular

Uyanıklık EEG incelemesinde temel aktivite başlangıçta



Tablo 2; JME; juvenil miyoklonik epilepsi, SCBME; süt çocuğunun benign miyoklonik epilepsisi, LGS; Lennox-Gastaut sendromu, TS; tuberoskleroz, EME; Erken miyoklonik ensefalopatiler ULD; Unverricht-Lundborg hastalığı, NSL; nöronal seroid lipofüskinoz, MERRF; mitokondriyal ensefalopati ve "ragged red fibers", DRLP; dentato-rubral-pallido-lusian atrofi

normal olabirse de ardından yavaşlama belirgindir, bu zeminde jeneralize diken dalga paroksizmleri izlenir. PME'lerin çoğunda fotosensitivite saptanmaktadır. Lafora hastalığında hastalığın erken evrelerinde jeneralize diken ve dalga paterni 3 Hz frekansındayken, ilerleyen dönemlerde 6-12 Hz frekanslarda izlenmektedir. Mültifokal epileptiform anomaliler daha çok oksipital bölgelerde belirgindir. Sialidozda zeminde düşük voltajlı hızlı aktivite izlenmektedir. PME'li hastalarda somatosensoryel uyandırılmış potansiyellerin amplitüdüleri sıklıkla büyümüş olup dev SEP olarak adlandırılır.

Görüntüleme

Heterojen bir hastalık grubu olan PME'de, beyin sıklıkla BT ve MR ile normal sınırlarda olarak görüntülenir, çok tipik bir bulgu yoktur. Unverricht Lundborg hastalığında serebellar atrofi, MR-spektroskopide ponsta N-asetilaspartat/kreatin ve kolin/kreatin oranı düşük saptanmıştır. Serebellar atrofi uzun süreli fenitoin kullanımına ikincil olabilir. MERRF'te sık olmamakla birlikte bazal gangliya kalsifikasyonu ve T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal değişiklikleri saptanabilir. NSL'de görüntüleme özellikleri serebellar atrofi, serebral kortekste incelleme ve T2 hiperintensitesi olarak özetlenebilir. Sialidozda hastalığın ilerlemesi ile birlikte serebellar, pontin ve serebral atrofi saptanabilir. DRPL'da özellikle pontin tegmentumda atrofi saptanmaktadır.

Tedavi

PME'lerin etiyojolojiye yönelik, genetik tedavisi veya nöroprotektif bir tedavisi bulunmadığından semptomatik olarak nöbet kontrolü ve diğer destek tedavileri önem taşır.

Valproat (VPA) uzun süredir kullanımdadır ve sıklıkla ilk ilaç olarak tercih edilir. Ortalama dozu 20-30 mg/kg/gündür, çocuklarda daha sık olmak üzere karaciğer toksisitesine neden olabildiğinden, mitokondriyal ve metabolik nedenli PME'lerde kaçınılmalıdır. Lamotrijin (LTG) özellikle VPA'nın yan etkilerinden çekinildiğinde doğurganlık çağındaki kadınlarda 200-400 mg/gün dozunda kullanılabilir. Bazen LTG miyoklonusu arttırabilir. Levetirasetam, Pirasetam, Zonisamid ve gereğinde Topiramet da politerapide kullanılabilen geniş spektrumlu ve miyoklonik nöbetler üzerine etkinliği gösterilmiş antiepileptiklerdir. Brivarasetam da piyasaya çıkması beklenen PME de etkili olduğu bildirilen ilaçlar arasındadır. Bir benzodiazepin olan klonazepam da miyoklonilerde bazen çok etkili olup, yan etkileri nedeniyle başlangıç tedavisi olarak tercih edilmez. Miyoklonik nöbetleri arttırdığı için kaçınılması gereken antiepileptikler ise karbamazepin, fenitoin, vigabatrin ve bazı olgularda LTG'dir. Tedaviye dirençli vakalarda vagus sinir stimülasyonu düşünülebilir.

Genetik danışmanlık açısından ailenin ayrıntılı değerlendirilmesi, bilgilendirilmesi de çok önem taşıyan bir yaklaşımdır.

Kaynaklar

Baykan B, Aydın Özemir Z. Progresif Miyoklonik Epilepsiler. İçinde: Epilepsi. Bora İ, Yeni SN, Gürses C (eds) 2008; Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul pp: 271-90

- Baykan B, Bebek N, Gürses C, Gökyiğit A. Epilepsi. İçinde: Nöroloji Öge AE, Baykan B (eds) 2011; Nobel Tıp Kitabevleri , İstanbul pp: 311-54
- Malek N, Stewart W, Greene J. The progressive myoclonic epilepsies. Pract Neurol 2015;0:1-8
- Minassian BA. The progressive myoclonus epilepsies. Prog Brain Res 2014; 213: 113-22
- Shawvan A, Farrell M, Delanty N. Progressive myoclonic epilepsies; a review of genetic and theurapeutic aspects. Lancet Neurol 2005;4: 239-48

ÇOCUKLUĞUN DİRENÇLİ EPİLEPSİLERİNDE CERRAHİ ÖNCESİ YAKLAŞIM

Özdem Ertürk, Çiğdem Özkara

Çocuk ve Ergenle Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Epilepsi görülme sıklığı yaklaşık % 1 olup özellikle çocukluk çağında bu sıklık artar. Epilepsi hastalarının % 50-60 kadarında nöbetler ilaçlarla kontrol altına alınabilirken, yaklaşık % 30'u ilaç tedavisine dirençlidir. Epilepsi cerrahisi ilaç tedavisine olumlu cevap vermeyen hastaların 1/3 kadarına uygulanabilir. İyi seçilmiş hastalarda başarı şansı yüksektir. Cerrahi için yaş sınırı yoktur. Çocuklarda da, erişkinlere benzer şekilde, medikal tedaviye dirençli olgular, veya ilaç yan etkisi de dahil olmak üzere engellilik gelişenler ya da magnetik rezonans görüntüleme (MRG) cerrahi olarak çıkarılabilir bir lezyonu olanlar cerrahi için adaydırlar.

Epilepsi cerrahisinin amacı medikal tedaviye dirençli fokal epilepsilerde nöbet kontrolü sağlamaktır. Cerrahi öncesi değerlendirmede amaç, opere edilecek epileptojenik alanı belirlemeye yöneliktir. Hastanın öyküsü, nöbet semiyolojisi, elektrofizyolojik özellikleri ve görüntüleme yöntemleriyle epileptojenik alan lokalize edilmeye çalışılır. Eğer nöbetlerle ilişkili yapısal bir lezyon sözkonusu ise ilaç direnci kriterleri doldurulmuyorsa bile cerrahi düşünülmalıdır. En uygun adaylar, belirlenebilir bir epileptojenik alanı olan yeni başlangıçlı fokal epilepsilerdir.

Çocuk hastalarda cerrahiye yönlendirme erişkinlerden bazı açılardan ayrılır. Çocukluk dönemindeki nöbetler, özellikle de 2 yaş altı çocuklarda, gelişimsel duraklama veya regresyona neden olabilir. Zaman geçtikçe gerek nöbetlerin gerekse ilaçların yaratacağı olumsuz etkiler daha fazla olacak ve tedavide başarı şansı da düşecektir. Erken cerrahi çocuklarda gelişebilecek bilişsel sorunların da önüne geçilmesi açısından önemlidir. Ayrıca çocukluk dönemindeki fokal epilepsiler sıklıkla yaşa özgü etiyolojilerle ilişkilidir ve bu nedenle yaşamın ilk yıllarında sendrom alt tiplerini tanımlamak güçtür. Nöbet semiyolojisi değişkendir ve erişkinde tanımlanan terminolojiye uymayabilir. Fokal veya multilobar epilepsiler, epileptik spazmlar ya da hipomotor nöbetlerle karışımıza çıkabilir ki bunlar nöbet başlangıç alanı hakkında bilgi veremez. Fokal etiyolojili hastalarda jeneralize nöbet ve EEG paternleri görülebilir. Ek olarak subjektif semptomlar değerlendirilemez, interiktal EEG sıklıkla bilateral veya multifokal olabilir ve etiyolojik faktörler çok değişkendir.

Çocuklarda nöbet tekrarları ile gelişen engellilik değerlendirilirken, nöbetlerin ve interiktal deşarjların kognitif fonksiyon ve davranış üzerine olası etkileri de dikkate

alınmalıdır. Epileptik ensefalopatilerde erken cerrahi, özelliklerde ilk yıllarda belirgin olan kognitif gelişimde duraklama ve gerileme riskini azaltmak için önemlidir. Bu açıdan değerlendirildiğinde ağır kognitif gerilik veya psikiyatrik komorbidite dahi epilepsi cerrahisi için kontrendikasyon oluşturmaz. Ayrıca çocuklardaki fonksiyonel plastisitenin, cerrahi sonrası nörolojik reorganizasyonda olumlu etkisinin olduğu düşünülmektedir.

Çocuklarda ilaca dirençli epilepside, tekrarlayan nöbet aktivitesi ve ilaç tedavisinin kendisi de gelişmekte olan beyin için zarar verici olabilir. Çocuklarda ilaç direnci ile ilişkili olarak yaşla veya epilepsi süresi ile ilişkili herhangi bir kriter bulunmamaktadır. İlaç direnci tanımlanırken, kullanılan ilaç sayısı, nöbet sıklığı ve hastanın gelişimine etkisi gözönünde bulundurulmalıdır. Direncin tanımlanmasında nöbet sıklığı ile ilgili görüşbirliği yoktur. Bu durum çocuklarda hastalık etiyojisine göre ve yaşa göre değişebilir.

Etiyolojiler

Cerrahi adayı olan epilepsilerde çok çeşitli etiyojiler karşımıza çıkabilmektedir. Gösterilebilir bir yapısal beyin anormalliğinin olmaması, dirençli epilepsi sözkonusu olduğunda cerrahi değerlendirme için kontrendikasyon oluşturmaz.

Çocuklarda en sık rastalanan etiyojisi kortikal gelişimsel malformasyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Fokal kortikal displaziler (FKD) bunların içinde en sık görülenidir. Lezyon MRG'de her zaman görülmeyebilir, ya da görünen lezyon yaygın bir yapısal bozukluğun sadece bir kısmı olabilir. Lezyonun tamamıyla rezeksiyonu nöbet kontrolü açısından en iyi sonucu verir. Potansiyel kognitif kazanımlarla olası nörolojik defisit riski arasındaki dengeyi değerlendirmek çok küçük çocuklarda önemlidir. Polimikrogiri de cerrahi adayı olabilen bir tablodur. Sıklıkla perirolandik ve perisilvian alanlarda görülür. Klinik ve elektrofizyolojik bulgular haftıktan ağıra değişken olabilir.

Hipokampal skleroz, erişkinlerde epilepsi cerrahisi sonrası en sık görülen yapısal patoloji olmakla birlikte çocuklarda daha nadirdir. FKD ile birlikte dual patolojinin bir parçası olarak da görülebilmektedir.

Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör (DNET) ve ganglioglioma gibi gelişimsel tümörler de çocuklarda cerrahi adayı olan epilepsiler grubunda ilk sıralarda yer almaktadır.

Tuberoskleroz ve Sturge-Weber Sendromu (SWS) epilepsi cerrahisi adayı olabilen nörokutenöz hastalıklardır. Tuberosklerozda çok sayıda tuber olmasına rağmen epileptojenik aktiviteden sorumlu tek tuber saptanabildiği durumlarda cerrahi düşünülebilir ancak ardından diğer tuberlerin aktivite kazanmasının da mümkün olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. SWS'unda, hemisferik veya fokal rezeksiyon yapılabilir.

Çocuklarda sekel gliotik lezyonlar da cerrahi olarak değerlendirilebilecek dirençli nöbetlere neden olabilmektedir.

Hemimegalensefali , hemisferik kortikal displazi, Rasmussen ensefaliti, postanoksik veya vasküler hemisferik geniş tek taraflı hemisferik sendromlarla görülen dirençli nöbetlerde de hemisferektomi veya hemisferik diskonneksiyon yapılabilir.

Hipotalamik hamartomlarda nöbetler dirençli olabilir. Gelişimsel ve davranışsal problemler sıklıkla eşlik eder. Cerrahisi zor bir alan olmakla birlikte stereotaktik, endoskopik çeşitli yöntemler uygulanabilmektedir.

Preoperatif değerlendirme

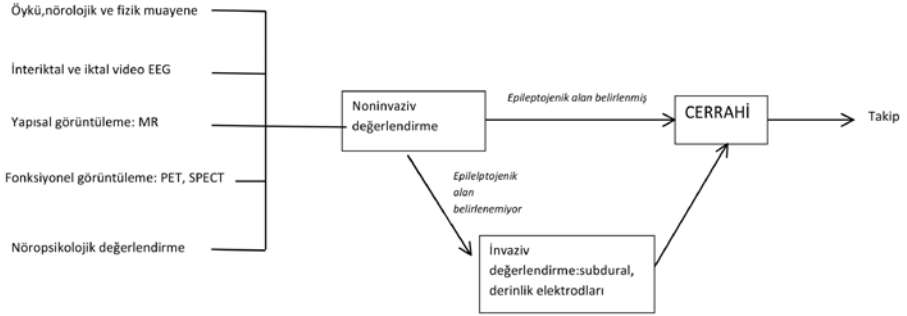
Hasta ve ailesinden geçmiş öyküsüne dair detaylı bilgi, nöbet semiyolojisi ile ilgili bilgi, varsa ev nöbet kayıtları ve aura bilgisi alınmalıdır.

EEG: Uyku kayıtlarını da içeren interiktal EEG ve mümkünse nöbet kaydını içeren video EEG gereklidir. Seçilmiş hastalarda invaziv EEG gerekebilmektedir. Çocuklarda erken dönemde, fokal lezyonlarda daha yaygın veya jeneralize interiktal deşarjlar görülebilmektedir. Video EEG ile elektroklinik korelasyon değerlendirilir. Nöbet oluşmasını kolaylaştırmak için uygun durumlarda antiepileptik ilaç dozunu azaltma uygulamasına gidilebilir. Nöbet sırasında semiyolojiye ek olarak, bilinç, kooperasyon-oryantasyon, dil ve konuşma ve hafıza fonksiyonlarını değerlendirmek gerekir.

MR: Çocuklarda MRG epilepsi cerrahisi için oldukça önem taşımaktadır. MRG epileptojenik alanı görüntülemek için gereklidir. Çocuklarda kortikal gelişimsel malformasyonlar, gri ve ak madde arasında optimal kontrast olduğunda daha net görülür. Miyelinizasyon sürecinde bu ayırım net olmadığı için miyelinizasyon tamamlandıktan sonra da görüntüleme önerilir. İki yaş altında miyelinizasyonun yetersizliğinden ötürü spesifik MRG sekansları gerekebilir. Tümör şüphesi varsa kontrast madde verilir. Gerekli durumlarda motor, duyuşsal, hafıza ve dil fonksiyonlarına yönelik fonksiyonel MRG yapılabilir.

Nöropsikolojik değerlendirme: Epilepsili çocuklarda nöropsikolojik ve davranışsal sorunlar daha sık görülür. Ancak cerrahi ile nöbet kontrolü sağlanması davranış ve kognitif fonksiyonlarda düzelmeyi garanti etmemektedir. Bu konuda ailelere bilgi verilmelidir. Nöropsikolojik değerlendirme hem preop hem de postop takipte gereklidir. Ancak bu amaçla üzerinde görüşbirliği sağlanmış bir protokol yoktur. Merkezler kendi protokollerini oluşturmaktadırlar. Nöropsikiyatrik inceleme gereklidir ancak, pediatrik epilepsi cerrahisi adayları hastalar için psikiyatrik açıdan bir dışlama kriteri bulunmamaktadır.

PET-SPECT: FDG-PET, interiktal dönemde epileptojenik alanın hipometabolik olması prensibine dayanır. Özellikle MRG negatif hastalarda verdiği bilgi önemlidir. Tuberosklerozda ise epileptik tuberin belirlenmesi için AMT-PET bilgi verici olabilen bir tetkiktir. Yine epileptojenik alanın perfüzyon prensibine dayanan SPECT de preop yapılabilen non invaziv bir tetkiktir.

Cerrahi Yaklaşım Basamakları**Takip**

Çocuklarda epilepsi cerrahisi sonrası % 70'lere varan nöbetsizlik oranları tarif edilmektedir. Engel sınıflaması postop takipte yaygın kabul görmüş bir sınıflamadır. Cerrahi sonrası takip vizitleri, ilaç tedavisinin kesilmesi ve tetkikler ile ilişkili görüş birliği yoktur. Nöbet kontrolü sağlandıysa 1 yıl boyunca ilaç tedavisi stabil tutulur. Ancak çocuklarda ve sedatif ilaçlar sözkonusu ise bu süre 6 aya indirilebilir. Her hasta kendi özelinde değerlendirilir. Epilepsi cerrahisinde amaç nöbet kontrolünün sağlanması olmakla birlikte, nörogelişimde potansiyel yarar sağlanması da ek faydasıdır. Bu nedenle tedavi başarısını değerlendirirken sadece nöbet kontrolü değil; hayat kalitesinde, davranışlarda düzelme ve çocuklarda gelişimsel basamakların yakalanmasına da bakılır.

Kaynaklar

- Brodie MJ. Road to refractory epilepsy: the Glasgow story. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 2:5-8.
- Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, Guerrini R, Mathern GW; International League against Epilepsy, Subcommission for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006 ; 47:952-9.
- Guerrini R, Scerrati M, Rubboli G, Esposito V, Colicchio G, Cossu M, Marras CE, Tassi L, Tinuper P, Paola Canevini M, Quarato P, Giordano F, Granata T, Villani F, Giulioni M, Scarpa P, Barbieri V, Bottini G, Del Sole A, Vatti G, Spreafico R, Lo Russo G; Commission for Epilepsy Surgery of the Italian League Against Epilepsy. Overview of presurgical assessment and surgical treatment of epilepsy from the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2013 ;54 Suppl 7:35-48.
- Hemb M, Velasco TR, Parnes MS, Wu JY, Lerner JT, Matsumoto JH, Yudovin S, Shields WD, Sankar R, Salamon N, Vinters HV, Mathern GW: Improved outcomes in pediatric epilepsy surgery: the UCLA experience, 1986-2008. *Neurology* 74:1768-1775, 2010.
- Pestana Knight EM, Schiltz NK, Bakaki PM, Koroukian SM, Lhatoo SD, Kaiboriboon K. Increasing utilization of pediatric epilepsy surgery in the United States between 1997 and 2009. *Epilepsia*. 2015 ;56:375-81.

- Rubí S, Costes N, Heckemann RA, Bouvard S, Hammers A, Martí Fuster B, Ostrowsky K, Montavont A, Jung J, Setoain X, Catenoix H, Hino K, Liger F, Le Bars D, Ryvlin P. Positron emission tomography with α -[11C]methyl-L-tryptophan in tuberous sclerosis complex-related epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54:2143-50.
- Sánchez Fernández I, An S, Loddenkemper T. Pediatric refractory epilepsy: A decision analysis comparing medical versus surgical treatment. *Epilepsia*. 2015; 56:263-72.
- Terra-Bustamante VC, Fernandes RM, Inuzuka LM, Velasco TR, Alexandre V Jr, Wichert-Ana L, Funayama S, Garzon E, Santos AC, Araujo D, Walz R, Assirati JA, Machado HR, Sakamoto AC: Surgically amenable epilepsies in children and adolescents: clinical, imaging, electrophysiological, and post-surgical outcome data. *Childs Nerv Syst*. 2005;21:546-551.
- Wyllie E: Surgical treatment of epilepsy in pediatric patients. *Can J Neurol Sci*. 2000; 27:106-110.

ÇOCUKLUK EPİLEPSİLERİNDE CERRAHİ YÖNTEMLER

Mustafa Uzan

Çocuk ve Ergenle Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Epilepsi cerrahisi, ilaca dirençli fokal epilepsilerde nöbet kontrolü sağlanması için en etkili yöntem olarak kabul edilmektedir. Çocuklarda aynı zamanda, davranış ve kognisyonda gelişme sağlamak ve hayat kalitesini de yükseltmektedir. Çocuklarda cerrahi tedaviye aday olarak en sık karşımıza çıkan hastalar; kortikal gelişimsel malformasyonlar, tümörler, yaygın hemisferik lezyonlar, meziyal temporal lob epilepsisi, arteriyovenöz malformasyonlar ya da magnetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyon gösterilemeyen ancak muhtemelen semptomatik fokal nöbeti olan epilepsilerdir. İyi seçilmiş hastalarda başarı şansı yüksektir. Cerrahi için yaş sınırı yoktur. Cerrahi öncesi yapılan değerlendirmelerle aday hastalar belirlenir. Preoperatif değerlendirmede amaç, epileptojenik alanın doğru belirlenmesi ve tamamiyle rezeksiyonuna olanak sağlamaktır. Çocuklarda, cerrahiye uygun fokal lezyonların da yaygın EEG değişiklikleri yapabileceği gözönünde bulundurulmalıdır.

Epilepsi sendromunun spesifik tipi cerrahi yaklaşım yöntemini belirler. Fokal epilepsiler, küratif rezektif cerrahi için potansiyel adaydırlar. Rezektif cerrahi lezyonektomi veya 'tailored' rezeksiyon olabilir. Eğer fokal bir odak sözkonusu ise, yapısal görüntülemelerde lezyon saptansın veya saptanmasın, preoperatif değerlendirme ile bu odak belirlenmeye çalışılır ve rezektif cerrahi gündeme gelir. Bu epilepsiler sıklıkla, kortikal gelişimsel malformasyonlar, tümörler veya diğer fokal patolojilerden kaynaklanır. Rezeksiyona uygun olmayan lezyonlar, yaygın lezyonlar veya epileptik ensefalopatili hastalar ise palyatif prosedürler için adaydır. Hemisferektomi, korpus kалozotomi, multipl subpial rezeksiyon ya da vagal sinir stimülasyonu (VNS) bu hastalarda gündeme gelebilir. Bu hastalar için de yine preoperatif değerlendirmelerle uygun cerrahi yöntem belirlenmeye çalışılır.

Cerrahi Yaklaşımlar

Fokal rezeksiyon

Temporal veya ekstratemporal olabilir. Erişkinlerde temporal rezeksiyonlar daha sıkken, çocuklarda ekstratemporal rezeksiyonlar daha sıktır. Temporal rezeksiyon çocuk yaş grubunda adolesan dönemde baskındır. Temporal lob cerrahisinde uygulanan standart rezeksiyonlar, anteromeziyal temporal lobektomi ve selektif amigdalahipokampektomidir. Selektif

amigdalahipokampektomide, amigdala ve hipokampus rezeke edilirken; anteromezial temporal lobektomide, temporal neokorteksin anterior kısmı da bu rezeksiyona eklenir. Mezial temporal sklerozla ilişkili temporal lob epilepsisinin tedavisinde kullanılan cerrahi yöntemdir. Komplikasyon oranı düşük olmakla birlikte olası komplikasyonlar hemiparezi, görme alanı defektleri, 3. ve 4. kraniyal sinir hasarı ve disfaziidir. Temporal lob cerrahisi sonrası bellek bozuklukları olabilir.

Çocukluk döneminde ekstratemporal rezeksiyonlar daha siktir. Bunların içinde frontal rezeksiyonlar baskın olmakla birlikte, infantil dönemde temporopariyetoookspital rezeksiyonlar daha siktir. Nöbet odağını lokalize etmek ekstratemporal epilepsilerde temporale göre daha zor olabilmektedir. Bu nedenle preoperatif invaziv intrakraniyal EEG gerekebilmektedir.

Fokal rezeksiyonlarda farklı yöntemler kullanılabilir. Lezyonektomi, yapısal olarak anormal alanın çıkarılmasıdır. Ancak fokal epilepsilerde lezyon her zaman saptanamayabilir. 'Tailored' rezeksiyonda, epileptik alanın lezyonun ötesinde daha geniş bir alanı kapsadığı varsayımı ile preoperatif bu alana yönelik değerlendirmeler yapılarak rezeksiyon genişletilir. 'Tailored' rezeksiyonda anormal dokunun rezeksiyonunun maksimum boyutlarda yapılması hedeflenirken, lezyonektomi sadece lezyonun çıkarılmasına yönelik bir yöntemdir. 'Tailored' rezeksiyon, tuberoskleroz, Sturge-Weber sendromu (SWS) ve mültifokal kortikal displazi gibi, mültilober ve mültifokal lezyonlarda da etkili olur.

Pediyatrik cerrahi serilerde ekstratemporal rezeksiyonlarda %54-68, temporal rezeksiyonlarda % 76-78 nöbetsizlik oranları bildirilmektedir. Temporal rezeksiyonlarda nöbetsizlik oranları daha iyi olmakla birlikte; hayat kalitesinde yükselme her iki grupta benzerdir. Postop nöbetsizlik oranını belirleyen en önemli faktör epileptojenik alanın tamamiyle rezeksiyonudur.

Hemisferektomi

Hemisferektomi, bir hemisferin çıkarılması veya diskonneksiyonudur. Büyük tek taraflı yapısal lezyonlarda (hemimegalensefali, Sturge-Weber sendromu, Rasmussen ensefaliti, büyük poreensefalik kistler) endikasyon oluşur. Karşı hemisferin normal olması gerekmektedir. Anatomik olarak çıkarılmasında hidrosefali ve kanama gibi komplikasyon riski daha fazladır. Fonksiyonel hemisferektomi ise epileptojenik hemisferin subkortikal yapılar ve karşı hemisferden diskonneksiyonunu ifade eder. Bu yöntemle hemisferin büyük kısmı anatomik olarak intakt ve vaskülarizasyonu korunmuş, ancak fonksiyonel olarak ayrılmış olarak kalır. Hidrosefali ve kanama riski % 2-3'ün altındadır. Nöbetsizlik oranları yüksektir. Postoperatif hemipleji riski yüksektir bu nedenle cerrahi öncesi defisiti olmayan hastalarda dikkatli değerlendirme gerekir.

Korpus kallozotomi

Epilepsi cerrahisinde kullanılan palyatif bir yöntemdir. Epileptik aktivitenin interhemisferik yayılımını sınırlamak için hemisferler arası bağlantının kesilmesi

prensibine dayanır. Kallozotomi, tonik veya atonik nöbetlerden kaynaklı sık ve dirençli ani düşme atakları olan hastalarda tercih edilen yöntemdir. Bu nedenle Lennox-Gastaut sendromu (LGS) gibi ani düşme ataklarının görüldüğü epileptik sendromlarda tercih edilir. Kallozotomi jeneralize nöbetlerin sıklık ve şiddetini azaltır. Çeşitli teknikleri vardır. En sık tercih edilen anterior 2/3'lük kısmı kapsayan anterior kallozotomidir. Total kallozotomi korpus kallozumun tümüne uygulanır; diskonneksiyon sendromu görülme olasılığı daha yüksektir. Çeşitli serilerde ani düşme ataklarında % 50-80 arasında azalma bildirilmektedir. Bu da nöbetlerin etkisi hafifletmektedir. Dolayısıyla amaç, nöbetsizlik değil, hayat kalitesini yükseltmektir. Mental retardasyon cerrahi açıdan kontrendikasyon değildir.

Müльтиpl subpial rezeksiyon

Motor ve dil fonksiyonları gibi önemli fonksiyonların yer aldığı kortekslerdeki lezyonlarda kullanılır. Amaç epileptik alanın aktivitesini fizyolojik fonksiyonları koruyarak engellemektir. Horizontal intrakortikal lifler kesilirken vertikal bağlantılar ve vaskülarizasyonu korunur. Rezektif cerrahi ile kombine edilerek yapılabilir. Landau Kleffner sendromunda önerilen cerrahi yöntem olmakla birlikte bu konuda yeterli bilgi yoktur.

Vagal sinir stimülasyonu (VNS)

Vagal sinir stimülasyonu, ilaca dirençli olmakla birlikte cerrahiye uygun olmayan veya cerrahiye kabul etmeyen hastalarda kullanılabilen bir yöntemdir. Amaç nöbet sıklığını azaltmak ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirmektir. Genel anestezi altında sol SCM kasının ön kenarından yapılan bir insizyonla vagus sinirini uyaran elektrodlar ve cilt altına da pil yerleştirilir. Daha sonra uyarı ayarı yapılır. Ses kısıklığı, dispne, öksürük olası yan etkilerdir. Etkilerinin 1 yılda yerleştiği düşünülmektedir. Nöbet sıklığında orta dereceli bir azalma sağlar. Kimi hastalar, nöbet sıklığında azalma olmasa da şiddet ve süresinde azalma olduğunu bildirmiştir. LGS en fazla fayda gören grup olarak bildirilmiştir. İnfantil spazmlarda ise nöbetlerde azalma saptanmamıştır.

Derin beyin stimülasyonu

Beynin spesifik bölgelerine elektriksel uyarı gönderen bir cihaz yerleştirilmesi prensibine dayanır. Halen deneysel aşamadır.

West sendromunda, eğer fokal bir odaktan kaynaklanıyorsa cerrahi uygulanabilir. Erken cerrahi ile gelişimsel olarak da daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Cerrahi uygulanabilen West sendromlu çocuklarda en sık rastlanan patoloji kortikal displazidir. LGS'de nöbet sıklığını ve şiddetini azaltmak ve nöbetlerin etkisini hafifletmek amacıyla korpus kallozotomi veya VNS uygulanabilir. SWS'de fokal rezeksiyon veya hemisferektomi tercih edilir. Rasmussen ensefalitinde hemisferektomi etkili olan cerrahi yöntemdir. Tuberosklerozda, kortikal tuberlerle ilişkili bağımsız epileptojenik alanlar olabilir. Ancak epileptojenik aktiviteden sorumlu bir tuber tespit edilebilirse

rezeksiyon yapılabilir. Tuberoskleroz cerrahisi sonrası nöbetsizlik oranları % 56-67 arasında bildirilmiştir. Temporal lob epilepsisi, çocuklarda daha çok kortikal displazi ve tümörlerle ilişkilidir. Tümörlerden en sık DNET ve gangliogliomalar gibi konjenital displastik tümörler görülür. Displastik yapı MRG'de görülen lezyon sınırlarının ötesinde uzanabilmektedir, bu nedenle 'tailored' rezeksiyon gerekebilmektedir. Gelişimsel tümörler cerrahisi sonrası nöbetsizlik oranı % 80 civarındadır. Tümörün tamamıyla rezeksiyonu ve epilepsinin kısa sürmüş olması iyi prognoz belirteçleridir. Hipotalamik hamartomlar; erken puberte ve jelaistik nöbetlerle karışımıza çıkabilir. Çeşitli tekniklerle hamartom çıkarılır veya stereotaktik olarak radyofrekans ile destrükte edilir.

Kaynaklar

- Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, Guerrini R, Mathern GW. International League against Epilepsy, Subcommission for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. 2006;47:952-9.
- Guerrini R Scverrati M, Rubboli G, Esposito V, Colicchio G, Cossu M, Marras CE, Tassi L, Tinuper P, Paola Canevini M, Quarato P, Giordano F, Granata T, Villani F, Giulioni M, Scarpa P, Barbieri V, Bottini G, Del Sole A, Vatti G, Spreafico R, Lo Russo G; Commission for Epilepsy Surgery of the Italian League Against Epilepsy. Overview of presurgical assessment and surgical treatment of epilepsy from the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 7:35-48.
- Mühlebner A, Gröppel G, Dressler A, Reiter-Fink E, Kasprian G, Prayer D, Dorfer C, Czech T, Hainfellner JA, Coras R, Blümcke I, Feucht M. Epilepsy surgery in children and adolescents with malformations of cortical development--outcome and impact of the new ILAE classification on focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*. 2014 ;108:1652-61.
- Obeid M, Wyllie E, Rahi AC, Mikati MA. Approach to pediatric epilepsy surgery: State of the art, Part II: Approach to specific epilepsy syndromes and etiologies. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009 ;13:115-27.
- Perry MS, Duchowny M. Surgical management of intractable childhood epilepsy: curative and palliative procedures. *Semin Paediatr Neurol*. 2011;18:195-202.
- Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol*. 2014 ;13:1114-26.
- Snead OC 3rd. Surgical treatment of medically refractory epilepsy in childhood. *Brain Dev*. 2001 ;23:199-207.

ÇOCUKLUK EPILEPSİLERİNİN TEDAVİSİNDE KETOJENİK DİYET

Orkide Güzel

Çocuk ve Ergenle Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Ketojenik diyet tedavisi 80 yıldan fazla süredir epilepsi tedavisinde kullanılan, yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içeren bir diyettir. İlk kez, 1921 yılında, Dr. Rawle Geyelin tarafından açlık sürecini takiben epileptik nöbetlerin azaldığı bildirilmiştir. Ketojenik diyetin de açlık periyoduna benzer şekilde epileptik nöbetler üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. 1924 yılında ilk hesaplama standardizasyonu yapılmıştır. 1930'lu yılların başında ise, yaygın olarak kullanıma girmiştir. Fakat; daha sonra giderek artan sayıda yeni antiepileptiklerin bulunması ile ketojenik diyet tedavisi arka planda kalmıştır.

Ketojenik diyet 1990'lardan itibaren yapılan çalışmalarla dirençli epilepsi tedavisinde tekrar popüler hale gelmiştir.

Orijinal ketojenik diyet, kullanılan yağ miktarının karbonhidrat ve protein miktarına olan oranına dayanmaktadır. Genellikle 3,1 ve 4,1 oranları kullanılır. Protein miktarı, büyümeyi sağlayacak minimal miktarda hesaplanır. Karbonhidrat miktarı ise daha çok sebze meyvelerden oluşacak şekilde ve oldukça kısıtlı olarak kullanılır. Olası kabızlık ve böbrek taşı oluşumunu önlemek için ise bol sıvı tüketimi gerekir.

Son yıllarda ketojenik diyet tedavisinin etkinliği ile ilgili oldukça fazla makale yayınlanmıştır. Bu çalışmalar yoğunlukla % 20-40 çocukta, % 90 oranında nöbet sıklığında azalma ve % 20-60'ında, % 50 üzerinde azalma bildirmektedir. Son 10 yıl içinde 4 meta analiz yayınlanmıştır. 2000 yılında, Lefevre ve Aronson tarafında 11 ketojenik diyet çalışmasının değerlendirilmesinden oluşan derleme yayınlanmıştır. Tedaviye yanıt veren hastaların % 56'sında nöbet sıklığında % 50 üzerinde azalma; % 32'sinde ise nöbet sıklığında % 90 ve üzerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Sonuçta ketojenik diyetin çocuklarda dirençli epilepsi tedavisinde, nöbet sıklığını azaltan etkin bir tedavi olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu nedenle epilepsi tedavi merkezlerinde ketojenik diyet tedavisi uygulayabilen deneyimli bir ekibin olması gereklidir.

Yapılan klinik çalışmalar sonucunda nöbet kontrolü üzerine olumlu sonuçlarının kaydedildiği ketojenik diyet tedavisinin etki mekanizması hala tam olarak anlaşılammıştır. Tedavide yağ asidi oksidasyonu sonucu oluşan ketozis, tedavinin

ana belirleyici faktörüdür. Bu nedenle araştırmacılar keton cisimlerinin (asetoasetat, betahidroksibutirat ve aseton) antikonvülzan özellikleri ile ilgili araştırmalar yapmaktadırlar. Pentilentetrazol ile oluşturulmuş epilepsi modellerinde, asetoasetat ve asetat uygulaması sonrası nöbet kontrolü sağlanmıştır. Son zamanlarda yayınlanmış bir çalışmada keton cisimlerinin substantia nigra pars retikulatada bulunan GABA'erjik nöronlarda, ATP duyarlı potasyum kanallarını aktive etmek yoluyla nöronların spontan aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir.

Bugüne kadar elde edilen bilgilere dayanarak, en az 2 antiepileptik ile kontrol altına alınamayan nöbetlerde, ketojenik diyet tedavisi başlanmalıdır. GLUT-1 eksikliği ve piruvat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmalıdır. Öte yandan miyoklonik astatik epilepsi (Doose sendromu), Dravet sendromu ve West sendromu gibi epileptik sendromlarda da efektif ve tercih edilebilir bir tedavi olarak bildirilmektedir.

Sadece birkaç metabolik hastalıkta kontrendike olduğu bilinmektedir (Tablo-1).

Öte yandan ciddi gastrointestinal reflü ve davranışsal beslenme bozuklukları da tedavinin uygulanmasını zorlaştıran faktörlerdir.

Ketojenik diyet kabul ve takip programı, ayrıntılı bir değerlendirme gerektirir. Bunun için, bu konuda deneyimli hekim, hemşire ve diyetisyenden oluşan ekip çalışması gereklidir. Hastanın tüm nörolojik ve diyetetik değerlendirmesinin dikkatlice yapılması zorunludur. Gerekli kontroller tedaviye başlama ve takip süresi boyunca, çocuk nörolojisi uzmanı başta olmak üzere kardiyoloji uzmanı, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı, endokrinoloji uzmanı ve nefroloji uzmanından oluşan bir ekip tarafından yönetilir. Çocuk nöroloğu tarafından ketojenik diyet tedavisinin endikasyonunun olup olmadığı, herhangi bir kontrendikasyon durumunun varlığı değerlendirilir. Diyetisyen tarafından yapılan kontrollerde hastanın yaşı, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi, aktivite derecesi, çiğneme ve yutma fonksiyonları, barsak alışkanlıkları, besin alerjisi olup olmadığı kaydedilir. Ayrıca doktor, hemşire ve diyetisyen tarafından ketojenik diyet tedavisi hakkında genel bilgiler, komplikasyonları, acil durumlarda yapılması gerekenler, idrarın tartımı, menü hazırlama ve keton düzeyi ölçümü ile ilgili 3 basamaklı eğitim verilir. Bazal

Tablo-1 Ketojenik Diyet Tedavisinin Kontrendike Olduğu Metabolik Hastalıklar

| |
|--|
| Piruvat karboksilaz eksikliği |
| Primer karnitin eksikliği |
| Karnitin palmitol transferaz 1-2 eksikliği |
| Karnitin translokaz eksikliği |
| Beta oksidasyon defektleri |
| Porfiriya |

değerlendirme ve belli aralıklarla yapılan kontrollerde, ayrıca gerekli olan kan, idrar ve görüntüleme tetkikleri yapılır. Bu tetkikler olası komplikasyonların erken tanısı ve tedavisi için gereklidir.

Tüm ayrıntılı değerlendirmelerden sonra tedaviye başlanan hastaların ebeveynleri tarafından günlük keton ölçümleri, nöbet sıklığı, komplikasyonlar kaydedilir ve acil durumlarda ketojenik diyet ekibine bilgi verilir. Bu bilgilere göre tedavide gerekli değişiklikler yapılarak ailelere ulaştırılır.

Tablo-2 Ketojenik Diyet Tedavisinin Uzun ve Kısa Dönem Yan Etkileri

| Yan Etki | Erken Dönem/Geç Dönem |
|----------------------------------|-----------------------|
| Dehidratasyon | Erken |
| Gastrointestinal yan etkiler | Erken ve geç |
| Bulantı/kusma | |
| Diyare | |
| Karın ağrısı | |
| Konstipasyon | |
| Enfeksiyon artışı | Erken ve geç |
| Artmış serum lipid düzeyi | Erken ve geç |
| Artmış serum ürik asit düzeyi | Erken ve geç |
| Hipoglisemi | Erken ve geç |
| Pankreatit | - |
| Osteopeni | Geç |
| Böbrek taşı | Geç |
| Asidoz | Erken |
| Artmış karaciğer enzim düzeyleri | - |
| Protein kaybettiren enteropati | - |
| Lipoid aspirasyon | Erken ve geç |
| Kardiyomiyopati | Geç |
| Hipoproteinemi | Erken ve geç |
| Hipomagnezemi | Erken ve geç |
| Hepatit | Erken ve geç |

Diyetin epilepsi tedavisindeki etkinliğini değerlendirebilmek için; en az 3 ay etkin keton seviyeleri ile devamı gereklidir.

Ketojenik diyet tedavisinin erken ve geç dönem komplikasyonları yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (Tablo-2). Tablodaki listeye ek olarak büyüme gelişme geriliği, karnitin eksikliği gelişebileceği de gösterilmiştir.

Küçük bir grup hastada kardiyak anormallik, selenyum eksikliği, fanconi renal tubuler asidoz gibi ciddi komplikasyonlar da saptanmıştır.

Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L, Rychik J, Stallings VA. Selenium deficiency with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2003;44(4):618-620.

Nizamuddin J, Turner Z, Rubenstein JE, Pyzik PL, Kossoff EH. Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet. *J Child Neurol*. 2008;23(7):758-761.

Bu riskler nedeniyle ketojenik diyet programında olan hastalar günlük e-posta ve haftalık telefon konsültasyonları ile yakından takip edilmelidir.

Tablo-3 Ketojenik Diyet Tedavisinin Kullanıldığı Epilepsi Dışı Nörolojik Hastalıklar

| |
|-------------------------|
| ALS |
| Alzheimer hastalığı |
| Otizm |
| Bipolar bozukluk |
| Beyin tümörleri |
| Depresyon |
| Diyabet |
| Glikogenozis tip 5 |
| Migren |
| Narkolepsi |
| Obesite |
| Parkinson hastalığı |
| Posthipoksik miyoklonus |
| Şizofreni |
| Uyku bozuklukları |
| İnme |
| Travmatik beyin hasarı |

Son yıllarda ketojenik diyet tedavisinin, olası nöroprotektif etkisinden dolayı nörodejenerasyon ile karakterize diğer nörolojik hastalıklarda da kullanımı gündemdedir (Tablo-3).

Epileptik nöbetlerdeki etkinliği kanıtlanmış olan ketojenik diyet tedavisinin etki mekanizması, ilerleyen çalışmalarda çözümlendiğçe gelecekte diğer hastalıklarda da kullanımının artacağı ümit edilmektedir.

Kaynaklar

- Ballaban-Gil K, Callahan C, O'Dell C, Pappo M, Moshe S, Shinnar S. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 1998;39(7):744-748.
- Bank IM, Shemie SD, Rosenblatt B, Bernard C, Mackie AS. Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet. *Pediatr Neurol*. 2008;39(6):429-431.
- Baran̄ ano KW, Hartman AL. The ketogenic diet: uses in epilepsy and other neurologic illnesses. *Curr Treat Options Neurol*. 2008;10(6):410-419.
- Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L, Rychik J, Stallings VA. Selenium deficiency with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2003;44(4):618-620.
- Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, Woodbury-Kolb J. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2001; 42(11):1445-1451.
- Best TH, Franz DN, Gilbert DL, Nelson DP, Epstein MR. Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology*. 2000;54(12):2328-2330.
- Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D, et al. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005;46:1539-44.
- Chesney D, Brouhard BH, Wyllie E, Powaski K. Biochemical abnormalities of the ketogenic diet in children. *Clin Pediatr*. 1999;38(2):107-109.
- Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, et al. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatric Nephrol*. 2000;15(1-2):125-128.
- Geyelin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. *MedRecord*. 1921;99:1037-1039.
- Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(12):978-981.
- Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol*. 2006; 21(3): 193-198.
- Kang HC, da Chung E, Kim DW, Kim HD. Early and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(9):1116-1123.
- Keene DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2006; 35 (1): 1-5.
- Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, et al. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2002;43:1168-1171.
- Kossoff EH, Hedderick EF, Turner Z, et al. A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms. *Epilepsia* 2008;49:1504-9
- Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pyzik P, Skolasky R Jr, Freeman JM. Effect of a high-fat ketogenic diet on

- plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA*. 2003;290(7):912-920.
- Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: a systematic review of efficacy. *Pediatrics*. 2000;105(4):e46.
- Levy R, Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 003; 3: CD001903.
- Likhodii SS, Serbanescu I, Cortez MA, Murphy P, Snead OC 3rd, Burnham WM. Anticonvulsant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet. *Ann Neurol*. 2003; 54(2): 219-226
- Ma W, Berg J, Yellen G. Ketogenic diet metabolites reduce firing in central neurons by opening K(ATP) channels. *J Neurosci*. 2007;27(14):3618-3625.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 500–6.
- Nizamuddin J, Turner Z, Rubenstein JE, Pyzik PL, Kossoff EH. Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet. *J Child Neurol*. 2008;23(7):758-761.
- Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002;33:122–32.
- Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EP. Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol*. 2007;22(4):375-378.
- Suls A, Mullen SA, Weber YG, et al. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol* 2009;66:415–19.
- Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, et al. Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(12):796-802.
- Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bulletin*. 1921; 2: 307-308.
- Williams S, Basualdo-Hammond C, Curtis R, Schuller R. Growth retardation in children with epilepsy on the ketogenic diet: a retrospective chart review. *J Am Diet Assoc*. 2002;102(3):405-407.

EPİLEPSİ TEDAVİSİNDE VAGAL SİNİR STİMÜLASYONU VE DİĞER FARMAKOLOJİK OLMAYAN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Sibel K. Velioğlu

Çocuk ve Ergenle Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Epİlepsili hastaların yaklaşık % 30'unda nöbetler ilaca dirençlidirler. Hastalarda kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ) tedavi dozunda dahi istenmeyen yan etkilere yol açabilirler. Nöbetleri tıbbi tedaviye dirençli hasta grubunun bir kısmı cerrahi girişimlerden fayda görmektedir. Ancak epİlepsi cerrahisi için uygun olmayan hastalarda ketojenik diyet ve vagal sinir stimülasyonu (VSS) başvuru alan alternatif tedavi yöntemleridir. Diğere farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları arasında ise davranışsal tedaviler, tamamlayıcı ve alternatif medikal tedaviler yer almaktadır.

Vagal Sinir Stimülasyonu

VSS, dirençli epİlepside kullanılan ilk elektrostimülasyon yöntemi olan palyatif bir tedavidir. Rezektif cerrahiye aday olmayan ve ilaca dirençli fokal veya jeneralize nöbetleri devam eden çocuklarda nöbet sıklığını azaltmaya yönelik ek tedavi olarak kullanılmaktadır. Amerikan gıda ve ilaç kurumu (FDA) 1997 yılında 12 yaş üzeri çocuklar için ek tedavi olarak VSS'yi uygun görmüştür. O zamandan günümüze yapılan çalışmaların çoğu, VSS'nin klinik etkinliğini erişkin hastalarda değerlendirmiştir. Ancak son yıllarda daha küçük yaş gruplarında da uygulanmasını destekler deneyimler gözlenmektedir. Çocuk yaş gurubunda AEİ'lerin ve nöbetlerin, nörogeleşim üzerine olumsuz etkilerinin uzun süreli olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu açıdan bakıldığında VSS'nin, AEİ'lerin aksine çocuklarda ek olumlu etkilere yol açabildiği ve kognisyonu bozmadığı düşünölmektedir. Ancak VSS'nin, konusunda özelleşmiş bir merkezde ve hastanın pediyatrik epİlepsi uzmanlarından oluşan bir ekip tarafından değerlendirildikten sonra uygulanması gerekliliği önemle vurgulanmaktadır.

VSS, implante jeneratör ve sarmal elektrodların sol vagus sinirini devamlı veya aralıklı olarak uyarması temelinde işlev görmektedir. Uyarıcı bir batarya, sol göğüs kafesi üst kısmı cilt altına yerleştirilir. Bir kablo cilt altından geçirilerek boyunda sol vagus sinirine bağlanır. Uyarı parametreleri (uyaran genişliği ve frekansı, akım şiddeti, açılıp/kapanma siklusu), programlanmış bir uyarı sihirbazı aracılığı ile jeneratöre yüklenir. Hasta veya yakınları ek uyarıcı veya aralıklı inhibitör uyarıcı verebilirler. Bataryanın ömrü 8-10 yıldır ve lokal anestezi altında yerleştirilebilir. Tipik tedavi uygulaması, gün ve gece boyunca her 5 dakikada bir 30 sn aralıklı uyarıcı verme şeklindedir.

VSS'nin nöbetler üzerine nasıl etkili olduğuna dair mekanizma henüz açıklığı kavuşturulamamıştır. Olası mekanizma olarak, vagus sinirinin uyarılmasının boşalımının senkronizasyonunu bozması ve elektroensefalografide (EEG) anormal diken-dalgaları azaltması şeklinde olduğu öne sürülmektedir. Olası hedef bölgenin ise, talamus, hipokampus, amigdala ve neokorteks gibi epileptogenezle ilgili olan çeşitli ön beyin ve beyin sapı alanları olduğu sanılmaktadır.

Amerikan Nöroloji Akademisi'nin (AAN) Kılavuz Geliştirme Alt-komitesi, 2013 yılında çocuklarda VSS'nin etkinliğini kanıta dayalı olarak değerlendirmiştir. Bu kanıtlar, AAN Kılavuz Metodolojisi kullanılarak değerlendirilmiştir. Komite, çocukluk çağı epilepsilerinde VSS'nin uzun süreli kullanımındaki etkinliğine dair az sayıda yeni çalışma olduğunu vurgulamaktadır. Kanıta dayalı bu değerlendirmede, 14 tane sınıf III çalışma sonuçlarına göre nöbet sıklığının % 50 azaldığı saptanmış olup, çalışmalardaki verilerin istatistik açıdan anlamlı heterojenite gösterdiği vurgulanmaktadır. Pediyatrik epilepsi hastaları arasında, VSS ile olumlu deneyimler, özellikle Lennox-Gastaut sendromu, epileptik ensefalopatiler, tuberoz skleroz kompleksi, hipotalamik hamartom ve Landau-Kleffner sendromunda bildirilmektedir. Sonuç olarak, bu kılavuzda dirençli fokal veya jeneralize epilepsili çocuklarda ve Lennox Gastaut sendromundaki nöbetlerde VSS'nin uygulanabileceğini, ancak çocukların implantasyon sonrası enfeksiyon açısından yakın takibini önermektedir (Kanıt düzeyi C). Komitenin bu kılavuzdaki önerileri genellikle 12 yaş ve üzeri çocukları içeren çalışmalara dayanmakta olup, 12 yaş altındaki çocukları kapsayan uzun dönem takipli çalışmalarda da sonuçlar çok farklı görünmemektedir. Uzun dönem takipli çalışmalarda VSS'nin, nöbet sıklığı yanında hastaların sakatlık oranlarındaki azalma, status epileptikus nedeni ile hastanede yatış süreleri, uygulandığı yıllar içerisindeki nöbet sıklığında giderek kümülatif azalma gibi değişkenler üzerine olumlu etkileri vurgulanmaktadır. VSS'nin çocukluk çağı epilepsilerindeki uzun dönem sonuçlarını gösteren ülkemizden bir çalışmanın sonuçları, takip süresi arttıkça nöbet sıklığının yaş farkı olmaksızın azaldığı şeklindedir. Bazı çocukluk çağı serilerinde, VSS'nin nöbet sıklığı üzerine olan etkisinden bağımsız olarak yaşam kalitesindeki düzelmelere de dikkat çekilmektedir.

Diğer farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri

I- Davranışsal Tedaviler

1. Nöbetlerin durdurulması

Helenistik döneme uzanan bir geçmişi vardır. Modern literatüre 1956 yılında girmiştir. Özel epilepsi merkezlerinde, belli yöntemler geliştirerek, kendi nöbetini durdurabilme deneyimi olan hastalarda uygulanabilir. Bir ekstremiteden başlayan fokal nöbetler için konvülsiyonun proksimaline girişim (bağlama, elle sıkma vb.) veya habitüel kokusal hallüsinasyonlu bir nöbet için bir kokusal uyarıcı gibi spesifik bir duysal uyarıcı ile nöbetlerin engellenmesi temeline dayanmaktadır. Başarılı davranışsal tedaviler sadece iyi motive olan hastalarda mümkündür ve çocuklardaki etkinliği bilinmemektedir. Birçok

hasta spesifik farkındalık ve konsantrasyon teknikleri ve egzersizlerin antiepileptik etkinlikleri nedeni ile bazı uygulamalara başvurmaktadır. Ayrıca gevşeme yöntemleri, yoga ve aromaterapi deneyimleri de bildirilmiştir.

2. Nöbetlerin Önlenmesi:

Teorik olarak eğer bir uyarıcı veya durumun nöbetleri ortaya çıkarttığı biliniyorsa, bu faktörü ortadan kaldırmaya çalışarak nöbetlerin önlenmesi olanaklıdır.

A) Spesifik Uyarıcı Faktörler:

Sadece spesifik bir uyarıcı tarafından başlatılan nöbetlerle şekillenen tablolar refleks epilepsiler olarak bilinmektedir. Bu epilepsilerde nöbetler ancak hastanın spesifik uyarıcıdan kaçınması yoluyla engellenebilir. Örneğin, fotosensitif epilepside koruyucu gözlükler ve televizyon izleme ile ilgili eğitimlerin verilmesi uygun olacaktır. Okuma epilepsisi, praksi ve yeme ile uyarılan nöbetlerle giden epilepsiler gibi kompleks refleks epilepsilerde, hastaya nonprovokatif veya az provokatif yolların bulunması ile nöbetlerini önlemesi öğretilir. Örneğin okuma epilepsili bir çok hastada orofasiyal refleks miyokloniyi bir konvülsif nöbet takip etmektedir. Bu hastalarda okumayı anında kesme yoluyla nöbetin devamı önlenmektedir.

B) Spesifik Olmayan Uyarıcı Faktörler:

Ateşin kolaylaştırdığı nöbetlerde erken antipiretik uygulanımı gibi, juvenil miyoklonik epilepsi, uyanırken grand mal tanınan tablolar, ya da diğer uyku düzensizliklerine duyarlı epilepsilerde uyku-uyanıklık ritminin düzenlenmesi nöbetlerin önlenmesinde önemli tedavi yaklaşımlarıdır. Stres hasta özelinde, nöbet uyarıcı bir etmen olarak önemli yer alıyorsa, stresle baş etme yöntemlerinin uygulanması, düzensiz yaşam tarzı varsa bunun önlenmesine yönelik tedbirler yararlı olacaktır. Hastalığın erken evrelerinde nöbetlerin dış uyarıcılarla tetiklenmeleri sıkça karşılaşılan bir durumdur. Bu nedenle bu dönemde uyarıcıların engellenmesi nöbetlerin önlenmesinde etkin olacaktır.

II. Tamamlayıcı ve Alternatif Medikal Tedaviler (TAM)

19. yüzyıl sonlarında bromürlerin, 20. yüzyıl başlarında antiepileptik ilaçların ve 1940'lerden itibaren de epilepsi cerrahisinin modern tıba girmesine kadar geçen binlerce yıl boyunca epilepsili hastalarda çeşitli tedaviler uygulanmıştır. Bunların bazıları bugüne kadar süregelmiştir. Günümüzde TAM tedavileri geleneksel tıbbın bir parçası olarak kabul edilmemekte, ancak gelişmiş ülkelerde bu tedaviler kronik hastalarda geleneksel tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen durumlarda genel sağlığın sürdürülmesi için sıklıkla kullanılmaktadır. Etkinlik ve güvenlik çalışmaları olmamakla birlikte ABD ve İngiltere'deki epilepsi hastalarının 1/3'ü, bitkisel tedavi ve/veya diyet ek tedavileri (dietary supplements) doktorlarına danışmadan almaktadırlar. Bu tedavilerin bazıları nöbetle ilişkili olmayan semptomlar (uyku güçlükleri, depresyon, bellek vb) için alınabilmektedir. Aynı zamanda bu tedaviler epilepsi hastalarında AEI'lerin yan etkileri ve komorbid hastalıkların semptomları için yardımcı olabilmektedir

TAM tedavileri başlığı altında; 1) Ayurveda, marihuana, melatonin gibi bitkisel tedaviler ve diğer diyet ekleri, 2) Yoga ve homeopati gibi beyin-beden teknikleri ve psikoterapiler yer almaktadır. Çocuklarda başvurulabilecek TAM tedavileri konusunda bilimsel çalışmalar ya hiç yoktur ya da marihuana uygulaması gibi bilimsel değeri kanıtlanmamış olgu sunumlarından ibarettir.

Marihuana (haşış, kenevir, kendir)

Günümüz de son yıllarda Marihuana tedavisinin etkinliği tekrar bilimsel platformda tartışmaya açılmıştır. Kannabinoidler 1970 den beri ABD de illegal ve bazı eyaletlerde legal olarak kullanılmakta olup, son yıllarda antiepileptik etkinliği tekrar gündeme gelmiştir. Kenevir 60'dan fazla lipofilik kannabinoid içerir. Kannabidiol ana psikoaktif olmayan kısımdır ve tetrahidrokannabiol (THC) ise birincil psikoaktif kısımdır. SSS'de iki kannabinoid reseptör bilinmektedir. Hipokampus, amigdala ve serebral korteksdeki GABAerjik (gama amino bütirik asit) internöronlarda yüksek oranda kannabinoid reseptörleri vardır. Bazı hayvan çalışmalarında THC'nin kindling'i baskılayabildiği, fakat diğer çalışmalarda da prokonvülzan olduğu bulunmuştur. Dört randomize kontrollü çalışma 1970 ve 1990 arasında yapılmış olup yeni bir randomize kontrolü çalışma henüz yoktur. Son yıllarda bazı ümitlendirici olgu bildirimleri vardır ancak sonuçlar tutarlı olmayıp genelleştirilemez.

Melatonin

Epilepside TAM tedavi olarak kullanılmakta ancak etkinlik ve güvenlik çalışmaları olmadığı gibi konunun netleştirilmesine dair bilimsel gereksinim de devam etmektedir.

Kaynaklar

- Ames FR, Cridland S. Anticonvulsant effect of cannabidiol. *S Afr Med J.* 1986;69:14.
- Arhan E, Serdaroglu A, Kurt G, Bilir E, Durdağ E, Erdem A, et al. The efficacy of vagal nerve stimulation in children with pharmaco-resistant epilepsy: practical experience at a Turkish tertiary referral center. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(4):334-9.
- Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology.* 1980;21:175-185.
- Devinsky O, Cilio MR, Cross H, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia.* 2014;55:791-802.
- Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011; 7:491-500.
- Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, Grobelny B, Geller E, Carlson C, Devinsky O, Doyle WK. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: Review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS N10 years. *Epilepsy & Behavior* 2011; (20): 478-483
- Fisher RS, Handforth A. Reassessment: vagus nerve stimulation for epilepsy: a report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999;53(4):666-9.

- Hauptman J, Mathern G. Vagal nerve stimulation for pharmacoresistant epilepsy in children. *Surg Neurol Int* 2012;3(5):269.
- Klinkenberg S, van den Bosch CN, Majoie HJ, Aalbers MW, Leenen L, Hendriksen J, Cornips EM, Rijkers K, Vles JS, Aldenkamp AP. Behavioural and cognitive effects during vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy - a randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17(1):82-90.
- Maa E, Figi P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:783-786.
- Mechoulam R. Marihuana chemistry. *Science*. 1970;168:1159-1166.
- Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, et al. Evidence-based guideline update: Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013;81;1453-1459.
- Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;29:574-577.
- Schachter SC, Acevedo C, Acevedo KA, Lai CW, Diop AG. Complementary and alternative medical therapies. In : Engel J and Pedley TA Editors. *Epilepsy, A Comprehensive Textbook*. 2nd ed. Wolters Kluwer/ Lippincott Williams& Wilkins. 2008; p.1407-1414
- Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, Harvey AS. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: more to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia* 2009;50:1220-1228
- Tremblay B, Sherman M. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. Paper presented at: Marijuana '90 International Conference on Cannabis and Cannabinoids; July 8-11, 1990; Kolympari, Crete.
- Wolf P. Behavioral Therapies. In: Engel J and Pedley TA Editors. *Epilepsy, A Comprehensive Textbook*. 2nd ed. Wolters Kluwer/ Lippincott Williams& Wilkins. 2008; p.1401-1405

ÇOCUKLARDA EPİLEPSİLERLE KARIŞABİLEN DURUMLAR

Belgin Petek Balcı

Çocuk ve Ergenle Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Epilepsilerin büyük kısmı çocukluk döneminde başlar ve bu yaşta başlayan diğere paroksizmal olaylarla kolaylıkla karışabilir. Bunların bazıları tedavi gerektirmez iken bazıları da acil tedavi gerektirebilen durumlardır. Bu bölümde çocuklarda epilepsiyle karışabilen klinik tabloları kısaca gözden geçirmek ve günlük pratiğimizde tanı yanlışlığına düşmememiz için bazı noktalara dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Senkoplar

Senkop, beyin kan akımının geçici olarak azalmasına bağlı ortaya çıkan kısa süreli bilinç ve tonus kaybı tablosudur. Bilincin etkilendiği tonik, atonik, jeneralize tonik klonik ve kısmen kompleks parsiyel nöbetlerle karıştırılabilmektedir. Hastadan iyi öykü alınmadığı durumlarda ayırıcı tanıdaki sorunların başında senkoplarda gözlenebilen konvülsif fenomenler gelir. Tonik motor aktivite ve miyokloniler senkopların %70-90'ında izlenmektedir. Senkopla ilişkili tonik kas aktivitesi senkopların yaklaşık yarısında görülür ve tonus artışı yere düşmeye neden olur. Bayılmanın ayakta durma/oturma sırasında olması, ağırlı uyaranla/sıcak ortam gibi durumlarda oluşması, bilincin hızlı düzelmesi nöbetten çok senkop düşündürür. Ayrıca idrar kaçırma, baş dönmesi /sersemlik, korku hissi, travma, gözlerde yukarı dönme, kısa süreli otomatizmler senkoplarda da görülebilir. Patofizyolojilerine göre 3 gruba ayrılabilir: Ortostatik senkoplar, vazovagal senkoplar, kardiyak senkoplar. Ancak üçünde de son ortak yol sistemik hipotansiyondur. Kardiyak kökenli senkoplar ile çocuk ve yaşlılarda ortaya çıkan senkoplarda prodromal belirtiler olmayabilir, bu da ayırımı zorlaştırabilir. Ayırıcı tanıda unutulmaması gereken önemli bir nokta da hem epilepsi hem de senkop klinik olarak tanı konulan tablolardır ve laboratuvar yöntemleri ancak yeterli klinik bilgi varsa yardımcı olabilir.

Selim Paroksizmal Vertigo

Bir kaç dakika süren, ani, seyrek gelen baş dönmesi ataklarıdır. Genellikle 1-5 yaşları arasında görülür. Çocukta ani korku ifadesi, yere oturma ya da anneye tutunma görülebilir. Migren ekivalanları arasında yer almaktadır. Bu çocuklar sıklıkla epilepsi tanısı alırlar. Reküran ataksinin de eşlik ettiği tipte dominant geçişli kalıtsal özellik bildirilmiştir.

Selim Paroksizmal Tortikollis

Bir yaş öncesi başlar, baş yana doğru eğilir, bazen gövdeyi de içine alabilir, huzursuzluk, bulantı-kusma eşlik edebilir, atak süresi dakikalardan saatlere varabilir, bazen 2-3 güne uzayabilir. Paroksizmal vertigo ile ilişkilendirilmektedir.

Paroksizmal Distoni, Diskinezi ve Koreatetoz

Semptomatik ya da idiyopatik gelip-geçici ekstrapiramidal hareketlerle karakterizelerdir. En iyi bilinenleri paroksizmal kinezijenik koreoatetoz (PKK) ve paroksizmal distonik koreoatetoz (PDK)'dur.PKK ani bir harekete bağlı olarak ortaya çıkan ünilateral/bilateral, koreik/distonik hareketlerden oluşur. Bir iki dakika süren ataklar gün içinde çok sayıda (<100) gelebilirler. Hastaların %75'i dominant geçişli ailevi özellik göstermektedir. PDK'da ataklar stres, alkol ya da kahve alınımına bağlı ortaya çıkar, birkaç saate uzayabilir, dominant geçişlidir.

Sandifer Sendromu

Ağır gastro-özofajial reflü ile birlikte oluşan distonik hareket bozukluğudur. Spazmlar uykuda kaybolur ve hastalığın paroksizmal doğası nedeni ile nöbetle karıştırılabilir. Ense, sırt ve üst ekstremiteleri içine alacak şekilde ark şeklinde gerilme ve rijid opistotonik postürle şekillenen bir torsiyon distonisidir. Reflü semptomları belirgin değilse infantil spazmlarla ya da diğer distoni nedenleriyle karıştırılabilir.

Aşırı İrkilme ve Hiperekpleksi

Aşırı irkilme tablolarında; işitsel, görsel, dokunsal ya da diğer proprioseptif uyanarlara karşı olağandan daha abartılı bir sıçrama yanıtı olur. Minör formunda irkilme dışında bir bulgu yoktur. Majör formunda doğumdan itibaren uykuda kaybolan hipertoni mevcuttur. Bu bebeklerde irkilme yanıtı her seferinde uzun süreli bir tonik kasılmayı tetikler. Bu sırada bebek apne nedeniyle kaybedilebilir. Bir yaş sonrası hipertoni giderek azalır ancak yerine uykuya dalarken oluşan miyokloniler başlar. Dominant geçişlidir.

Migren

Migren ve epilepsi benzer fizyopatolojik mekanizmalara sahip, birbirleriyle ilişkili iki hastalıktır. Migrenlilerin yaklaşık % 6'sında epilepsi, epilepsililerin % 25'inde migren vardır. Migrenin prevalansı yaş büyüdükçe artış gösterir; adolesan dönemle birlikte kızlarda rastlanma oranı ~% 15'lere çıkarak erkeklerin iki katını geçmektedir. Migrenlilerin yaklaşık 1/5'i ilk atağını 5 yaş altında geçirmektedir. Migren aurası oksipital nöbetlerin vizüel semptomlarına benzer. Ancak, genelde süreleri daha uzundur ve renksizdirler. Baş ağrısı, bulantı ve kusma her iki durumda da görülebilir.

Migrenle İlişkili Durumlar

Nadiren nöbetlerle karışabilmektedir. Bu tablolar aşağıda sıralanmıştır

a) Periyodik Sendrom

Özellikle erken yaşlarda ve belli aralarla yineleyen bazı olaylar (tekrarlayan ateş, tekrarlayan bacak ağrıları v.b.) migren niteliğinde kabul edilmektedirler.

b) Siklik Kusma

Tekrarlayıcı kusmalarla karakterizedir (mak. saatte 4 kez) ve çoğunlukla 3-4 yaşlarında görülür. Saatler ve günler sürebilir; 2-4 haftalık aralar gözlenir, dehidratasyon ve ketoza yol açabilir, karın ağrısı, renk solması, şiddetli iştahsızlık ve halsizlik, öğürmeler, bulantı, diyare, hipertansiyon, ateş, diyaforez gibi otonomik semptomlar eşlik edebilir. En çok otonomik status'un eşlik ettiği bir epilepsi olan Panayiotopoulos sendromu ile karışır. Siklik kusma tanısı koymadan önce hastalarda psikosomatik nedenler, ketotik, non-ketotik hipoglisemiler, üre sikluslu defektleri gibi nedenler araştırılmalıdır.

c) Abdominal Ağrı

Sıklıkla psikojeniktir, migren ender bir nedendir. Ağrı periumbilikal ve kramp tarzındadır. Kusma eşlik edebilir.

Çocukluğun Alternan Hemiplejisi

Genellikle 1 yaş öncesi başlar. Göz kürelerinde diskonjuge hareketler, nistagmus, tonik/distonik/opistotonik episodlar, gelişim-geçici flask hemiplejiler, bunlara sonradan eklenen taraf değiştiren hemipleji (ve/veya tetrapleji) atakları ile seyreder. Ayrıca paroksizmal olarak solunum, kalp ritim değişiklikleri, ciltte vazomotor değişimler gibi otonomik semptomlar da görülebilir. Ataklar bir kaç dakikadan bir kaç güne kadar sürebilir, atak sırasında beliren kasılmalar tonik epilepsi nöbetleri ile karışabilir. Semptomların uykuda kaybolması ve uyanıklığı izleyen ilk yarım saatte görülmemeleri ayırıcı tanıda yararlıdır. Epilepsi nöbetlerinin de birlikte görülebilir, iktal EEG yararlıdır. Üzüntü, heyecan, sıcak banyo gibi çeşitli etmenler atakları tetikleyebilir.

Psödonöbetler

En sık adolesanlarda dikkati çekmekle birlikte küçük çocuklarda da görülebilen psikojenik non-epileptik nöbetlerin bazen epilepsi nöbetlerinden ayırt edilmesi çok güç olabilir. Epilepsi ön tanısı ile başvuranların yaklaşık 1/5'inde bu duruma rastlanır. Bazen gerçek epilepsi nöbetleriyle birlikte görülürler ve dirençli epilepsi yanılığısına neden olabilirler. Psikojenik non-epileptik nöbetleri ayırt etmede hastalık öyküsü, ailenin gözlemi, nöbetlerin kamera görüntüsü, iktal EEG bulguları değerli bilgiler verir. Psikojenik non-epileptik nöbetli hastalarda psödo-epileptik status da sıkça gözlenebilir. Konvülfif non-epileptik psikojenik nöbetler çoğunlukla strese bağlı oluşurlar ve telkine duyarlıdırlar; uyanık halde ve etrafta başkalarının varlığında olurlar, stereotipi yoktur. Konvülsiyonlar geçici olarak durdurulabilirler, göz kapakları açılmaya çalışılırsa dirençle karşılaşılır, postiktal konfüzyon gözlenmez.

Hiperventilasyon Sendromu

Zorlu soluk alma ile şekillenen tablo sıklıkla adolesan yaşta ve daha çok kızlarda görülür. Ayrıca tabloya göğüs ağrısı, sersemlik hissi, dispne, senkop ve dalmalar eklenebilir, bu durumda epilepsi ile karıştırılabilir. Uzayan ataklarda kese kağıdı solunumu hem atağı durdurmada hem de tanıda yararlıdır.

Episodik Kontrol Bozukluğu Sendromu

Ani öfke atakları çocuk ve adolesanlarda görülür. Belirgin bir neden yoksa veya birlikte bilinç bulanıklığı, uyku hali varsa kompleks parsiyel nöbetlerle ile karıştırılabilir.

Kompulsif Valsalva Reaksiyonu

Davranışsal sorunları olan bazı çocuklarda kompulsif valsalva manevrası sonucu atonik senkopal nöbetler oluşabilir. Ciddi senkop atakları fatal sonlanabilir. Valsalva manevrası öncesinde hiperventilasyon olabilir. Bu atakların en sık görüldükleri durumlar otizm ve Rett sendromudur.

Pavor Nocturnus (gece korkusu)

Süt çocukluğu ve çocukluk dönemlerinde sık görülür ve epilepsi ile en çok karışabilen tablolardan biridir. Çocuğun ani bir korku ve çılgınlıkla uykudan kalkarak şaşkın, korkulu, konfüze bir duruma girdiği tablodur. Sayıklamalar, sorulara eksik ya da anlamsız yanıt verme görülebilir. Kısa ya da uzun sürebilir; ertesi sabah olayı hatırlamaz. Ender olarak puberteden sonraya uzayabilir. Olay yavaş uykuda gerçekleşir.

Somnambulizm (uykuda yürüme)

Hasta sorulanları kısmen yanıtlayabilir ancak konfüzedir. Dışarı çıkma ya da evin içinde anlamsız dolaşma davranışı görülebilir, sonradan olayı hatırlamaz.

*Gece korkusu ve uykuda yürümenin ortak genetik predispozisyona sahip oldukları gösterilmiştir. Epilepsi ile ayırıcı tanıda iktal EEG yararlıdır.

Uyku Miyoklonileri

Uykuya dalarken görülür, fizyolojiktir. Nadiren miyoklonik epilepsi ile karışabilir.

Noktürnal Miyoklonus

Uyku içinde görülen, genellikle tek taraflı veya asimetrik olarak bacaklarda görülen ve kısmen ritmik olabilen miyokloni tablosudur. Nadiren miyoklonik epilepsi ile karışabilir.

Stereotipiler, Ritmik Hareketler

Bebeklerde ve küçük çocuklarda uykuya dalma sırasında baş sallama, baş vurma, öne-arkaya-yanlara beden hareketleri şeklinde görülen ritmik hareketlerdir. Ancak derin

uykuda ve uyanıklıkta da görülebilirler. Genellikle okul öncesi dönemde kaybolurlar, ileri yaşa uzarsa ve başka belirtiler de eklenirse otizm gözden kaçırılmamalıdır.

Mastürbasyon

Süt çocukluğundan itibaren başlayabilen okul öncesi dönemde daha çok kız çocuklarında rastlanan mastürbasyon da stereotipik-ritmik özelliklere sahip bir davranış değişikliğidir. Bakışların dalgınlığı bazı durumlarda epilepsiyle karıştırılması mümkündür.

Pick Wick Sendromu

Obez çocuklarda görülür, uykuda hipoventilasyonla birlikte olan apne periyodları görülür. Gece apne periyodları nedeniyle kesintiye uğrayan uyku nedeniyle gündüzleri uykuludurlar.

Konjenital Sentral Alveoler Hipoventilasyon Sendromu (Ondin'in Lâneti)

Yavaş uyku sırasında santral apneler oluşur, yüksek mortaliteyle seyreder.

Narkolepsi-Katapleksi Sendromu

Narkolepsi çoğunlukla genç ve yetişkinlerde görülmekle birlikte çocuklarda da görülebilen, engellenemeyen uyku ataklarıyla giden bir hastalıktır. Katapleksi ise, ani bir duygulanma ile oluşan istemli kaslardaki tonus çözülmesi halidir. Bazen uyku paralizi ve hipnagogik halusinasyonlar da görülebilir. Çocukta katapleksi atakları atonik nöbetlerle karıştırılabilir.

Kleine-Levin Sendromu

Genellikle adolesan yaşlarda ve çoğunlukla erkeklerde görülür. Hipersomni, aşırı yeme ve seksüel inhibisyonda azalma ataklarıyla birlikte davranış kusurlarıyla giden bir sendromdur.

*Çocukta epilepsiyle karışabilen durumların motor fenomen eşliğine göre ayırımı tanı karmaşasında yararlı olabilir:

Tekrarlayıcı stereotipik spazmlar:

İnfantil spazmlar

Süt çocuğunun selim miyoklonusu

Yüz tikleri

Davranışsal stereotipiler

Hipertoni

Hiperekpleksi

Sandifer Sendromu

Rett Sendromu

Hipotoni ve düşmeler

Kardiyak aritmiler

Senkop

Katapleksi

Atonik nöbetler

Distoni

Selim paroksizmal tortikollis

Paroksizmal distoni/diskineziler

İlaç reaksiyonları

Ayakta duramama-denge bozukluğu

Selim paroksizmal vertigo

Epizodik ataksiler

Posterior fossa tümörleri

Periyodik paraliziler

Kaynaklar

Adams RD, Victor M, Ropper AH. 'Epilepsy and disorders of consciousness' in: Adams RD, Victor M, Ropper AH. (Eds.) Principles of Neurology. 6th ed. New York: Mc Graw-Hill Companies.1997, pp 311-380.

Bhatia MS. Pseudoseizures. Review. Indian Pediatrics 2004 Jul; 41(7):673-9.

Dervent A. TND Çocuk nörolojisi tanı ve tedavi kılavuzu, 2011,S.53-63.

Lembert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: A videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. Ann Neurol, 1994;36:233-237.

Panayiotopoulos CP. The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005.

Serdaroğlu A, Karaağaç N, Uludüz D, Saygı S. Epilepsi. İn:Bora İ, Yeni SN, Gürses C. (eds) Epilepsinin ayırıcı tanısı. 1.baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008. S: 569-592.

ÇOCUKTA SENKOPLAR

Sema Saltık

Tanım

Senkop, postural tonus kaybıyla giden ve kendiliğinden düzelen ani, kısa, geçici bilinç kaybıdır. Bu tablo, adolesan dönem başta olmak üzere tüm yaş gruplarında görülebilmekte ve çocukların %15-50'sinin adolesan dönemi bitmeden senkop geçirdiği bildirilmektedir.

Patofizyoloji

Serebral kan akımında ve beynin oksijenizasyonunda azalma veya daha nadiren beyin kan akımında azalma olmaksızın beyin için gerekli esansiyel maddelerin azalması (hipoglisemi vb.) senkop gelişiminde sorumlu tutulmaktadır. Serebral korteks veya beyin sapı retiküler aktive edici sistemde yaklaşık 10-15 saniye kan akımı durması bilinç ve postural tonüs kaybına yol açacaktır. Serebral perfüzyon da % 20- 35 azalma ya da 5 ile 10 saniye süreyle hipoperfüzyona bağlı senkop oluşabilmektedir.

Senkop Nedenleri

Çocuklarda basit fizyolojik değişikliklerden yaşamı tehdit eden ciddi hastalıklara kadar pek çok neden serebral kan akımını etkileyerek senkopa yol açabilir. Senkobun altta yatan nedenlere göre sınıflandırılması aşağıda özetlenmiş olup tablo 1'de ayrıntılı verilmiştir.

- Otonomik (vazovagal, durumsal, ortostatik...) nedenler
- Kardiyak nedenler
- Metabolik nedenler
- Senkopu taklit eden durumlar (migren, nöbetler, psikiyatrik...)

Çocuk acil merkezli çalışmalarda otonomik nedenlerin % 80'e varan oranlarda görüldüğü; nöbet, migren gibi nörolojik tabloların ise yaklaşık % 20'sinde gözlemlendiği bildirilmektedir. Hipoglisemi, sıcak çarpması, anafaksi, kardiyak nedenler gibi hayatı tehdit edici durumlar % 1-2 gibi nadir görülmekle birlikte ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 1. Çocuk ve adölesanlarda senkop nedenleri

| |
|---|
| Refleks Senkoplar Vazovagal senkop Durumsal refleks senkop Karotis sinüs senkopu |
| Soluk tutma |
| Ortostatik Hipotansiyon Primer veya sekonder otonom yetmezlik İlaçlar Volüm kaybı |
| Kardiak Senkoplar |
| Aritmiler |
| Uzun QT sendromu Brugada sendromu Ailevi katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi Kısa QT sendromu Preeksitasyon sendromları (Wolf-Parkinson White...) Bradiaritmiler (Komplet AV blok, sinüs nodu disfonksiyonu) |
| Yapısal kalp anomalileri |
| Hipertrofik kardiomyopati Aort stenozu Dilate kardiomyopati Pulmoner hipertansiyon Akut miyokardit Koroner arter anomalileri Konjenital kalp hastalığı |
| İlaç ve toksik nedenler |
| Nörolojik senkoplar/senkopu taklit eden durumlar Nöbet Migren Narkolepsi Subklavian çalma sendromu Serebrovasküler hastalıklar Kafa içi basınç artması |

Tablo 1'in devamı. Çocuk ve adölesanlarda senkop nedenleri

Anafilaksi

Metabolik nedenler

Hipoglisemi

Hipokalsemi

Hipoksi , Hipokapni

Sıcak çarpması

Psikiyatrik

Hiperventilasyon

Anksiyete, depresyon, panik atak, konversiyon...

REFLEKS SENKOP

Bu grupta; vazodilatasyon ve/veya bradikardi (nadiren taşikardi) şeklinde bir refleks yanıtın oluşması ile gelişen sistemik hipotansiyon ve serebral hipoperfüzyon sonucu geçici bilinç kaybı görülür. Vazovagal senkop, durumsal senkop, karotis sinüs senkopu ve atipik formları vardır.

Vazovagal senkop: Çocukluk çağındaki senkopun en sık nedeni olup, acile senkop nedeniyle başvuran çocukların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Tipik klinik tabloyu senkopu uyaran bir faktör ve prodrom bulguları oluşturur. Ayağa kalkma, korku, stres (fiziksel veya emosyonel), kan alınması, kan görme, heyecan, ağrı ve hatta bazı refleks uyaranlar (çiğneme, idrar yapma, saç tarama) tetiği çeken faktörler olarak bilinmektedir. Senkop sırasında hastalar hemen daima ayakta ve bulantı, terleme, solukluk, fenalık hissi, görsel değişiklikler (görme keskinliğinde azalma, çift görme) gibi prodromal semptomlar bulunur. Patogenezinde, emosyonel faktörlere bağlı olarak artan katekolaminler sorumlu tutulmaktadır. Kalbin aşırı kasılması ve kalpteki mekanoreseptörlerin uyarılmasıyla paradoks refleks oluşarak sempatik sistem inhibe, parasempatik sistem ise aktive olmaktadır. Böylece periferik vasküler direnç azalmasıyla hipotansiyon, bradikardi ve senkop gelişir. Senkop genellikle çok kısa (20-30 saniye) sürer. Atağın bitmesi ile bilinç hemen açılır. Ancak bulantı, solukluk, terleme gibi bulgular devam edebilir. Tanı; tetikleyici faktörler ve prodromal bulguların öyküde varlığı, tipik klinik bulgular ve diğer nedenlerin dışlanması ile konur. Şüphe halinde "Tilt" testi tanıda yardımcıdır. Atakların büyük bölümü kendiliğinden son bulduğundan prognozu iyidir.

Vazovagal senkop sırasında hastanın sırt üstü yatar pozisyonda iken ayaklarının yukarı kaldırılması ile beyne giden kan akımı arttırılmaya çalışılır. Tekrarlayan vazovagal senkop ataklarını engellemek için aşağıdaki öneriler sunulur:

- Sıvı alımını arttırmak (yaklaşık 30-50 ml/kg/gün)
- Tuzlu yiyecekler (kraker...)
- Kafeinli ürünlerden uzak durma

• Ayakta uzun süre kalınacaksa venöz göllenmeyi önlemek için bazı hareketler yardımcı olabilir; eğilip dizleri tutmak, ekstremitelere kaslarını kasma, parmak uçlarında yükselme, kollarını katlama, bacaklarını çarprazlama...

Durumsal Refleks Senkop: Defekasyon, miksiyon, öksürme, yutkunma gibi çeşitli durumlarda otonomik sinir sistemi uyarılarak refleks mekanizmalarla vazodepresör ve/veya kardiyoinhibitör cevap gelişimi sonucu senkop görülebilmektedir. Bu tip senkopların tanısı öyküde uyarıcı faktörün tespitiyle konur.

Karotis Sinüs Senkopu: Karotid bifurkasyonda bulunan karotis cisim, basınca duyarlı reseptörler içerir. Karotis sinüs aşırı duyarlılığı olan kişilerde (sıklıkla erişkinlerde) yakası dar gömlek gibi uyarıcı otonom cevaplara yol açarak bradikardi, asistoli ve hipotansiyona neden olabilir.

Ortostatik hipotansiyon: Postural değişikliklerle kan basıncında ani düşme gelişmesi sonucu görülür. Ortostatik senkop daha çok erişkinlerde görülen bir senkop nedenidir. Çocuklarda otonomik sinir sistemini etkileyen diyabetik nöropati, amiloidoz, pernisiyöz anemi, spinal kord lezyonları, siringomiyeli ve Addison gibi hastalıklara eşlik edebilir. Ayrıca vazomotor tonus ve kalp ritmi üzerine etkili ilaçlar (sedatifler, fenotiazin türevleri, nitratlar, antihipertansif ve antidepresanlar), kusma, ishal, kan kaybı, aşırı terleme gibi dehidratasyona yol açan durumlar da ortostatik hipotansiyon ve senkopa yol açabilir. Tedavide sıvı kaybı yerine konur.

Soluk Tutma Nöbetleri: Tipik olarak 6-24 ay arası süt çocuğunda ağrı, heyecan, korku gibi emosyonel faktörlerle tetiklenen siyanotik veya soluk tipte katılma ataklarıdır. Vazovagal senkopun bir varyasyonu olarak kabul edilebilir. Patogenezi otonomik disfonksiyonun rol oynadığı kabul edilmektedir. Siyanotik form; soluk tutma ile başlar ve sonra siyanoz, bilinç kaybı gelişir. Oysa soluk tipte önce bilinç kaybı sonra soluk tutma görülür. Kısa bir postür alma veya tonik-klonik motor aktivite her iki tabloya eklenebilir. Soluk tutma nöbetlerinin klinin seyri genellikle iyi olup 5 yaş civarında kaybolur. Bazı çocuklarda daha sonra vazovagal senkop gelişebilir.

Toksik Nedenler: Kardiyak outputu azaltan (barbitüratlar, trisiklik antidepresanlar, fenotiazinler...) ve ani bilinç kaybına neden olan (kokain, alkol, opiatlar...) ajanların ve QT uzamasına yol açması ile karbonmonoksit intoksikasyonu hayatı tehdit eden senkopa neden olabilir.

Hipoglisemi: Hipoglisemik çocukta sıklıkla önce güçsüzlük, açlık hissi, terleme gözlenir. Kan şekeri düştükçe taşikardi, ajitasyon, tremor, konfüzyon ve bilinç kaybı gelişir.

NÖROLOJİK SENKOP:

Çok nadiren senkopun birincil nedenidir. Senkopla karışan nörolojik tablolar ayırıcı tanıda önemlidir. Kalıcı nörolojik defisit veya bilinç kaybı olan hastalar gerçek senkop değildir. Ancak inme, beyin sapı iskemisi gibi nedenler retiküler aktive edici sistem kan akımında bir azalmaya neden olabilir. Beyin sapı iskemisinin diğer nedenleri, baziler arter migreni ve subklavian çalma sendromudur.

Nöbetler: Nöbet sırasında bilinç ve postüral tonus kaybı görülebilir. Ancak nöbet senkop atağından daha uzun sürer. Aura, uzamış tonik-klonik aktivite varlığı, dilini ısırma gibi yaralanma olayları, ağızdan köpük gelme, enürezis öyküsü genellikle nöbet lehine değerlendirilir. Nadiren senkop sırasında ekstremitelerde kasılma gibi anormal hareketler, hatta bazen idrar inkontinansı olabilir. Böyle bir senkop atağının epileptik nöbetten ayırımı güçtür. Tipik bir senkopta çocuk hızla kendine gelir. Epileptik bir nöbette ise çoğu kez postiktal olarak bilinçte bulanıklık ve uykuya eğilim ile giden devre vardır.

Migren: Özellikle baziller migren; ataksi, vertigo ve şuur kaybı bulguları nedeniyle senkop ile karışabilir. Ancak şuur kaybının uzun sürmesi, baş ağrısı kusma gibi diğer nörolojik bulguların varlığı ile ayırıcı tanı yapılabilir.

Narkolepsi: Emosyonel tetiklenme sonucu kas tonusunda çözülme ile şekillenen katapleksi senkopu taklit edebilir. Bu tabloda uyku bozukluğunun diğer bulguları (uykuda yürüme, gün içinde uyuma, hipnajonik halüsinasyonlar, uyku paralizisi...) sorgulanır.

KARDİYAK SENKOP:

Çocuklarda daha nadir olmasına karşın ani ölüm riski nedeniyle mutlaka dışlanmalıdır. Aritmiler veya yapısal kalp anomalilerine bağlı senkoplar olarak iki grupta ele alınırlar. Her iki grupta da serebral perfüzyonu korumak için yeterli kardiyak atım sağlanamamaktadır. Bu sisteme ait senkoplar egzersiz sonrasında gelişen çarpıntı, göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi bulgularla birlikte görülebilir. Ancak hiçbir belirti vermeden ani olarak gelişebileceği de unutulmamalıdır.

Yapısal Kalp Anomalileri: Ani ölüm görülen genç atletlerin çoğunda altta yatan neden farkedilmemiş yapısal kalp anomalileridir. Özellikle düzeltilmiş fallot tetralojisi, büyük arter transpozisyonu ve aort stenozu gibi kardiyak defektlerde ani ölüm görülebilir. Opere edilmiş konjenital kalp hastalıkları kötü seyirli aritmiler için risk oluşturmaktadır. Obstrüktif kardiyak patolojilerde, egzersiz sırasında vasküler direnç düşmesine rağmen kardiyak debinin darlık nedeniyle artmadan sabit kalması nedeniyle hipotansiyon ve senkop görülebilir. En sık sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu görülür. Nitekim egzersiz sırasında gelişen senkop, aort darlığı ve hipertrofik kardiyomiyopatinin tipik bulgusudur. Sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu ve pulmoner hipertansiyonun yanı sıra sağdan sola şantlı kalp hastalıkları, atriyal miksoma, masif pulmoner emboli ve mitral darlığı

çeşitli derecelerde obstrüksiyon yaparak senkopa yol açabilir. Ayrıca miyokardit gibi kalp kasının kasılma fonksiyonunda bozukluk görülen hastalıklarda da ani bilinç kaybı görülebilir. Kardiyak hastalıklarda egzersiz öyküsü olmadan senkop görülebileceği gibi, bazı ilaçlar, sıcak, stres vazodilatasyon da senkopu tetikleyebilmektedir.

Ritm Bozuklukları: Ritm ve iletim bozuklukları senkop nedenlerinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Primer elektriksel bozukluklar, kalp yapısı normal olan çocuklarda görülür. Bu aritmiler, eksojen faktörlere (metabolik bozukluk, ilaç alımı...) veya kalıtsal elektrofizyolojik anomalilere (uzun QT sendromu...) bağlı olabilir. Konjenital kompleks kalp hastalıkları, kalbe yapılan cerrahi girişimler, enfeksiyonlar (endokardit, miyokardit, Lyme hastalığı), infiltratif/dejeneratif hastalıklar (sistemik lupus eritematozis, amiloidoz, skleroderma, polimiyozit, Sjögren hastalığı, romatoid artrit, tümörler, Kearns-Sayre sendromu) ve ilaç toksisiteleri geçici veya kalıcı kalp bloğuna yol açan başlıca durumlardır. Atriyoventriküler bloklar prodrom belirtileri olmaksızın ani gelişen senkopla karakterizedir. Bazı bloklar, kalp pili uygulanmasını gerektirecek kadar ciddi semptomlu senkoplara yol açabilir. Bradikardilerin yanı sıra ventriküler ve supraventriküler taşikardiler de önemli senkop nedenidir. Kalp hızının artmasıyla sol ventrikül diyastolik dolma süresi kısaltmakta ve kritik hıza ulaşıncaya kadar kardiyak debi iyice azalarak senkop gelişmektedir. Doğuştan ve edinsel kalp hastalıkları, elektrolit bozuklukları (hipopotasemi...), ilaçlara bağlı olarak taşikardi gelişebilir. Polimorfik ventriküler taşikardi (Torsades de Pointes) uzun QT sendromlu hastalarda senkop ve ani ölüme yol açan bir taşikardi tipidir. Doğuştan olan formunda işitme kaybı ve ailede ani ölüm öyküsü olduğundan ayırıcı tanıda aile öyküsü önemlidir. Senkopa yol açabilecek diğer ritm bozuklukları; hasta sinüs sendromu, "Wolf-Parkinson-White" sendromu, "atriyal fibrilasyon" ve "atriyal flutter" dır.

Psikiyatrik nedenler: Özellikle adolesan döneminde histeri, konversiyon bozukluğu, anksiyete, panik atak, depresyon gibi psikiyatrik bozukluklarda senkop benzeri tablolar görülebilir. Ayırıcı tanıda olayın başkalarının yanında olması, yaralanmanın, kan basıncı ve nabız sayısında artmanın olmayışı önemli bulgulardır. Gerçek bilinç kaybının gelişmediğine dair ipuçları araştırılabilir. Hiperventilasyon, emosyonel stres ile göğüs ağrısı, göğüste sıkışma, nefeste daralma hissi ile şekillenir. Ayrıca başdönmesi, parestezi ve görsel değişiklikler ilave olabilir. Hipokapni, serebral vazokonstriksiyon senkop oluşumunda sorumlu tutulmaktadır.

Anafaksi: Anafaksi durumunda bazen hayatı tehdit edici olabilen senkop gelişebilmektedir. Senkop öncesindeki flaşing, kaşınma, öksürük, bronkospazm gibi erken bulgular belirgin değilse veya öyküde belirtilmemişse tanı zor olabilir.

Klinik Değerlendirme

Öncelikle hayatı tehdit edici bir olması sebebiyle her hastada kardiyak nedenler dışlanmalıdır. Öyküde dikkat edilecek bazı noktalar aşağıda özetlenmiştir.

- Senkopu başlatan veya uyaran faktörleri tanımlayabilmek için; çocuğun senkop öncesi ve başlangıcındaki pozisyonu, aktivitesi, postural değişikliği ve yüksek sesle uyarılma, egzersiz, ağrı, emosyonel stres, hiperventilasyon varlığı sorgulanır.
- Senkopun tarif edilmesi; senkop başlamadan hemen önce ve sırasındaki çocuğun ifade ettiği bulgular ve olayı görenlerin tanımları not edilir. Özellikle çarpıntı, göğüs ağrısı, anormal motor aktivite, başlangıçta oturmaya çalışma, prodromal bazı bulgular (baş dönme, bulantı, terleme, güçsüzlük, görsel değişiklikler...) araştırılır.
- Özgeçmişte, daha önce senkop atakları, kardiyak hastalık veya kardiyak hastalığa neden olabilecek sorunlar (romatizmal kalp hastalığı, Kawasaki...), psikojenik bozukluklar, hipoglisemiye neden olabilecek hastalıklar (diabetes mellitus...), kızlarda mensturasyon durumu, kullandığı ilaçlar araştırılır.
- Aile öyküsünde; erken ani ölüm, işitme engelli akraba, kardiyak hastalık, vazovagal senkop varlığı sorgulanır. Kalıtsal ritm bozuklukları, familial kardiyomiyopati, vazovagal senkop (yaklaşık % 90 ailevidir) için tanıda yol gösterici olabilir.

Vital bulguları içeren fizik muayene, kardiyak ve nörolojik muayene ayrıntılı yapılıır. Kan basıncı ölçümleri her iki kolda da alınmalıdır. Eşit olmayan kan basıncı aort diseksiyonu veya subklavyan çalma sendromunu gösterir. Ortostatik hipotansiyonu değerlendirmek için hasta 5 dakika sırtüstü yattıktan sonra ayakta kan basıncı ölçümleri, 2-3 kez alınır. Sistolik kan basıncında 20 mm Hg üzerinde azalma pozitif olarak kabul edilir.

Tetkikler

Senkopun değerlendirilmesinde standart olarak tüm hastalara elektrokardiyogram (EKG) uygulanmalıdır. EKG, gerek bazı yapısal kalp hastalıkları gerekse ritm ve ileti bozuklukları hakkında bilgi verir. Ekokardiyogram kalp hastalıklarının tanısında kullanılan uygulaması kolay, noninvazif bir tetkik olup, pratikte rutin olarak senkopun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Kalp hastalığı düşünüldüğünde, senkop egzersiz sırasında veya sonrasında gelişmişse, çarpıntı hissi, göğüs ağrısı, ailede ani ölüm veya kalıtsal kalp hastalığı öyküsü varlığında ve nedeni açıklanamayan senkoplarda ileri kardiyak değerlendirme yapılmalıdır. Egzersiz testi, holter, daha nadiren elektrofizyolojik çalışma, kalp kateterizasyonu tetkikleri bu amaçla uygulanabilecek tetkiklerdir.

Laboratuvar tetkikleri içinde hemen atak sonrasında kan şekeri tetkiki, anemi için hematokrit tayini, menarş gören kızlar için gebelik tetkiki, toksikolojik inceleme kliniğe göre öncelikli tetkiklerdir. Elektrolitleri içeren rutin biokimyasal tetkik, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri gibi geniş çalışma istenmekle birlikte olaydan sonraki asemptomatik dönemde nadiren yardımcı olurlar.

Vazovagal senkop tanısı için aile öyküsü ve klinik tablo yeterli olabilir. Ancak şüpheli tekrarlayan senkoplarda, yüksek riskli tek atakta, kardiyak değerlendirme negatirse "Tilt" testi istenir. Vazovagal senkop tanısı için sensitivitesi % 65-75, spesifitesi % 90 dır. Tilt masasına yatırılan hasta, masayla birlikte başı yukarıda olacak şekilde kaldırılarak yerle 60-70 derece açı

yapacak duruma getirilerek 20-45 dakika bekletilir. Bu sırada kan basıncı ve nabızı 5 dakikada bir izlenir. Çocukta bradikardi ve/veya hipotansiyon ile birlikte senkop görülürse test pozitif olarak yorumlanır. Negatif olduğunda izoproterenol gibi provake edici ilaçlar ile test tekrarlanabilir.

Epileptik nöbet düşünülen durumlarda (öyküde nöbetlerin olması, atak sırasında kasılmalar, ağzından köpük gelme ve yaralanma gibi bulguların eşlik etmesi, atak sonrası konfüzyon durumunun uzun sürmesi, postiktal bulgu varlığı...) elektroensefalogram (EEG) tetkiki uygulanmalıdır. Açıklanamayan senkop olgularında EEG rutin olarak yapılmaktadır. Nörolojik görüntüleme yöntemlerine (bilgisayarlı beyin tomografisi, magnetik rezonans görüntüleme) fokal nörolojik bulgusu olan, travma öyküsü olan veya epilepsi düşünülen vakalarda başvurulmaktadır.

Kaynaklar

- American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of patients presenting with syncope. *Ann Emerg Med* 2001; 37:771.
- Atkins D, Hanusa B, Sefcik T, Kapoor W. Syncope and orthostatic hypotension. *Am J Med* 1991; 91:179.
- Boehm KE, Morris EJ, Kip KT, et al. Diagnosis and management of neurally mediated syncope and related conditions in adolescents. *J Adolesc Health* 2001; 28:2.
- DiMario FJ Jr, Wheeler Castillo CS. Clinical categorization of childhood syncope. *J Child Neurol* 2011; 26:548.
- Driscoll DJ, Jacobsen SJ, Porter CJ, Wollan PC. Syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1039.
- Friedman KG, Alexander ME. Chest pain and syncope in children: a practical approach to the diagnosis of cardiac disease. *J Pediatr* 2013; 163:896.
- Goble MM, Benitez C, Baumgardner M, Fenske K. ED management of pediatric syncope: searching for a rationale. *Am J Emerg Med* 2008; 26:66.
- Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med* 2000; 343:1856.
- Lewis DA, Dhala A. Syncope in the pediatric patient. The cardiologist's perspective. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46:205.
- Massin MM, Bourguignon A, Coremans C, et al. Syncope in pediatric patients presenting to an emergency department. *J Pediatr* 2004; 145:223.
- Massin MM, Malekzadeh-Milani S, Benatar A. Cardiac syncope in pediatric patients. *Clin Cardiol* 2007; 30:81.
- Pratt JL, Fleisher GR. Syncope in children and adolescents. *Pediatr Emerg Care* 1989; 5:80.
- Prodinger RJ, Reisdorff EJ. Syncope in children. *Emerg Med Clin North Am* 1998; 16:617.
- Scott WA. Evaluating the child with syncope. *Pediatr Ann* 1991; 20:350.
- Steinberg LA, Knilans TK. Syncope in children: diagnostic tests have a high cost and low yield. *J Pediatr* 2005; 146:355.
- Zhang Q, Du J, Wang C, et al. The diagnostic protocol in children and adolescents with syncope: a multi-centre prospective study. *Acta Paediatr* 2009; 98:879.

ÇOCUKTA AĞRI-TEMEL KAVRAMLAR VE MUAYENE YÖNTEMLERİ

Nurten İnan

Çocuk ve Ergenle Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Çocuklarda ağrı, bu konu ile ilgili araştırmaların başlangıç yılları olan 1970'li yıllarda tedavi edilmesi gereken bir sendrom olmaktan çok, tanıya yardımcı bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Yenidoğan ve infantlarda da ağrı deneyimi olduğu ancak 1980 ve sonrası yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir.

Günümüzde neonatal dönemde dahi ağrılı uyarana mağruz kalanlarda beyin gelişimi üzerine nasıl etkilerin olduğu ve ileri dönemde ağrıya duyarlılık oluşturduğu bilinmektedir.

Ağrı algılaması için gereken komponentler 25. gestasyonel haftada tamamen gelişmiştir, ancak endojen inhibitör sistem gelişimini daha sonraki haftalarda da devam ettirmektedir.

Çocuklarda ağrı değerlendirme ve tedavi yöntemlerini belirlemek için öncelikle ağrı sınıflamasını yapmak uygun olacaktır.

Ağrı Sınıflaması

Tanı ve tedavi açısından ağrı sınıflaması kolaylık sağlamaktadır. Genel olarak, zamana göre sınıflamada akut ve kronik olmak üzere iki başlık altında inceleyebiliriz.

1. Akut ağrı: Ani başlayan, neden olan lezyon ile ağrı arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişki bulunan ve iyileşme sürecinde giderek azalıp kaybolan, nosiseptif nitelikte bir ağrıdır. Akut ağrı ile beraber taşikardi, terleme, solukluk gibi otonomik bulgular bulunur. Örnek olarak, postoperatif ağrı, akut karın, diş ağrısı, herhangi bir girişimsel işlem sonrası olan ağrılar verilebilir.

2. Kronik ağrı: Bir doku hasarında iyileşmeyi takiben veya akut bir hastalığın normal seyrinin ötesinde devam eden ağrılardır. Kronik ağrıda, akut ağrıda olduğu kadar belirgin otonomik belirtiler yoktur. Sempatik tonus artışı, nöroendokrin fonksiyonlarda artış belirgindir. Kronik ağrıda kişisel ve çevresel unsurların rolü vardır. Depresyon yaygındır, ikincil kazanımlar, hastalık rolü gibi davranış bozuklukları vardır.

Nörofizyolojik mekanizmalara göre ağrı nosiseptif ve nöropatik olarak ayrılır:

1. Nosiseptif ağrı: Somatik ve viseral ağrı olarak ayrılır.

A) Somatik ağrılar; ani başlar ve tanısı kolay konur. Sinir köklerinin yayılım yerinde ya da periferik sinirler boyunca hissedilir.

B) Viseral ağrı; otonomik (sempatik) liflerle taşınır. Yavaş başlar, sızlayıcıdır, yaygın olan ağrı iyi lokalize edilemez. Kramp tarzında olaydan çok uzak spinal segmentlerde de hissedilebilir.

Yüzeysel ağrılar keskindir. Derin organlardan gelen ağrılar ister somatik ister viseral olsun daha künt ve sızlama şeklinde ortaya çıkar.

2. Nöropatik ağrı; santral veya periferik sinir sistemi kaynaklı olabilir.

Etiyolojik faktörlere göre ağrı sınıflaması yapılır ise en önemli grubu kanser ağrısı almaktadır, postherpetik nevralji, artrit diğer örnekler olabilir.

Anatomik bölgelere göre ağrı sınıflamasına örnek olarak başağrısı, bel ağrısı, pelvik ağrı verilebilir.

Çocukta Ağrı Muayene Yöntemleri

Çocuklarda ağrı değerlendirme yöntemleri, yaş, gelişme evresi, geçirilmiş ağrı deneyimleri ve diğer çevresel faktörlerle ilişkili olarak çocuğun algılama, yorumlama ve ifade etme becerisinin değişmesi nedeni ile farklılık göstermektedir. Çocuklar, duyu ve düşüncelerini ifade edebilme becerisi açısından yetişkinlere göre daha az deneyimlidir. Bu durum ağrıyı yetişkinlere göre az hissettikleri şeklinde yanlış bir algıya sebep olmuştur.

Ağrı ölçümünde kişisel ifade (self-report) kullanılması günümüzde ağrı değerlendirmesinde altın standarttır. Ancak ağrısını ifade edebilen 3 yaş üstü çocuklarda kullanılabilir. Çocukların ağrı deneyimlerinin azlığı ve sıkıntılarını ifade edebilecek sözcükleri tam bulamayışları nedeni ile 3 yaş altında ağrının ölçülmesi ve değerlendirmesinde zorluklar olabilmektedir. Bu nedenle farklı yaş gruplarına uygun ağrı ölçümünde kullanılacak skalalar geliştirilmiştir.

Bu skalaları şöyle özetleyebiliriz;

1. Kişisel ifadeye dayalı ağrı ölçüm skalaları; VAS (Görsel Analog Skala, VRS (Sözel Ağrı Yoğunluk Skalası), NRS (Nümerik Ağrı Skalası), Yüz Skalaları (Oucher, Wong-Baker Faces), Renk skalası (Şekil 1).

2. Davranış biçimine dayalı ağrı ölçüm skalaları; infantlarda ve küçük çocuklarda ağlama, gövde ve ekstremitelerde hareketler, yüzünü kırıştırma, uyku değişiklikleri ve avunabilme becerisinde azalma ağrı hakkında bilgi vermektedir. Ancak ağrı dışında açlık, huzursuzluk ve yorgunlukta bu davranış biçimlerinde değişikliklere sebep olacağı

için bu ölçümlerin duyarlılığı ve spesifikliği etkilenebilmektedir. Neonatal İnfant Ağrı Skalası (NIPS), Prematüre İnfant Ağrı Skalası (PIPP), Faces, Leg, Activity, Cry, Consolability (FLACC) Ağrı skalası örnek verilebilir.

3. Fizyolojik değişiklikler; kan basıncı, nabız ve solunum sayısında değişiklikler, serebral kan akımı, ellerde terleme, oksijen satürasyonu, vagal tonus değişiklikleri ağrı hakkında bilgi verir. Ancak bu parametrelerde değişiklik yapan ağrı dışında da stres faktörleri olabilir.

4. Kombine skalalar; özellikle ağrısını kendi ifadesi ile tanımlayan küçük çocuklarda kullanılabilir. Children's Hospital of Easter of Ontario Pain Scale (CHEOPS) ve CRIES Postoperatif Ağrı skalası örnek verilebilir.

Çocuklarda bilişsel gelişim ile ilgili araştırmalarda çeşitli yaş dönemlerinde farklı ağrı davranışları tanımlanmıştır;

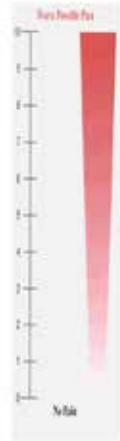
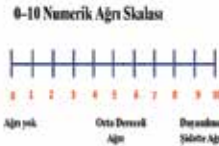
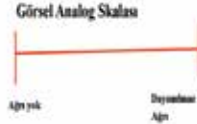
0-3 ay arasında kesin bir davranış modeli yok, ağrıya refleks yanıt alınmaktadır.

3-6 ay ağrılı uyarana üzüntülü ve kızgın yanıt alınır.

6-18 ay arasında ağrılı uyarana karşı korku gelişir, ağrının lokalizasyonu yapılabilir ve ağrılı uyarın sırasında özel kelimeler ve sesler çıkarır.

18-24 ay acı kelimesinin anlamını kavrar, bilgiye dayalı olmasa da ağrı ile başedebilme yöntemleri gelişir.

2-3 yaş, ağrıyı tanımlar ve ağrıya vol acabilen dış etkenlere karşı önlem alır.



1. Portney RK, Kanner KM, eds. *Pain Management: Theory and Practice*. El Davis, 1996:6-10.
 2. Wong DL. *Wiley and Wong's Essentials of Pediatric Nursing*, 5th ed. Mosby Inc.; 1997:1215-1216.
 3. McCaffery M, Pasero C. *Pain: Clinical Manual*. Mosby, Inc; 1999:26.

| Tablo1: CRIES Ağrı Skalası | | | |
|--|----------|-------------------|-----------------------------|
| Kategoriler | 0 | 1 | 2 |
| Ağlama | Yok | Yüksek sesle | Durdurulamaz |
| O2 gereksinimi (Satürasyonu % 95 in üstünde tutmak için) | Yok | FiO2 < % 30 | FiO2 > % 30 |
| Vital bulgularda artış | Yok | % 20 den az artış | % 20 den fazla artış |
| Görünüm | Normal | Yüz Buruşturma | Yüz buruşturma ve inleme |
| Uykusuzluk | Yok | Sık uyanır | Sürekli uyanık. |
| Skor < 4 ise ağrı kontrolünde non-farmakolojik yöntem uygulanmalı Skor > 4 ise ağrı kontrolünde farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler beraber uygulanmalı. | | | |

| Tablo 2: FLACC Ağrı Skalası | | | |
|------------------------------------|--------------------|---|---------------------------------------|
| Kategoriler | 0 | 1 | 2 |
| Yüz ifadesi | Özel bir ifade yok | Hafif kaşlarını çatma, yüzünü ekşitme | Yüzünü buruşturma, dişlerini sıkma |
| Bacakların pozisyonu | Normal pozisyonda | Gergin, rahatsız | Sağa, sola tekmeler savurma |
| Aktivitesi | Sakin durumda | Öne- arkaya dönme | Yay gibi kıvrılma, silkinme |
| Ağlama | Ağlama yok | Sızlanma inleme şeklinde ağlama | Bağırarak ağlama, çığlıklar atma |
| Avunabilme Becerisi | Rahat | Sarıлма, dokunma ile avutulma | Hiç bir şekilde avutulmama |
| Total skor 0-10 arasıdır. | | | |

3-5 yaş; ağrı şiddetine yönelik değerlendirmeler yapar ve bazı emosyonel kavramlarla ağrıyı tanımlar.

5-7 yaş ağrı şiddetini seviyelendirebilir, bilgiye dayalı baş etme yöntemleri geliştirir.

7-10 yaş niçin ve nasıl ağrıdığını açıklar.

11 yaş üstü ağrı niteliği hakkında bilgi verir.

Çocukların gelişim durumu dikkate alınarak ağrı değerlendirmesinde kullanılacak skalalar;

Yenidoğan ve infantlarda ağrı değerlendirmesinde yüz görünümü, vücut pozisyonu, hareketlilik, ağlama, uyku düzeni değişiklikleri, cilt rengi gibi bir çok farklı davranış özelliği ve fizyolojik değişiklikler çocuğun ağrı çekmekte olduğunu gösterebilir. Bu amaçla Neonatal İnfant Ağrı Skalası (NIPS), Prematüre İnfant Ağrı Skalası (PIPP), CRIES Postoperatif Ağrı Skalası (tablo1), Children's Hospital of Easter of Ontario Pain Scale (CHEOPS) gibi farklı değerlendirme yöntemleri kullanılmaktadır.

Skor < 4 ise ağrı kontrolünde non-farmakolojik yöntem uygulanmalı

Skor > 4 ise ağrı kontrolünde farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler beraber uygulanmalı.

Ağrı sırasında oluşan fizyolojik değişiklikleri ve davranışsal parametreleri içermesi açısından CRIES Ağrı Skalası oldukça faydalı bir değerlendirme skalasıdır.

Bir diğer ağrı ölçme skalası olan FLACC Ağrı Skalası 2 ay-7 yaş arası hasta grubunda kullanılabilen validasyonu yapılmış, etkili bir skaladır.

Total skor 0-10 arasıdır.

Üç-sekiz yaş arasında çocukların çoğu ağrılarının lokalizasyonunu ve derecesini ifade edebilmektedir. Bu yaş grubunda olan çocuklara ağrı şiddet değerlendirmesi için, yüz skalaları, (oucher, Wong-Baker) (şekil 1), renkli analog skalalar kullanılabilir. Yedi-sekiz yaş üstü çocuklarda rakamsal olarak ağrıyı ifade edebilir. VAS, NRS, VRS bu yaş grubunda kullanılabilen skalalardır.

Biyolojik ve fizyolojik parametrelere dayalı ağrı ölçümleri; kalp atım hızı, kan basıncı, kandaki stres hormon seviyesi (plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artış), kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerdeki değişiklikler kullanılarak yapılan değerlendirmelerdir.

Akut Ağrı Değerlendirme ve Takibi:

Kısa süreli ağrı oluşturan girişimleri (aşı yapma, kan alma gibi) diğer akut ağrı sebeplerinden ayırmak gerekir. Kısa süreli ağrı oluşturan girişimlerde non-farmakolojik yöntemlerle ağrı yönetimi yapılırken, postoperatif ağrı gibi akut ağrılarda yaşa uygun skalalarla düzenli (belli aralıklarla) takip ve uygun medikal tedavinin düzenlenmesi gereklidir.

Kronik Ağrı Değerlendirme ve Takibi:

Kronik ağrılı hastalarda, özellikle ağrısını kendi ifade edebilecek yaş grubunda ağrı şiddet ve süre takibinin ağrı günlüğü ile yapılması önerilmektedir. Ağrı yoğunluğu,

ağrıyı başlatan, arttıran, azaltan nedenler, aktivite düzeyine etkileri çocuk tarafından her gün kayıt edilir. Teşhis ve tedavinin takibinde kolaylık sağlamaktadır.

Çocuk yaş grubunda kronik ağrı değerlendirmesi yapılırken ailenin tutumunun da ağrının şiddetinde ve devamında rolü olduğu gösterilmiştir. Çocuk ve ergenlerde kronik ağrı takibinde ağrının boyutunu etkileyebilen aile, okul, sosyal çevre ve çocuğun psikolojik durumunu da göz önüne almak gerekir.

Kaynaklar

- Finley GA, Chorney JMacl, Campbell L. Not small adults: the emerging role of pediatric pain services. *Can J Anesth* 2014; 61:180–187
- Gaffney A, McGrath P, Dick B. Measuring pain in children:Developmental and instrument issues (Ed)Schechter N.L, Berde CB, Yaster M. *Pain in infants, children, and adolescents*. Second Ed,Lippincott W&W 2003; 128-141
- Ghai B, Makkar JK,Wig J. Postoperative pain assessment in preverbal children and children with cognitive impairment. *Pediatric Anesthesia* 2008; 18: 462–477
- Kulshrestha A, Bajwa SJ. Management of acute postoperative pain in pediatric patients. *Anesth, Pain &Intensive Care* 2014;18(1):101-107
- Özyalçın S. Çocukta ağrı sorunun önemi ve sınıflaması. (Ed) Yücel A, Ozyalçın S. *Çocukluk çağında ağrı*. Nobel Kitabevleri, 2002; 10-17

ÇOCUKTA MİGREN

Aynur Özge

Tanım:

Migren uygun genetik yatkınlığı olan bireylerde karşılaşılan, endojen veya eksojen tetikleyiciler sonrası bir dizi değişikliği kapsayan ataklar şeklinde yaşanan özgün bir birincil baş ağrısı türüdür.

Çocuk ve ergen yaş grubunda değişen yaşam stilleri ve etkileyen biyopsikososyal faktörler ile birlikte görülme sıklığı her geçen gün artmaktadır. Ülkemizde ilkökul çağı çocuklarda % 10.4, ortaöğretim ve lise düzeyi çocuklarda % 17.8 sıklıkta görüldüğü ve bu çocukların % 1.3'ünün ayda 15 günden daha sık atak yaşadığı (kronik migren) ve bu durumun çocukların boş zaman aktivitelerinin yanı sıra okul başarısı ve psikolojik durumlarını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir.

Tanı:

İyi bir anamnez, ağrı günlüğü, çocuğun çizdiği baş ağrısı resmi, öğretmen gözlem formu, gerektiği durumlarda istenen detaylı nöropsikolojik değerlendirme, tam bir fizik ve nörolojik muayene tanı için yeterlidir. İkincil baş ağrısını düşündürecek anamnez veya muayene özelliği olmadıkça laboratuvar tetkiki, görüntüleme veya elektrofizyolojik inceleme önerilmez.

Migren öncesinde fokal kortikal veya beyin sapı disfonksiyonunu yansıtan (motor, görsel, duyuşal, afazik vb) bir aura olup olmadığı sorgulanmalıdır. Migren tanı ölçütlerine (ICHD-III beta) göre ağrı özellikleri;

- Şiddetli ağrı atakları (çocuk ağrı sırasında yaptığı etkinliğe ara verir)
- Alında veya unilateral lokalizasyon (puberteden sonra unilateral olur)
- Ağrının sıkıştırıcı veya zonklayıcı olması (puberteden sonra zonklayıcı özellik artar)
- Ağrının fiziksel aktiviteden olumsuz yönde etkilenmesi
- Ağrıya eşlik eden bulantı/kusma olması (çocukluk çağına ait siklik kusma veya açıklanamayan kusma olan olgularda daha sık görülür)

- Ağrıya eşlik eden fotofobi/fonofobi olması (özellikle çocuğun davranışları gözlenmelidir)

- Tüm bunları açıklayacak başka bir neden olmaması şeklinde ise MİGREN tanısı konabilir.

Tanının kesinleşmesi için 2 aural migren veya 5 aurasız migren atağı gerekmektedir ki aksi halde söz konusu tanı başına "olası" ibaresi eklenerek ifade edilir.

Çocuk ergen yaş grubunda akut baş ağrısı ile gelen bir olguda öncelikle aşağıdaki algoritma takip edilmelidir (Şekil 1).

Tedavi:

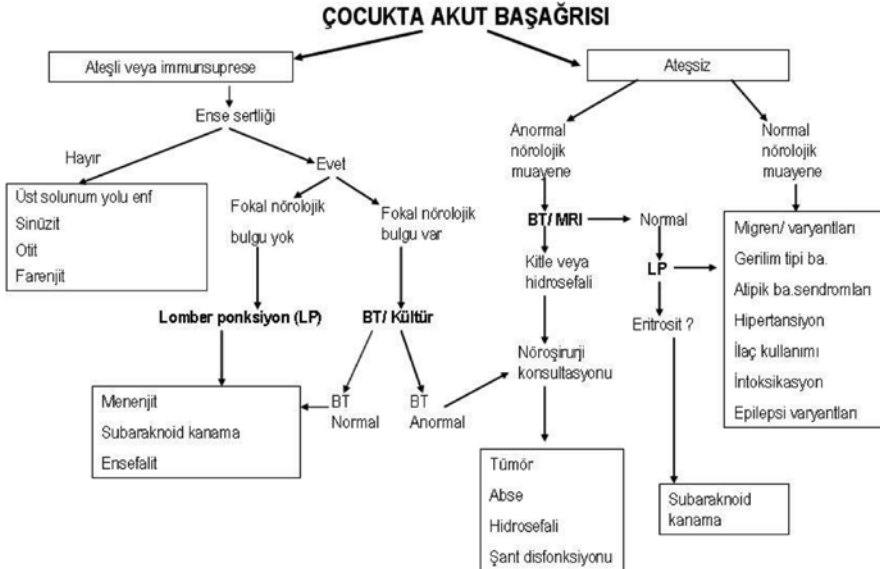
En önemli nokta tanının hasta, aile ve öğretmene açıklanarak farkındalığın artırılmasıdır. Tedavi 4 aşamada değerlendirilmelidir;

1. Yaşam şekli düzenlenmesi ve eğitim

2. İlaç dışı tedaviler: Biyofeedback, gevşeme egzersizleri, kognitif ve bilişsel tedaviler etkindir. Lapaza çiçeği ekstresi ve müzik terapinin plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir.

3. Atak tedavisi: Yalnızca 1 saatten uzun süren ataklarda veya işlevselliğe etkisi açısından sıkıntı yaşanan komplike migren olgularında önerilmektedir. Parasetamol,

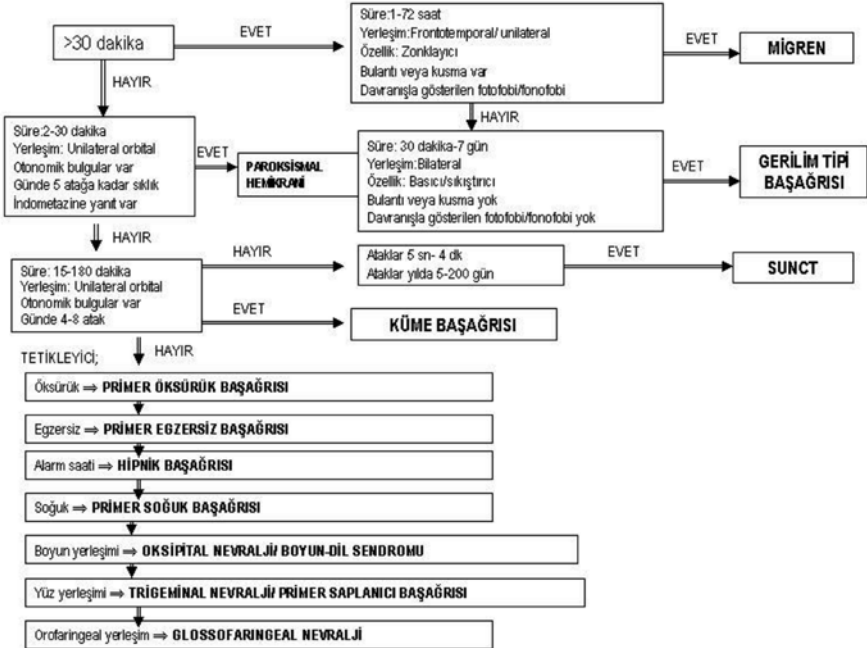
Şekil 1: Akut baş ağrısı ile başvuran çocuk-ergende tanı algoritması



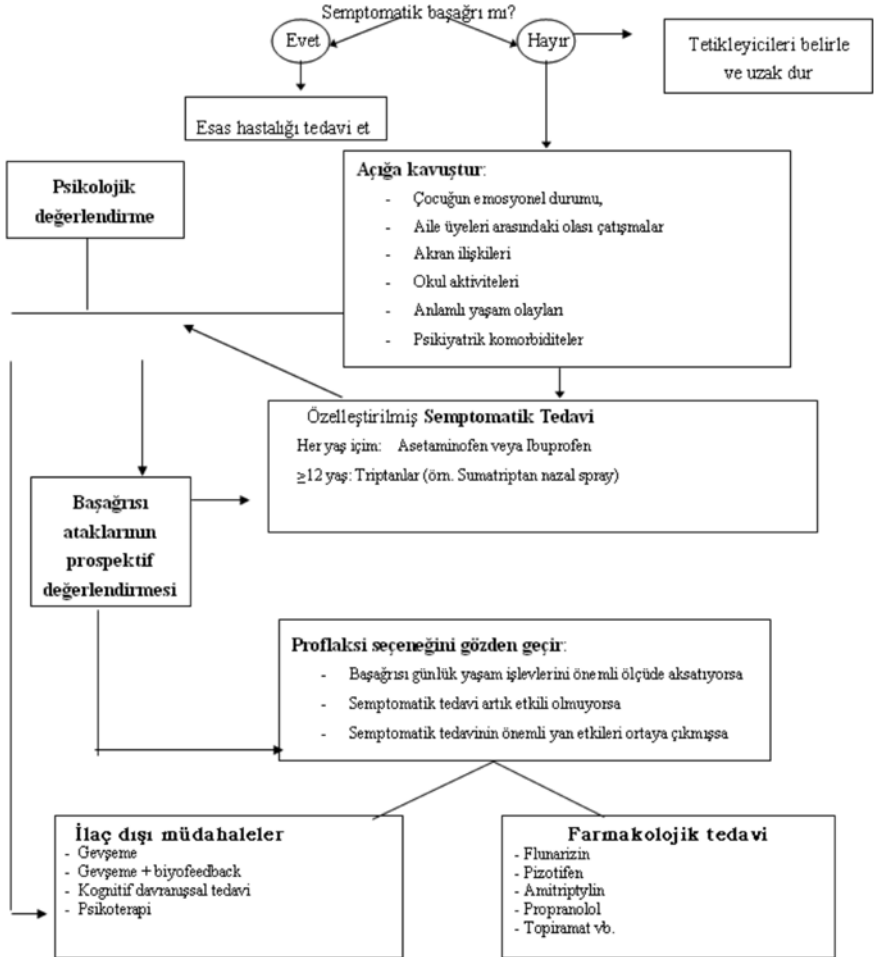
ibuprofen gibi ajanlar öncesinde uygun dozda domperidon verilerek önerilmektedir. Triptanlar pek çok ülkede 12 yaş üstü olgular için onaylanmıştır. Auralı migren dışı durumlarda dikkate alınmalıdır.

4. Profilaksi tedavisi: Ayda 3 veya üzeri atak geçiren, atak tedavisine yanıtı düşük olan, komplike migren atakları geçiren veya işlevselliği önemli oranda etkilenmiş, komorbidite indeksi yüksek olan olgularda önerilmektedir. Hastanın komorbid klinik durumları ve seçilecek ilaçların potansiyel yan etkileri gözetilmek üzere siproheptadin gibi antihistaminik ajanlar, flunarizin gibi kalsiyum kanal blokerleri, propranolol gibi beta blokerler, amitriptilin gibi trisiklik antidepresanlar, topirammat veya valproik asit gibi antiepileptik ajanlar veya SNRI/SSRI grubu antidepresanların yanı sıra, magnezyum tuzları, domperidon gibi ajanlar da seçilebilir. Seçilen ajan hakkında hasta ve ailenin bilgilendirilmesi ve tedavinin aksi belirtilmedikçe 4-6 ay kullanıldıktan sonra kesilmesi önerilmektedir. 12 yaş üzerinde deneyimli ellerde ve seçilmiş olgularda kronik migren tedavisinde medikal tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda GON Blokajı veya PREEMPT protokolü ile Onabotulinum toksin-A uvculması önerilmektedir.

Tekrarlayıcı ağrı için migren ayırıcı tanı diyagramı



Semptomatik formu dışlamak için: - başağrısı özellikleri
- özgeçmiş
- nörolojik semptom ve bulguları değerlendir



Doğal seyir

Primer başağrılarında hastaların aldıkları alt tip tanısı zaman içinde örtüşen semptomlar ve muhtemelen serebral matürasyonun da katkısı ile büyük oranda değişmektedir. Uzun süreli prognozu olumsuz etkileyen değişkenler ağrı yerleşiminin

sıklıkla değişiyor olması ve baş ağrısı başlangıcından sonra ilk tanıya kadar geçen sürenin uzun olması şeklinde bildirilmiştir. Ülkemizden yapılan 6 yıllık izlem çalışmasında iyileşme % 21.3, karakter değişimi % 73.2 ve kötüleşme/aynı kalma oranı ise % 36.8 olarak bildirilmiştir.

Kızlar ve sık baş ağrısı olan çocuklar kötü prognoz açısından risklidir. Stresli yaşam olayları (genel değerlendirme sınavları, aile içi olumsuz olaylar vb) migren ve gerilim tipi baş ağrısı seyri üzerinde olumsuz etki gösterirler ve tetikleyici ortadan kaldırılmadığında bu ağrılar genellikle zaman içinde kombine olurlar. Çok erken yaşta başlayan baş ağrısı olgularının prognozu genel olarak daha kötüdür ve bu durum genetik faktörlerin fenotipik ekspresyonda olumsuz etkilerine dikkati çekmektedir.

Kaynaklar

- Alp R, Alp S.I., Palanci Y, Sur H, Boru U.T, Ozge A, Yapici Z. Use of the International Classification of Headache Disorders-2nd Edition Criteria in the Diagnosis of Primary Headache in School Children: Epidemiologic Study from Eastern Turkey. *Cephalalgia*- 2010 Jul;30(7):868-77. Epub 2010 Mar 10.
- Antonaci F, Voiticovschi-Iosob C, Di Stefano AL, Galli F, Ozge A, Balottin U. The evolution of headache from childhood to adulthood: a review of the literature. *J Headache Pain*. 2014 Mar 18;15:15. doi: 10.1186/1129-2377-15-15.
- Aytaçoğlu H, Özge A, Köstekçi İ, Taşdelen B, Öksüz N, Toros F. The Effects of Daily Variables on Primary Headache Disorders in High-School Children; A Proposal For A Cut-off Value For Study/Leisure Time Regarding Headache Types. *Journal of Neurological Sciences [Turkish]* 28;(4)# 29; 453-464, 2011.
- Bugdayci R, Özge A, Sasmaz T, Kurt AO, Kaleagasi H, Karakelle A, Tezcan H, Siva A. "Prevalence and factors affecting headache in Turkish schoolchildren". *Pediatr Int*, 47(3), 316-22 (2005).
- Ozge, A, Bugdayci, R, Sasmaz, T, Kaleagasi, H, Kurt, O and Karakelle, A et al. The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a school-based epidemiological study of 5562 children in Mersin. 2002; *Cephalalgia*, 22, pp. 791-8.
- Ozge A, Sasmaz T, Cakmak S.E., Kaleagasi H, Siva A. Epidemiological-Based Childhood Headache Natural History Study: After an Interval of six Years. *Cephalalgia*. 2010 Jun;30(6):703-12. Epub 2010 Mar 10.
- Özge A, Termine C, Natriashvili S, Wöber- Bingöl C, Guidetti V. European guidelines for the diagnosis and management of Paediatric Headache- Part I. *Journal of Headache and Facial Pain*. *J Headache Pain*. 2011 Feb;12(1):13-23. doi: 10.1007/s10194-011-0297-5.
- Sasmaz T, Bugdayci R, Özge A, Karakelle A, Kurt, Kaleagasi H. "Are parents aware of their schoolchildren's headaches?" *Eur J Public Health*, 14(4), 366-8, (2004)
- Termine C, Özge A, Natriashvili S, Wöber- Bingöl C, Guidetti V. European guidelines for the diagnosis and management of Paediatric Headache- Part II. *Journal of Headache and Facial Pain*- 2010 Dec 18.
- Toros F, Özge A, Kütük MÖ, Kaleagasi H, Kanık A, Önekici G. The Contribution of Youth Self-Report (YSR) in the Diagnosis of Psychiatric Comorbidity of Juvenile Primary Headache Disorders. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*- 27:(2) 23; 127-138, 2010
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; DOI: 10.1177/0333102413485658

ÇOCUKLARDA MİGREN DIŞI BAŐAĐRILARINA KLİNİK YAKLAŞIM

Füsun Ferda Erdoğan

Çocuk ve Ergenle Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Başağrısı çocuklar ve ergenlerde sık karşılaşılan bir yakınmadır. Epizodik olmasından dolayı, başka sağlık problemi olmayan çocuklarda, ebeveynler ve klinisyenler tarafından göz ardı edilebilir. Öncelikle çocukluk çağı başağrısının primer ya da sekonder olduğunun belirlenmesi gereklidir. Okul çocuklarında altta yatan bir hastalıkla bağlantısı olmayan primer baŐađrılarını sık görülmektedir.

Toplum temelli çalışmalarda başağrısı sıklığı okul çocuklarında % 58.4 olarak bulunmuştur. Primer baŐađrılarını % 34,1 oranında iken sekonder baŐađrılarının % 4,4 sıklıkta olduğu ve sekonder başağrılarında çoğunlukla viral enfeksiyonlar ve hafif kafa travmalarının neden olduğu saptanmıştır.

Primer başağrısı olan çocuklarda primer ağrıdaki Őiddetlenme ya da sekonder sebeplerin varlığının ayırımı güç olabilir. Epizodik olan tekrarlayıcı başağrısı sıklıkla primer baŐađrısıdır. Primer ve sekonder baŐađrılarının erken tanınması ve uygun tedavisi ağrının olumsuz etkilerini gidermek için önemlidir.

Çocuklarda en sık görülen akut başlangıçlı, tekrarlayan baŐađrılarını, migren ve gerilim tipi baŐađrısıdır. Küme baŐađrılarını çocuklarda son derece nadir görülmektedir.

Zaman içinde kötüleşen kronik ve progresif baŐađrılarının nedenleri arasında beyin tümörleri ve benign intrakraniyal hipertansiyon vardır.

Kronik nonprogresif form baŐađrılarını ise kronik günlük baŐađrılarını içerir. Bunlar epizodik gerilim ya da migren ağrılarında dönüşmüŐtür ya da yeni başlangıçlı günlük kalıcı baŐađrılarını olabilir.

Çocukluk çağında daha önceden hiçbir ağrı yakınması yokken oluşan akut başağrılarında neden sıklıkla viral sendromlar ve bakteriyel enfeksiyonlardır; ender görülen ancak erken tanı ve tedavi gerektiren subaraknoid kanama da akıldaki tutulmalıdır.

Çocukluk Çağı BaŐađrılarının Değerlendirilmesi

BaŐađrı yakınması ile gelen çocuğun değerlendirilmesinde nörolojik muayenenin yanı sıra genel fiziksel muayene de oldukça önemlidir. Baş ve boyun muayenesi,

temporomandibular eklemin stabilitesinin incelenmesi, sinüsler ve yüzün hassasiyeti ve genel kraniyal palpasyon ve hassas noktaların saptanması önemlidir.

Öykü ve muayene bulgularına göre görüntüleme istenebilir.Yapılan çalışmalar sonucu oluşturulan rehberlerde görüntüleme ihtiyacını en iyi belirleyen yöntemin dikkatli bir nörolojik muayene olduğu saptanmıştır. Bu rehberler, ayrıca bize özellikle oksipital başağrısının daha ileri değerlendirmeleri hak ettiğini göstermektedir. Kraniyal MRG yapısal anomaliler için en hassas inceleme yöntemidir; klinik özellikler ya da muayene bulguları ile vasküler tutulumla ait ip uçları var ise MR anjiyografi de incelemelere eklenebilir.

Büyüme-gelişmenin değerlendirilmesi, sekonder amenore varsa dikkat edilmesi gerekir. Göz dibi muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Papil ödem, retinal kanama, depresyon özellikle değerlendirilmelidir.

TeŐhiste en önemli nokta öyküdür. Çocuklarda gerilim tipi başağrısı tanısında sınırlanmalar vardır. Küçük çocuklardan öykü almak güçtür, ağrının tanımlanması, Şiddeti ve ağrıyı artıran etkenlere dair öykü alınamamaktadır. Küçük çocuklarda davranışlar ağrının Şiddetini anlamak için önemli ip uçları sağlar. Sosyal etkileşim ve oyun davranıŐlarının azalması, daha çok uyku, okula daha az ilgi ağrıya eşlik eder.

Çocukla ve ebeveyn ile yapılacak yapılandırılmış görüŐmeler önemlidir. Bu iki kaynaktan alınan bilgilerin karşılaştırılması gerekir; küçük çocuklar için özellikle ebeveynden alınan bilgiler çocukluk çağı baş ağrılarının tanı ve tedavilerine yaklaşımda oldukça sensitif ve spesifiktir. Sözel anlatımdaki eksiklikler, çocuklara ağrılarını anlatan resimler çizdirilerek giderilebilir. Ağrıya özel belirleyici unsurların büyük oranda çocukların resimlerinde yer aldığı gözlenmektedir ve bu yöntemin başağrılı çocuğın değerlendirilmesinde standart bir yöntem olarak kullanılması önerilmektedir.

Gerilim Başağrısı

Gerilim başağrısı ergenlerde en sık karşılaşılan başağrısıdır. Ergenlerde % 15-20 oranında görülürken daha küçük çocuklarda sıklığı azalmaktadır. Periyodik olarak oluşur, ayda 15 günden az görülüyorsa epizodik, 15 günden fazla ise kronik gerilim başağrısı olarak adlandırılır. Hafif-orta Şiddette bant ya da basınç şeklinde tanımlanan, ortalama 30 dakika-24 saat süreli olabilen ancak 7 güne de uzayabilen zonklayıcı olmayan ağrılardır. Şiddetli olan gerilim ağrıları, başın ön ve yan taraflarına lokalize, zonklayıcı karakterdedir. Gün içinde Şiddeti değişkendir, ancak sürekli vardır. Kas ağrıları, uyku bozuklukları, kronik yorgunluk, iritabilite, ışık ve sese orta derecede hassasiyet, bulantı, baş dönmeleri eşlik edebilir. Uzun bir zaman periyodunda gelip-giden ve günlük yaşam aktivitelerini etkileyen bir ağrı olmasına rağmen, nörolojik defisite yol açmaz. Egzersizle Şiddeti artmaz, genellikle bulantı-kusma yoktur. ICHD-II kriterlerine göre 30 dakika-7 gün sürebilen, bilateral basınç şeklindeki ağrılar gerilim başağrısıdır, fotofobi-fonofobi varsa tanı migrendir.

Gerilim başağrılı kalıtsal olabilir. Bazı olgularda boyun, sırt ve baştaki kasların gerginliğine bağlı olarak oluşur. Bu kas gerginliği, iyi dinlenememe, immobilitate, kilo

artışı, alkol ve kafein kullanımı, bozuk postür, depresyonu da içeren emosyonel ve mental stresler nedeni ile olabilir. Bu stres faktörü hasta ve ebeveynler tarafından farkında olunan ya da olunmayan bir durum olabilir. ocuk ve ergenlerde stresin en yaygın nedeni okul, aile ve arkadaŐlardır.

Kronik gerilim başağrısı kızlarda ve yüksek başarılı olanlarda görülür. Klinik değerlendirmeye geldiklerinde en az 2-3 aydır, bu nedenle okul devamsızlıkları olan ve çok miktarda ağrı kesici kullanan gençlerdir.

Ayrıca gerilim tip başağrısı migrene eşlik edebilir. Okul ocuklarda bu oranın % 6 civarında olduğu bildirilmiştir.

Kronik olgularda gerilim tip başağrısı ya da migren olguları olabilir, ayrıca bu ağrılar bir formdan diğerine geçiş gösterebilir ve bu durum tanısız güçlüklere yol açabilir. Bu geçiŐgen durum gerilim tip baŐaĐrıları ile migren baŐaĐrılarının altındaki biyolojik süreçler ve ortak kalıtım paternlerine işaret etmektedir.

Gerilim Başağrısının Farmakolojik Tedavisi

Epizodik gerilim başağrısı genellikle kolay tedavi edilir. Sık gelen ağrılarda ilaç aŐırını kullanımı problem olabilir. Davranışsal tedavi, eşlik eden psikiyatrik problemlerin tedavisi gerilim başağrısı tedavisinde oldukça önemlidir. Ayrıca yaşam Şeklinin düzenlenmesi ve davranışsal tedaviler yetersiz kaldığında önleyici farmakolojik tedavi gereklidir.

Epizodik gerilim başağrısının tedavisinde parasetamol, non-steroid antiinflatuar ilaçlar etkilidir. Onbeş yaşından kk çocuklara aspirin Reye sendromu riski nedeniyle önerilmez, parasetamol çok kk çocuklarda da güvenle kullanılabilir. Sık ağrısı olan çocuklarda ise profilaktik farmakolojik tedaviler kullanılmalıdır. Özellikle kronik gerilim tip başağrısında da profilaktik farmakolojik tedaviler gereklidir, amitriptilin faydalı olabilir.

Trigeminal Otonomik BaŐaĐrıları

Primer baŐaĐrılarının biri olan trigeminal otonomik baŐaĐrıları küme baŐaĐrıları, paroksizmal hemikrania ve kısa süreli unilaterale nraljiform başağrısı atakları ile birlikte konjunktival kızarıklık ve göz yaşı akması ile karakterize baŐaĐrılarıdır (SUNCT). Bu ağrılar çocuklarda oldukça nadirdir. EriŐkindekine benzer özellikleri vardır.

Küme BaŐaĐrıları

Oldukça Şiddetli, haftalar ya da aya yakın bir dönemde bir süre tekrar eder ve ardından başağrısız bir dönem gelir. On yaşından kk çocuklarda oldukça nadirdir. On-onsekiz yaş arasında % 0,1 oranında görülür, erkeklerde daha sıklığı, gözde kızarma, göz yaşı akması, burun akıntısı ve göz kapağında düşüklük vardır. AĞrı, 15 dakika- 3 saat arasındadır, çok daha kısa süreli de olabilir. AĞrılarının sıklığı ve süresi erişkinlere göre daha azdır. Tedavide oksijen başarı ile kullanılabilir. Verapamil epizodik ve kronik küme başağrısında etkilidir, düşük dozlardan başlanarak titre edilmesi gerekir.

SUNCT

Unilateral, trigeminal oftalmik alana lokalize, yayılabilen nevralkjik, 5-240 sn süren, otonomik bulguların eşlik ettiği ağrılardır. Günlük epizodlar bir hafta devam ederek ara verir ve sonra tekrar başlayabilir. Triptanlar ve antiepileptikler işe yarayabilir. Spontan iyileşmeler olabilir. Sekonder SUNCT posterior fossa ya da pitüiter lezyonlarda görülebilmektedir.

Paroksizmal hemikrania

Her zaman başın aynı tarafında olan indometazine iyi cevaplı ağrılardır. Frontal, orbital, supraorbital, temporal, oksipital yerleşimli olabilir. Otonomik bulgular her zaman olmayabilir.

Primer İdiyopatik Zonklayıcı Başağrısı

Çocuklarda son derece nadirdir. Bilateral, unilateral, değişken, mültifokal ya da santral, herhangi bir lokalizasyonda olabilir, birkaç saniye-dakika sürer. Otonomik bulgular yoktur, egzersize bağlı olabilir. Karbamazepin, amitriptilin, melatonin tedavide kullanılabilir.

Trigeminal Nevralji

Çocuklarda son derece nadirdir, ancak infantil dönemde başlangıç bildirilmiştir. İki dakika süreli, unilateral elektrik Őoku benzeri ağrılardır. Uyarılarla ağrı tetiklenebilir. Demiyelinizan hastalıklar, nörovasküler kompresyon, trigeminal sinirin herpes enfeksiyonu, akustik nörinom, tonsillit, Chiari malformasyonu, Dandy Walker sendromu etiyojide yer alabilir. Karbamazepin ya da okskarbazepin ile tedavi edilebilir.

Diğer kranyal nevralkjiler çocuklarda son derece nadirdir, schwannoma, astrositoma, genikulat nevralkjiye neden olabilir. Kulak kanalı, dil, tonsil ve çenede hissedilen glossofaringeal nevralkji yutma, esneme, öksürük ve başın çevrilmesi ile tetiklenebilir. Chiari malformasyonu, tonsillektomi, tekrarlayan otitis media nedeniyle olabilir. Antiepileptik ilaçlar, amitriptilin ve mikrovasküler dekompresyon tedavide kullanılır.

Oksipital Nevralji

Unilateral ya da bilateral posterior skalp alanında oluşan kısa süreli Şiddetli ağrılardır. Çocukta başta tilt ya da boyun hareketlerinde kısıtlanma ile birlikte olabilir. Sıklıkla travmatik whiplash hasar sonrası oluşur.

Gök Gürültüsü Başağrısı

Ani başlangıçlı ve saniyeler içinde en Şiddetli haline ulaşan ağrı, çocuklarda subaraknoid kanamalar, 3. ventrikül kolloid kisti, intrakraniyal enfeksiyonlar, intrakraniyal hipotansiyon, reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu (Call-Fleming sendromu) nedeniyle görülebilir. Primer gök gürültüsü başağrısının olmadığına inanılır. Tümöre bağlı kanamalar ve hipofizer apopleksi çocuklarda nadirdir.

Nummular Başağrısı (bozuk para Şeklinde başağrısı)

Bu ağrı, s¼rekli, aralıklı ya da epizodik olabilir. Çocuklarda baŐlangıŐ g¼sterdiĐi bildirilmiştir. Tipik olarak saŐlı deride pariyetal b¼lgededir, m¼ltifokal olabilir. AĞrının sınırları, Şekli, boyutu belirgindir, yuvarlak ya da elips Şeklinde 1-6 cm çapındadır. Hassasiyet, parestezi ve dokunmakla artış olabilir. Gabapentin, lamotrijin, amitriptilin, non-steroid antiinflamatuvar ajanlar işe yarayabilir.

Kırmızı Kulak Sendromu (trigeminal otonomik refleks: eritromelalja)

Bu son derece nadir g¼r¼len sendrom, dış kulakta unilateral ya da bilateral paroksizmal yanma hissi ve belirgin renk değişikliği ile birlikte, boyun da etkilenebilir. Renk değişikliği bazen ağrı olmaksızın g¼r¼lebilir. Pediyatrik olgular bildirilmiştir. Birkaç saniyeden 30-60 dakikaya kadar s¼rebilir ve atak sayısı çok olabilir. Sıcak-soğuk, çiğneme, hapŐırma gibi hareketler tetikleyebilir. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve gabapentin etkili olabilir.

Boyun-Dil Sendromu

Bu nadir sendrom ipsilateral dilde hissizlik, unilateral servikojenik ya da oksipital ağrı ile Şekillenir, saniyeler-dakikalar s¼rer, ergenlerde g¼r¼lebilir. Akut baŐlangıŐlı zonklayıcı bir ağrıdır. Dilde hareketler, paralizisi, spazm ve dizartri olabilir. AĞrı başını ani hareketleri ile tetiklenebilir. C2-3 servikal vertebralarda bozukluklarla ve uzamış k¼t¼ oturuŐ post¼r¼ ile birlikte olabilir. Chiari malformasyonu ile birlikteliği bildirilmiştir. Analjezikler, kas gevŐeticiler yararlı olabilir, travmadan kaçınmak gerekir.

Nadir olmasına rağmen çocuklarda 1 saatten kısa s¼ren baŐaĐrıları oluşabilir. Klinik ¼zelliklerini değerlendirerek ayırıcı tanı yapılabilir. Klinisyenler ocukların bu aliŐilmiŐinin dışındaki kısa s¼reli ağrılarının merkezi sinir sistemine ait yapısal lezyonlara sekonder olarak gelişmiş olabileceğini akıldan çıkarılmamalıdır.

Tedavi eriŐkindekine benzer. Pediyatrik trigeminal otonomik sefaljiler iyi bilinemediklerinden tanı gecikmekte, tanı konulması aylar ya da yıllar almaktadır.

Sekonder BaŐaĐrıları

Sekonder baŐaĐrıları organik baŐaĐrıları olarak da adlandırılabilir. Kronik baŐaĐrıları çocuklarda nadiren ¼nemli intrakraniyal patolojiler nedeni ile g¼r¼l¼r. Sekonder ağrılarına yol açan bazı ¼nemli nedenler:

Travma, vask¼ler bozukluklar, hidrosefali ve neoplazmlar, madde kullanımı, intrakraniyal enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar ve hipoksi, kraniyum ve sin¼slere ait hastalıklar, epileptik bozukluklardır (iktal epileptik başağrısı).

Klinikte sekonder baŐaĐrılarına işaret eden bazı ¼nemli ip uçları:

Dikkatli bir ¼yk¼ ve ayrıntılı klinik muayene ciddi bir beyin patolojisi olan hastayı saptamakta yeterli olabilir. Başağrısı semptomatolojisinde değişiklik ya da kiŐiliĐ değişiklikleri olduğunda g¼r¼nt¼leme yapılmalıdır.

Sıklıkla bilinç kaybının eşlik ettiği kafa travmasından sonra oluşan başağrılarında amnezi ve nörolojik muayenede anormal bulgular olabilir, sıklıkla bu durumda posttravmatik başağrılar akılda tutulmalıdır.

Minör kafa travmaları çocuklarda primer başağrılarını özellikle migreni tetikleyebilir. Vaskülit, hipertansiyon, tromboz, emboli ve anevrizmaya sekonder kanama, vasküler malformasyonlar gibi vasküler olaylar çocuk ve ergenlerde başağrısına neden olan yaşamı tehdit eden durumlar olabilir.

Intrakraniyal basınç artışı, hidrosefali, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, toksik-metabolik ve hormonal patolojilere sekonder intrakraniyal hipertansiyonun yol açtığı progresif başağrılar olabilir.

Intrakraniyal tümörler, çocuklarda başağrılarına yol açabilir. Semptomlar tümörün yerleşim yeri, çocuğun yaşına göre değişkenlik gösterebilir. Çoğu olguda nörolojik muayenede anormal bulgular vardır, nörogörüntüleme gereklidir, neoplastik olmayan kitle lezyonları da benzer bulgulara yol açabilir.

Ateş, döküntü, letarji, irritabilite, fontanel kabarıklığı, ense sertliği, mental durum değişikliği ve/veya fokal nörolojik anormalliklerde intrakraniyal enfeksiyonlar akılda tutulmalıdır.

İlaç aşırı kullanımında ve kokain, narkotik, amfetamin kullanımında da nörolojik yada otonomik bulgularla birlikte ya da bu bulgular olmaksızın başağrısı görülebilir.

Başağrısı ile birlikte bilinç bozukluklarında epilepsi de akılda tutulmalıdır.

Astigmatizma, anizometri ve refraksiyon kusurlarının yanlış tedavisi başağrısına yol açabilir. Akut sinüzit, ateş, rinore, yüzde hassasiyet ve başağrısı ile karakterizedir.

Sonuç olarak çocuklarda sıklıkla primer başağrılar olmak üzere genel olarak başağrılar sıkça görülmekte ve sıklığı da artmaktadır. Başağrısı yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir hastalıktır. Akut ya da kronik başağrısı yakınması bulunan çocuğun öykü, fizik ve nörolojik muayenesinin ayrıntılı değerlendirilmesi ile doğru tanıya büyük oranda yaklaşılabılır ve gereken olgularda görüntüleme ve diğer laboratuvar incelemeleri ile kesin tanıya ulaşılabılır. Erişkinde daha sık görülen trigeminal otonomik başağrılar çocuklarda daha nadirdir ve etiyolojide sekonder nedenlerin iyi araştırılması gerekmektedir. Özellikle kronik başağrısı bulunan çocuklarda depresyon, anksiyete, somatizasyon gibi psikiyatrik eşlik eden patolojiler sık görüldüğünden interdisipliner yaklaşımlar gerekir. Çocukluk döneminde sık görülen ağrılar erişkin dönemde ağrının kronik hale gelmesi açısından risk taşımaktadır. Bu nedenle bu yaş grubunda ağrının dikkatlice değerlendirilmesi, mümkün olan en kısa sürede uygun ve etkin tedavinin başlanması ve hasta izlemi çok önemlidir.

Kaynaklar

Babineau SE, Green MV. Headaches in Children. Continuum Lifelong Learning Neurol. 2012;18(4):853-868

- Gary N, McAbee Do. A Review of Episodic and Chronic Pediatric Headache of Brief Duration. *Pediatric Neurology*. 2015;(52):137-142
- Hershey AD. Recent Developments in Pediatric Headache. *Current Opinion in Neurology*. 2010;23:249-253.
- Jacobs H, Gladstein J. Pediatric Headache: A Clinical Review. *Headache*. 2012;333-339.
- Özge A, Termine C, Antonaci F. Et al. Overview of diagnosis and management of pediatric headache. Part 1:Diagnosis. *J Headache Pain*. 2011;12:13-23
- Sharma N, Mishra D. International Classification of Headache Disorders, 3rd edition:What the Pediatrician Needs to Know! *Indian Pediatrics*.2014;(51): 123-124
- Straube A, Heinen F, Ebinger F, Von Kries R. Headache in School Children: Prevalence and Risk. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(48): 811–18
- Termine C, Özge A, Antonaci F et al. Overview of diagnosis and management of pediatric headache. Part 2:Therapeutic Management. *J Headache Pain*. 2011;12:25-34

BAŞAĞRILI ÇOCUKTA ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

Fevziye Toros

Baş ağrısı; çocuk ve ergende en yaygın görülen nörolojik semptomdur ve tedavi edilmediğinde pek çok biyopsikososyal soruna yol açabilmektedir. Yedi yaşındaki çocukların yaklaşık olarak %40'ında, 15 yaşındaki çocukların da yaklaşık olarak %75'inde baş ağrısı olduğu bildirilmiştir. Özellikle migren tipi baş ağrılarında depresyon, anksiyete bozuklukları, uyku bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), distimik bozukluk, bulimi, katapleksi, iritabl kolon sendromu, premenstrüel disforik bozukluk, fibromiyalji, sosyal fobi, Tourette sendromu ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) gibi durumlar sıkça birlikte gözlenmektedir.

Ruhsal bozuklukların birlikteliğinin baş ağrısı ataklarının tekrarlama ve hastalığın kronikleşmesinde önemli bir yere sahip görünmektedir. Çocuk ve ergendeki depresyon ve anksiyete bozukluğu ile tüm baş ağrı tipleri ilişkili olabilir (migren, gerilim tipi baş ağrısı, v.b.) Migren yanısıra yüksek düzeyde kaygısı olan çocuk ve ergenlerde genetik yatkınlığın yüksek olduğu bildirilmiştir. Fobik bozukluğu olan erkeklerde de, migren ataklarının daha sık ve daha uzun sürdüğü belirtilmektedir. Çocuk ve ergen baş ağrılarında genel olarak en sık görülen ruhsal bozukluklar OKB, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), postravmatik stres bozukluğu (PTSB), sosyal fobi ve özgül fobi'dir.

OKB çocukluk çağı (10-11 yaş) ve ergenliğin sonu-genç erişkinlik dönemi (19-23 yaş) olmak üzere iki yaş döneminde sıkça gözlenir. Erken dönemde başlayanlarda klinik daha ağır seyirlidir. Tablo genellikle aileseldir ve erken başlangıçlılarda genetik yük de daha fazladır.

OKB ile migren tipi baş ağrılarının birlikteliği araştırmacılara her iki hastalıkta ortak bir özelliğin serotonerjik disfonksiyon olabileceğini düşündürmüştür. Bu konuda çok sayıda çalışma bulunmamakla birlikte, migren baş ağrısı sendromu ve OKB afektif bozukluklar spektrumu olarak düşünülmüştür. Serotonin reseptörlerine etkili olan ilaçların OKB tedavisinde majör etkileri bulunması, buna karşılık serotonerjik işlevlere etkisiz olan antidepressanların OKB semptomlarına da etkisiz olmaları da bu tezi destekleyen özelliklerdir. Ayrıca 5-HT agonistlerinin OKB semptomlarının sıklığı ve şiddetlerini arttırdıkları gösterilmiştir.

Baş ağrılı çocuklarda görülme sıklığının yüksek olduğu bildirilen bir diğer durum olan YAB genel çocuk popülasyonun yaklaşık olarak %2-5'inde görülür. Çocuk ve

ergenlerdeki kaygılar genellikle yeterlilik, kabul görme, olumsuz kendilik imajı, endişeli beklentiler, onaylanma ihtiyacı, fiziksel yakınmalar, davranışların toplumsal normlara uygun olup olmaması ile ilişkilidir. YAB olan çocuk ve ergenler titiz ve mükemmelliyetçi yapı göstermeye meyillidirler. Küçük bir hatayı tam bir başarısızlık olarak yorumlama eğilimindedirler. Başağrısı yanısıra karın ağrısı ve uyku bozukluğu gibi somatik yakınmalar da YAB'de oldukça sıktır. Bu bireylerin hayatlarının büyük bölümünde özellikle stresli dönemlerde kaygıları artarak devam etmektedir.

PTSB da başağrılı çocukta bildirilmektedir. Bu tablo genelde kişinin yaşamına ve beden bütünlüğüne yönelik tehdit, şiddet ya da ölümle karşı karşıya kalma durumlarında gözlenmekle birlikte, akut başağrısı ataklarının travmatizan etkinliği de söz konusu olabilir. PTSD'li hastada karşılaşmadan sonra travmatik olayı yeniden yaşantılama, artmış uyarılmışlık ve kaçınma davranışları görülmektedir. Genelde, travma yaratan olayın niteliği, çocuğun gelişim dönemi, migren krizleri tarzında tekrarlayıcı olup olmaması, travma sonrası çocuğun bulunduğu ortamın güvenirliliği, sosyal destek sistemlerinin durumu, genetik yatkınlık, travma öncesi var olan ruhsal yapı gibi faktörler tablonun prognozunu etkilerler.

Başağrılı çocukta görülebilen sosyal fobi sıklıkla ergen yaşa özgü bir bozukluk olup, toplum önünde konuşma gibi, hareket, görünüş, ses tonu ya da konuşmadaki yorumlarının çevre tarafından incelenmekte ve eleştirilmekte olduğu kaygısı ile şekillenir. Genellikle en sık 4-9 yaşları arasında ortaya çıkan özgül fobide, çocuk ya da ergen belli bir nesne ya da durumdan korkar. Korkulan objelerle karşılaşma ya da onları düşünme durumu anksiyeteye yol açabilir. Tabloyu tetikleyen uyaranlar arasında belirli hayvanlarla karşılaşma, yüksekte bulunma, gök gürültüsü, karanlık, tünel, dar mekanlar, uçmak, diş hekimliği girişimleri, kan görme, yaralanma ya da hastalanma olasılığını düşünme sayılabilir.

Özetle, başağrılı çocukta tedavinin başarısı, tablonun ruhsal yönünü de dikkatle ele almayı gerektirir.

Kaynaklar

- Anxiety, depression and behavioral problems among adolescents with recurrent headache: the Young-HUNT study. *J Headache Pain*. 2014;15(1):38
- Headache and comorbidity in children and adolescents. *J Headache Pain*. 2013;14(1):79
- Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(10):1265-73
- Gross-Isseroff R, Cohen R, Sasson Y, Voet H, Zohar J. Serotonergic dissection of obsessive-compulsive symptoms: a challenge study with m-chlorophenylpiperazine and sumatriptan. *Neuropsychobiology* 2004; 50:200-205
- Hudson JI, Mangweth B, Pope HG Jr, Hausmann A, De Col C, Laird NM, Beibl W, Tsuang MT. Family study of affective spectrum disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:170-177
- McDonough M, Kennedy N. Pharmacological management of obsessive-compulsive disorder: A review for clinicians. *Harv Rev Psychiatry* 2002; 10:127-137

EPİLEPSİ-MİGREN İLİŞKİSİ

Abidin Erdal, Gülnihal Kutlu

Migren ve epilepsi çocukluk ve ergenlikte en sık görülen hastalıklardandır. Baş ağrısı çocuklarda epilepsiye oranla daha sık görülse de her iki paroksizmal, kronik, nörolojik hastalık benzer klinik ve epidemiyolojik özellikler taşır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu tablolardan birisinin olması diğeri için prevalansı arttırmaktadır. Ancak muayene eden hekim epilepsi ya da başağrısı ile başvuran hastanın öncelikle geliş şikayetine odaklandığından bu komorbiditenin saptanma olasılığı azalmaktadır. Migren hastalarının % 5,9'unda epilepsi görülmekte olup bu oran çocukluk çağındaki epilepsi prevalansından (% 0,4-1) belirgin olarak yüksektir. Aynı şekilde epilepsi hastalarında gerilim tipi başağrısı ile karşılaştırıldığında, migren görülme olasılığının 4,5 kat arttığı ve epilepsi hastalarında epilepsisi olmayanlara göre 2,4 kat daha fazla migren görüldüğü bilinmektedir. Bu iki hastalığın birlikte sık görülmesinin altında genetik bir alt yapının olduğu düşünülmekte olup 9,12 ve 14. kromozomlardaki spesifik lokusların bu birliktelikle ilgisi vaka sunumlarıyla gösterilmiştir.

Her iki hastalık birbirinden farklı zamanlarda ortaya çıkabildiği gibi epileptik nöbetler öncesinde ve sonrasında da başağrısı görülebilmektedir. Çocuklarda aura benzeri semptomların bir parçası olarak jeneralize tonik-klonik nöbetlerin öncesinde pre-iktal başağrısı % 20 oranında görülürken, kompleks parsiyel nöbetlerden sonra da çocukların % 70'inde postiktal başağrısı görülebilmektedir. Migralepsi ise auralı migren atağı sırasında ya da bir saatten kısa süre içerisinde epileptik nöbetin görülmesidir. Nöbeti tetikleyen migren olarak da adlandırılmaktadır. Ancak bu tanımın başağrısı veya vizüel semptomlardan oluşan epileptik aura olarak revize edilmesi ile ilgili düşünceler de vardır. Epilepsi ve migreni olan hastalarda, migralepsi prevalansı yapılan yayınlarda % 1.7'den % 16'ya kadar çıkmaktadır. Başlıca risk faktörleri ise auralı migren ve katameniyal epilepsidir.

Her iki hastalık, ortak klinik özellikleriyle ayırıcı tanıda zorluklara neden olsalar da tanıda en iyi yol, iyi bir öykü almaktır (Tablo-1). Örneğin akut konfüzyonel migren, Alice Harikalar Diyarında Sendromu (Lipmann'ın 1952 yılında tanımladığı beden imajındaki değişikliklerle seyreden klasik migren) gibi bazı komplike migren varyantlarında epileptik nöbetlere benzer şekilde kognitif değişiklikler görülebilmektedir. Yine auralı migren, başağrısız aura, retinal migren, baziler migren, hemiplejik migrende görülen

| *Tablo-1 Epilepsi ve migrende ayırıcı tanıda kullanılan klinik özellikler | | |
|---|---|---|
| | Epilepsi | Migren |
| Semptom | | |
| Başlangıç | Ani (saniyeler) | Kademeli (dakika) |
| Süre | Dakika | Saat |
| Bilinç | Genellikle kayıp veya konfüze | Genellikle hafif konfüzyonla birlikte bilinçli |
| Baş ağrısının zamanı | Olaydan sonra | Olay sırasında |
| Aile öyküsü | Bazen mevcut | Genellikle mevcut |
| Sıklık | Değişken, günlük | Tipik, günlük olmayan |
| Afazi | Yaygın | Nadir |
| Uyku başlangıcı | Yaygın | Daha az görülür |
| Fokal defisit | Yaygın | Nadir |
| Aura | Renkli, yuvarlak, ani başlangıçlı görsel değişiklikler | Kademeli başlangıçlı, siyah ve beyaz, doğrusal veya zigzag desenler |
| Tetikleyiciler | Uyku deprivasyonu, hastalık, fotik stimülasyon | Uyku deprivasyonu, hastalık, emosyonel faktörler (örneğin stres, heyecan) |
| Tanı Testleri | | |
| EEG | Genellikle tanı koydurucu | Rutinde gerekli değil |
| MRG | Genellikle yer kaplayan lezyonları, displazileri ve hipokampal değişiklikleri görmek için | Rutinde gerekli değil, sekonder nedenleri değerlendirmek için (örneğin Chiari, AVM) |
| Tedavi | | |
| Akut atak | Genellikle uzun süren nöbetler dışında kullanılmaz (rektal veya oral diazepam) | NSAİ ve Triptanlar |
| Proflaktik | Geniş ve dar spektrumlu AEİ | Bazen gerekir ve genellikle geniş spektrumlu AEİ kullanılır |
| Prognoz | | |
| Tedaviye cevap | Genellikle başarılı | Genellikle başarılı |
| Dirençlilik | % 20-30 | % 20-30 |
| Zamanla tam iyileşme | Orta-yüksek | Nadir (ama zamanla düzelebilir) |
| EEG;elektroensefalografi MRG;manyetik rezonans görüntüleme AEİ;antiepileptik ilaç AVM; arteriyovenöz malformasyon NSAİ; non-steroid antiinflamatuvar ilaç | | |
| *Bu tablo Kossoff EH, Andermann F'in Semin Pediatr Neurol 2010 yılında yayınlanan Migraine and Epilepsy makalesinden alınmadır. | | |

sensorimotor veya görsel değişiklikler nöbetleri taklit edebilmektedir. Tersine, bazı epilepsi sendromları migren benzeri otonomik veya sensorimotor özelliklere sahip olabilir. Örneğin insuler bölgeden kaynaklanan bir nöbette ya da Panayiotopoulos sendromunda gastrointestinal rahatsızlıklar olurken, benign oksipital epilepside migren aurasına benzer nitelikte görsel değişiklikler, migren ile karışabilmektedir. Tüm bu tablolar birbiriyle karışabilmekte ise de iyi bir klinik öykü bize her zaman yol göstermekte ve hastayı gereksiz tetkiklerden ve yanlış tanılardan kurtarmaktadır.

Migren ve epilepsinin bazı hastalıklarla komorbidite oluşturduğu bilinmektedir. Bunlar arasında kafa travması, postkontüzyon sendromu, alternan hemipleji, hidrosefali, beyin tümörleri, metabolik hastalıklar (Aleksander Hastalığı, MELAS), santral sinir sistemi enfeksiyonları (menenjitler, ensefalitler, beyin apseleri), santral sinir sisteminin vasküler anomalileri (vasküler malformasyonlar, arteriyovenöz malformasyonlar, kavernöz malformasyonlar), nörokütanöz sendromlar (Sturge-Weber sendromu, Tuberoz skleroz) ve bazı epilepsi sendromları (benign Rolandik epilepsi, benign oksipital epilepsi, Panayiotopoulos sendromu) yer almaktadır.

Migren ve epilepsi birlikte sık görülmesine rağmen her iki hastalığın birlikte tedavisi ile ilgili prospektif bir çalışma henüz yoktur. Bu iki tablonun akut tedavileri birbirinden farklı olsa da profilaktik tedavide benzer ilaçlar kullanılabilir. Antiepileptik ilaçların epilepsi ve migren için etkin bir profilaktik tedavi olduğu bilinmektedir. Migrenin atak tedavisinde kullanılan triptan ve ibuprofen gibi non-steroid antiinflamatuvar ajanlar epilepsiye, akut nöbet tedavisinde kullanılan benzodiazepinler ve fenitoin gibi ajanlarda migren üzerine etkili olmamaktadır. Çocuklarda migren tedavisi için bir antiepileptik ilaç kullanmaya karar vermeden önce bunun epilepsi tedavisinden farklı olduğunu bilmek gerekir. Çünkü epilepsi tedavisinde amaç nöbetsizliği sağlamak iken, migren tedavisinde baş ağrısının tamamen ortadan kalkması nadirdir. Migrende kullanılan antiepileptik ilacın dozu, kullanım şekli ve süresi epilepsi tedavisinden farklıdır. Yine ilaç kan seviyeleri epileptik çocuklarda ölçülebilir, ancak bu düzeyler baş ağrısının tedavi etkinliği ile ilişkili değildir. Çocuklarda migren profilaksisinde antiepileptik tedavi tüm bu özellikler göz önünde bulundurularak uygulanmalıdır.

Migren tedavisinde en yaygın olarak kullanılan antiepileptik ilaçlar geniş spektrumlu ajanlardan olan valproik asit ve topiramattır. Migren tedavisinde neden geniş spektrumlu antiepileptik ilaçların dar spektrumlulara göre daha etkin olduğu net olarak bilinmemekle beraber, bir çok etki mekanizması üzerine olan etkileri nedeniyle migrende de etkileri olabileceği düşünülmektedir. Gabapentin ve pregabalin yine migren tedavisinde kullanılabilir. Levetirasetam ve lamotrijinin migren için etkinliği net olmasa da özellikle auralı migrenlilerde lamotrijinin etkinliği kanıtlanmıştır.

Migren ve çocukluk çağı epilepsilerinin genellikle iyi bir prognoza sahip olduğu bilinmektedir. Prognoz üzerinde epilepsi sendrom tipinin önemli rolü olsa da çoğu çocuk normal bir hayat sürebilmektedir. Tedavi ile tam remisyon epilepsili çocuklarda, migrenlilere göre daha yüksek oranda görülmektedir. Ayrıca bazı çocukluk çağı epilepsi

sendromlarında puberte döneminde spontan iyileşme görülebilen, bu süreçte adolesan kızlarda migren daha da kötüleşebilmektedir. Bu iki hastalığın çocukların okula devam durumları ile sosyal gelişimlerini olumsuz etkileyen faktörler olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca bu hastalıklara sahip çocuklarda mevcut hastalığın tedavisini güçleştirebilen depresyon, anksiyete ve stigmatizme karşı da dikkatli olunmalı ve tedavileri yapılmalıdır.

Kaynaklar

- Andermann E, Andermann F. Migraine-epilepsy relationships: Epidemiological and genetic aspects, in Andermann FA and Lugaresi E (eds). Migraine and epilepsy. Boston, Butterworths, 1987.
- Belcastro V, Striano P, Kasteleijn-Nolst Trenite DGA, Villa MP, Parisi P. Migraine, hemicrania epileptica, post-ictal headache and "ictal epileptic headache": a proposal for terminology and classification revision. *J Headache Pain* 2011;12:289-294.
- Bellini B, Arruda M, Alessandra Cescut A, et al. Headache and comorbidity in children and adolescents. *The Journal of Headache and Pain* 2013;14:79.
- Bıçakçı, Şebnem. Migren ve Hastalık Birlikteliği. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2013;50 Özel Sayı 1: 14-20.
- Bigal ME, Lipton RB, Cohen J, et al. Epilepsy and migraine. *Epilepsy Behav* 2003;4:S13-S24.
- Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:965-973.
- Brna P, Dooley J, Gordon K, et al. The prognosis of childhood headache: A 20-year follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159: 1157-1160.
- Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. *Cochrane Database* 2004; Syst Rev 3:CD003226.
- Freitag FG. Divalproex in the treatment of migraine. *Psychopharmacol Bull* 2003;37:98-115.
- Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: Focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol* 2006;5:148-157.
- Kienbacher C, Wober C, Zesch H, et al. Clinical features, classification and prognosis of migraine and tension-type headache in children and adolescents: A long-term follow-up study. *Cephalalgia* 2006;26:820-830.
- Kossoff EH, Andermann F. Migraine and Epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17:117-122.
- Lamp C, Katsarava Z, Diener HC, et al. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1730-1732.
- Lipton RB, Ottman R, Ehrenberg BL, et al. Comorbidity of migraine: the connection between migraine and epilepsy. *Neurology* 1994;44:28-32.
- Mathew NT, Rapoport A, Saper J, et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache* 2001;41:119-128.
- Miller GS. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric migraine. *Headache* 2004;44:238-243.
- Oakley CB, Kossoff EH. Migraine and Epilepsy in the Pediatric Population. *Cur Pain Headache Rep* 2014;18:402.
- Parisi P, Piccioli M, Villa MP, et al. Hypothesis on neurophysiopathological mechanisms linking epilepsy and headache. *Med Hypotheses* 2008;70:1150-1154.

Sances G, Guaschino E, Perucca P, et al. Migralepsy: A call for revision of the definition. *Epilepsia* 2009;50:2487-2496.

Toldo I, Perissinotto E, Menegazzo F, et al. Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center. *J Headache Pain* 2010;11:235-40.

Velioğlu SK, Yüzgöl N. Epilepsi ve Migren Birlikteliği. *Epilepsi* 2010;16(3):167-172.

KORE VE İLİŞKİLİ DURUMLAR

Pınar Tektürk

Tanı:

Kore, tremor, tik, distoni, stereotipi gibi çocukluk çağının en sık görülen hareket bozukluklarından biridir. Devamlı ya da paroksizmal olabilen, istemsiz, hızlı, zamanlaması ve yönü değişken olan, döndürücü ve düzensiz, hiperkinetik bir hareket bozukluğudur. Koreye zaman zaman devamlı fakat hızı daha yavaş olan atetoz ile amplitüdü daha yüksek olan ve proksimal kasları daha çok tutan ballizm de eşlik edebilir. Bazal gangliada özellikle kaudat ve putamen tutulumu ile daha nadiren talamik veya subtalamik bölge tutulumu yapan birçok nörodejeneratif, genetik, metabolik, vasküler ve enfeksiyöz hastalık koreye neden olabilir.

Çocukluk çağında, koreye yaklaşırken hastalığın başlangıç yaşı, akut veya kronik olması, eşlik eden nörolojik bulguların belirlenmesi son derece önemlidir. Onaltı yaş öncesinde en sık neden Sydenham koresiyken, erişkinlerde en sık neden Huntington hastalığıdır.

Aşağıda çocukluk çağında en sık karşılaşılan kore ile ilişkili durumlardan kısaca bahsedilmiştir. Bu hastalıklara yaklaşırken takip edilmesi gereken algoritma Şekil 1'de sunulmuştur.

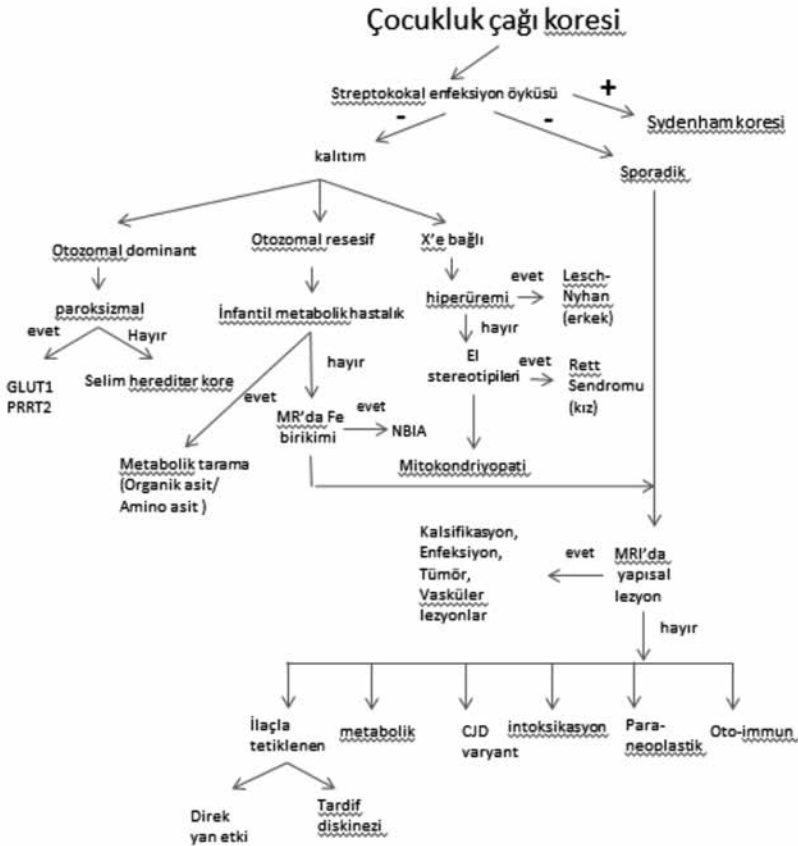
Sydenham Koresi (SK):

SK, akut romatizmal ateşin majör bulgularından biri olan otoimmün bir hareket bozukluğudur. Gram pozitif bir bakteri olan grup A β hemolitik streptokokların (GABHS) neden olduğu enfeksiyonlardan sonra, bakterilerin üst solunum yollarına kolonize olması ve moleküler taklit ile otoimmün bir cevap başlatması yolu ile oluşur. Bu mekanizmada intrasellüler tübülün ve ekstrasellüler lisogangliosite epitoplarnını da içeren bazal ganglia nöronlarına karşı bir çapraz reaksiyon gelişir.

Hastaların beşte birinde yalnızca tek vücut yarısıyla sınırlanmış hareket bozukluğu olmakla birlikte, vokalizasyon, azalmış kas tonusu, obsesif-kompulsif davranışlar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite, emosyonel labilite ve endokardit gibi bulgular da hareket bozukluğuna eşlik edebilir. Olguların çoğu kendiliğinden geçse de bir kısmı tedavi gerektirebilir. Bu bulguların en önemlisi disabiliteye neden olabilen kardiyak tutulumdur.

SK, hastaların yaklaşık dörtte birinde iki yıl veya daha fazla sürebilir ve erişkin yaşlara gelindiğinde hamilelik, oral kontraseptif kullanımı gibi durumlarda tekrarlayabilir.

Son altı ay içinde boğaz kültüründe pozitif GABHS enfeksiyonunun gösterilmesi, kanda anti-streptolizin (ASO) ve anti-DNAse B (ADB) yüksekliği tanıyı koymak için gerekli laboratuvar testleridir. Çocuklarda GABHS enfeksiyonlarının yaygın olmasından dolayı yüksek antikor titrelerinin SK için spesifik olmadığı unutulmamalıdır. ASO ve ADB değerlerinin normal olduğu durumlarda mikoplazma pnömonia, herpes simpleks gibi diğer enfeksiyon nedenleriyle anti-fosfolipid sendromu akla gelmelidir.



Şekil 1: Hermann ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanmış olan çocukluk çağında koreye tanısall yaklaşım tablosu.

SKön tanısı ile değerlendirilen bir çocukta beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri ancak atipik olgularda, diğer dejeneratif, neoplastik, metabolik ve inflamatuvar nedenlerin dışlanması için gerekebilir.

Tedavi: Hastalarda eşlik eden kardit ya da artrit olmasa da, GABHS ile yeniden oluşabilecek kalp kapağı hastalıklarının önlenmesi amacıyla penisilin ve benzer ajanlarla sekonder koruma yapılmalıdır. Hareket bozukluğunun düzelmesi benzodiazepin ve başta valproik asit olmak üzere antiepileptiklerle mümkündür. Haloperidol damla gibi dopamin reseptör blokerleri de, tedavide altın standardı oluşturur ve düşük dozlarda son derece etkilidir. Tedavi, birkaç hafta ile birkaç ay arasında olmak üzere kısa sürelidir. Hastalığın otoimmün olması esasına dayanan bir ay boyunca günlük 2 mg/kg oral prednizolon kullanımı ve takip eden haftalarda tedavinin azaltılarak kesilmesi, intravenöz immunglobulin (IVIG) ve plazmaferez diğer tedavi seçenekleridir. Dopamin reseptör blokerleri, benzodiazepin ve antiepileptiklere yanıtız olan ağır gidişli olgularda kullanılabilir.

Selim Herediter Kore (SHK) :

Selim herediter kore, genellikle beş yaşından önce başlayan, otozomal dominant geçişli, nadir görülen statik bir hareket bozukluğudur. Miyokloni ve distoni gibi diğer hareket bozukluklarının eşlik ettiği atipik olgular sıktır. Normal bir nörolojik muayene, dismorfik özelliklerin olmaması, korenin şiddetinin artmaması, gelişim geriliği ve kognitif yıkımın olmaması hastaların genel özelliğidir. Aynı zamanda aile öyküsü olması da tanıyı destekler. Beş yaşın altındaki olgularda, aile öyküsünün yokluğunda ayırıcı tanıya ataksi-telenjeftazi de girmelidir.

SHK hastalarında kraniyal MRG normaldir ve tanı genetik analizde tiroid transkripsiyon faktör 1 (TTF-1; NKX2.1) mutasyonunun gösterilmesi ile kesinleşir. Fakat tüm olgular bu mutasyonu taşımamaktadır.

Tedavide ilk seçenek levodopadır. Diğer bir seçenek de tetrabenazin olsa da yanıtız olgular mevcuttur.

GLUT-1 Eksikliği:

GLUT-1 eksikliği, SLC2A1 mutasyonu ile seyreden ve glukoz transporter 1 proteinindeki defekt nedeniyle beyine glukoz geçişinin olmamasından kaynaklanan, mental retardasyon, epilepsi ve distoni başta olmak üzere diğer hareket bozukluklarının görüldüğü bir sendromdur.

Tanısı beyin omurilik sıvısında (BOS) kana göre glukoz miktarının (% 50'sinden az) düşüklüğü ve mümkünse mutasyonun gösterilmesi ile koyulur.

Tedavisi ketojenik diyetle mümkün olan bir sendrom olduğundan mutlaka çocukluk çağı kore olgularının ayırıcı tanısında düşünülmalıdır.

PRRT2 Mutasyonları:

Hemiplejik migren, ataksi, infantil konvülsiyon ile seyreden PRRT2 mutasyonlarının oluşturduğu nörolojik tabloya kore ve distoni de eşlik edebilir. Hareket, konuşma ve egzersiz ile tetiklenen bu tabloya neden olarak sinaptik vezikül disfonksiyonu ve nörotransmitter salınımında bozukluk düşünülmektedir.

Kalıtımsal Metabolik Hastalıklar:

Santral sinir sistemi tutulumu yapan birçok aminoasidopati ve organik asidüriyi içeren metabolik hastalıkta hareket bozuklukları görülse de korenin ön planda olduğu başlıca hastalıklar aşağıda sıralanmıştır:

Otozomal resesif geçişli:

- Fenilketonüri
- Glutarik-asidüri tip I
- Metilglutakonik asidüri tip III
- Propionik asidemi
- Süksinik semialdehid dehidrojenaz eksikliği
- Non-ketotik hiperglisinemi
- Niemann-Pick tip C
- Kronik GM2 ve geç başlangıçlı GM1 gangliosidozlar
- Metakromatik lökodistrofi

X'e bağlı geçiş:

- Lesch-Nyhan Sendromu: 3-6 ay arası başlangıçlı, hipotoni, self mutilasyon, spastisite, distoni ve koreatetozla seyreden, hipoksantin fosforiboziltransferaz mutasyonu nedeniyle ürik asit birikmesi sonucu gelişen, erkek çocuklarda görülen bir sendromdur.

Bu sıralanan hastalıkların hepsinde benzodiazepin ve haloperidol gibi semptomatik tedavi ve altta yatan hastalığın tedavisi ve sendroma özgü diyet ile kore kontrol altına alınabilir.

Beyin Demir Birikimi İle Giden Hastalıklar:

Beyin demir birikimi ile giden hastalıklar (BDBH) bazal ganglia tutulumu yapan, nöroferritinopati hariç (otozomal dominant) çoğunluğu otozomal resesif geçişli hastalıklar olmakla birlikte distoni sıklıkla en belirgin semptomdur. Daha az sıklıkla kore de bu spektrumdaki hastalarda görülebilir. BDBH spektrumu içinde pantotenat kinazla ilişkili nörodejenerasyon (PKAN), serüloplazminemide koreye rastlanmaktadır.

Bu hastalık grubunun tanısında beyin MRG'de bazal ganglialarda aşırı demir birikiminin görülmesi tanıyı destekler. Özellikle 'kaplan gözü' işareti başta PKAN

hastalarında olmak üzere sık görülen bir bulgudur. Kesin tanı genetik inceleme ile mümkündür.

Tedavide demir şelatörleri kullanılmaktadır.

Diğer Kore Nedenleri:

Rett sendromu: X'e bağlı dominant geçişli, 1- 1.5 yaş başlangıçlı, çoğunlukla kız çocukların etkilendiği, orta hat stereotipilerinin ve epilepsinin ön planda olduğu bir sendromdur.

Mitokondriyal hastalıklar: Yüzlerce mutasyonun neden olabildiği mitokondriyal hastalıklarda da bazal ganglia tutulumuyla kore görülebilir. Bu spektrum içinde korenin en sık görüldüğü mitokondriyal hastalıklar Leigh sendromu ve bazal ganglia hasarı olduğunda, mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri episodların eşlik ettiği MELAS'tır.

Diğer nedenler arasında herpes simpleks virüsü ve mikoplazma başta olmak üzere enfeksiyon ve ensefalit nedenleri, karbon monoksit gibi toksik nedenler, inme ve kardiyak transplantasyon gibi vasküler-hipoksik nedenler sayılabilir.

Kaynaklar

- Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, et al. Seminar on choreas. *Lancet Neurol* 2006; 5: 589-602.
- Cardoso F. Movement disorders in childhood. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 13-16.
- Gilbert DL. Acute and chronic chorea in childhood. *Semin Pediatr Neurol* 2009; 16(2):71-76.
- Gras D, Jonard L, Roze E, et al. Benign hereditary chorea: phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long term follow-up in a large with new mutations in the TITF1/NKX2-1 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:956-962.
- Hermann A and Walker RH. Diagnosis and treatment of chorea syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15(2): 514. doi: 10.1007/s11910-014-0514-0.

DİSTONİ

Jale Yazıcı

Terminolojik olarak 'distoni' kendine özgü-bükülme-dönmenin eşlik ettiği istemsiz hareket ile tablonun bütününe kapsayan klinik tabloları içerir. Fenomenolojik olarak süregelen ya da aralıklı, tekrarlayıcı kas kasılmalarının yol açtığı anormal istemsiz hareketler ve postür bozukluğudur. Belirlenmiş bir patterni izler bazen tremor eklenir. Başlaması ve/veya kötüleşmesi istemli hareket yapma, telaş ve anksiyete ile olur. Tipine göre bazı olgularda postür bozukluğuna yol açar.

Görülme sıklığı açısından distoniler, esansiyel tremor (ET) ve Parkinson hastalığından (PH) sonra üçüncü sırayı alır. Hareket bozuklukları hastalıklarında doğru tanıya anamnez, dikkatli bir nörolojik muayene, ardından gerektiğinde video kayıtları ve ek incelemeler ile varılır. İzlenen hareket bozukluğunun doğru-fenomenolojik tanımı tanı koydurucudur. Bu olgu diğer nörolojik hastalıklardan en önemli farkı oluşturur.

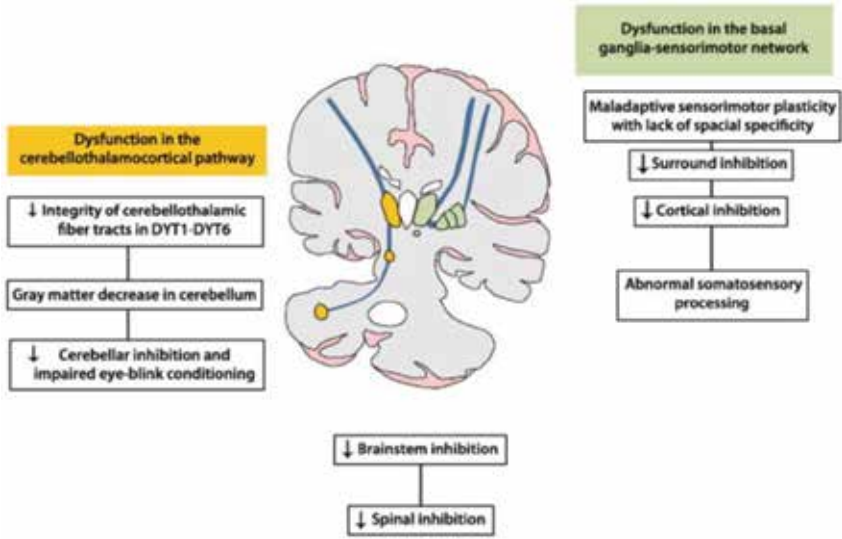
'Antagonist jest- taktıl uyarım' özellikle fokal distonilerde istemsiz hareketin azalmasına yol açar ve hastaların çoğu bu hileyi kendileri bulurlar.

Distoni oluşumuna yol açan nöral mekanizmanın kaynağı santral sinir sistemidir. Özellikle bazal gangliyonlar, serebellum, ek motor bölgeler ve sensori-motor kortekstir. Bu yapıların döngüsünde azalmış inhibisyon sonucu oluşan anormal plastisite ile duyu-sal-motor bozukluklar distonilerin oluşmasından sorumlu tutulmaktadır (bkz şekil 1).

1970'li yılların sonu ile 80'li yıllarında başından itibaren 'Hareket Bozuklukları Hastalıkları' nörolojinin alt dallarından biri olarak gelişmiştir. İlk kez 1975 yılında yapılan 'I. İnternasyonal Distoni Sempozyumu'nda fokal distonilerin klinik özellikleri tartışıldı. O tarihe kadar farklı nosolojik antite olarak değerlendirilen fokal distoniler, Marsden'in tümünü genel 'Distoni' başlığında birleştirme önerisi kabul görerek bu güne gelinmiştir.

1984 yılında toplanan 'Dystonia Medical Research Foundation' distoni tanımında konsensus varmıştır. Bu kavramda distoni; süregelen istemsiz kasılma-bükülmenin ve tekrarlayıcı hareketler sonucu gelişen postür bozukluğuna yol açan klinik tabloları içerir. Özetle distoni hem istemsiz hareketin niteliğini hem de distonik sendromları kapsamaktadır.

Konuya ilgi duyanların bir araya gelmesiyle uluslararası çapta çok merkezli çalışmalar, dernekleşme (Movement Disorders Society), kongreler yapılmış ve



halen süregelmektedir. Sık görülen bir hastalık olması nedeniyle 'Distoni' alt grubu oluşturulmuştur.

Bu açıklamadan anlaşılacağı gibi distonilerde kullanılacak terminoloji, tanımlama, hastalığın klasifikasyonu ile muayene değerlendirme ölçeği-Distoni skalası hazırlama çalışmaları yapılmıştır.

Distoni Sınıflaması: Klasik olarak distoni sınıflaması dört ana eksenle yapılır. Bunlar; hastalığın başlangıç yaşı, dağılımı, etiyolojik faktörler ve semptomatik distoniler (bkz Tablo1).

İlerleyen süreçte etiyolojik sınıflamada 'primer ve sekonder' ayırımının konfüzyona yol açabileceği öngörülerek günümüzde klasifikasyon 1. Klinik tablo bazında, ve II.Etiyolojik faktörler olarak iki ana grupta toplanmaktadır.

Klinik tablo hastanın tutulan anatomik bölgesine göre fokal, segmental, mültifokal, hemi ve jeneralize distonileri kapsamaktadır.

Sınıflamadaki ikinci basamak etiyolojik bazlı olmaktadır. Bunlar da genetik bazlı (monojenik distoniler), çeşitli nörodejeneratif hastalıklara eşlik edenler ve intoksikasyon dahil olmak üzere farklı nedenlerle hastada distonilerin görülmesidir.

Son 20 yılda genetik alanındaki gelişmelere paralel olarak distoni'den sorumlu 14 farklı gen saptanmıştır ve bunlara yenileri eklenmektedir.

| |
|---|
| Genel Distonilerde Klasik Sınıflama |
| Başlangıç Yaşı |
| Çocukluk (0-12 yaş) |
| Ergenlik (13-20 yaş) |
| Erişkin (> 20 yaş) |
| Hastalığın Dağılımı |
| Fokal |
| Segmental |
| Mültifokal |
| Jeneralize |
| Hemidistoni |
| Etiyolojik |
| A. İdiyopatik |
| Primer Distoniler (familiyal ve non-familiyal) |
| Sekonder (çeşitli herediter hastalıklarda görülen) |
| B. Sporadik |
| C. Familiyal |
| Semptomatik (bkz Tablo2) |
| Tablo I. Fahn'dan değiştirilmiştir. |

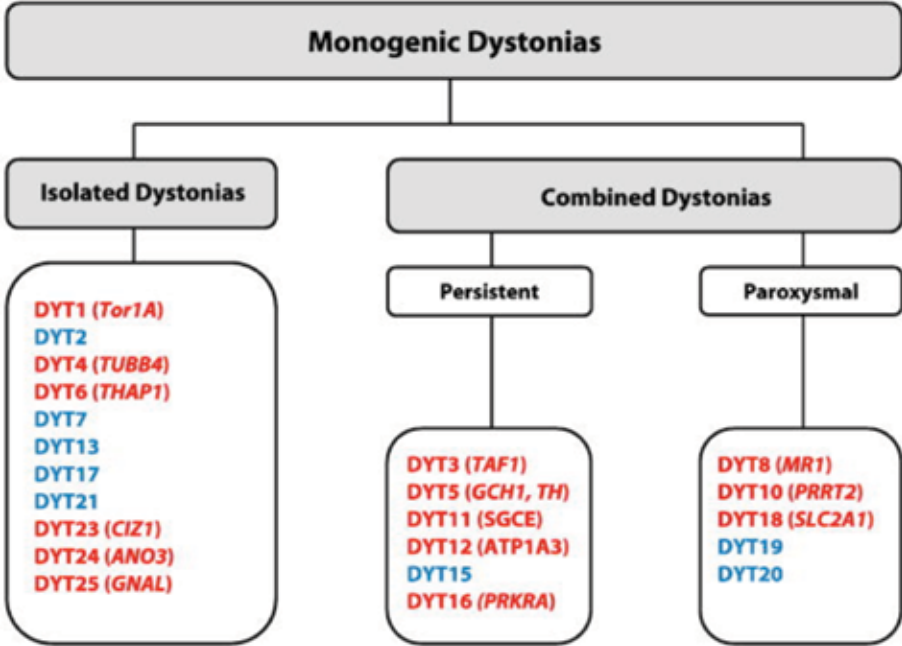
Erişkinlere oranla çocukluk çağı distonilerinde tanı koyma zordur. En sık görülenler çeşitli nedenlerle ortaya çıkan, spastisitenin eşlik ettiği serebral felçlerdir. Bununla birlikte primer-monojenik distonilerin görülme sıklığı da azımsanamaz.

Primer-Monojenik Distoniler

Şekil 2'de görüldüğü gibi primer monojenik distoniler sıklıkla dominant geçiş gösteren genetik bazlı distonilerdir. Anamnezde aile öyküsünü dikkatle almak gerekir. Farklı etiyoloji kaynaklı olanlarda bazal ganglionların tutulduğuna ilişkin bulgu ve belirtiler eşlik eder. Özellikle ergenlerde psikojen kaynaklı distonilerin varlığını da unutmamak gerekir.

Nöolojik muayenede;

1. Distoni varlığını tanıma,
2. Eşlik eden farklı nörolojik bulguları saptamak,
3. Çocuğun fonksiyonel kapasitesi,
4. Etiyolojik yaklaşım,



5. Olası eklenen/eklenebilecek komplikasyonların dikkate alınması muayenenin amacını oluşturur.

İlaç Kullanımına Bağlı Gelişen Distoniler:

Akut Distonik Reaksiyon:

Başlıca antiemetik ve nöroleptik alımını izleyen, akut ortaya çıkan distonilerdir. Özellikle genç yaşlarda görülür.

Tardiv Distoniler:

Uzun süre nöroleptik kullanımı etkindir. Sıklıkla retrokollis tablosuna yol açan ense ve sırt kaslarında geriye doğru bir postüre yol açar.

Distoni tanısı için nörolojik muayeneye ek dikkat çekilmesi gerekenleri şu şekilde özetlemek mümkündür:

1. İy bir gözlem; oturur, ayakta ileri ve geri yürütme, konuşurma-su içirme vb. eşlik eden fokal distonileri saptamak için önemlidir. Yürümede ataksi varlığı, eşlik edebilecek koreik, atetoid ya da spastisite varlığı. Video çekiminin yararını vurgulamak isterim.

2. Klinik tablonun düzeyini derecelendirme; günlük yaşamda bağımsız, az yardım ya da kendi başına oturma-kalkma vb yapamaz durumda.

Genetik Bazlı Olmayan (Semptomatik) Distoniler: (Tablo 2)

Beyin Lezyonlarına Bağlı

Serebral Palsiler:

Enfeksiyonlar

Creutzfeld-Jakop Hastalığı

Mikoplasma Pnömonia

Japone B ensefaliti

Tuberküloz

Paraenfeksiyöz Bozukluklar

Reye Sendromu

SSPE

Otoimmün Bozukluklar

Multipl Skleroz

Antifosfolipid-antikor sendromu

Metabolik Bozukluklar

Kernikterus

Hipoparatiroidi

Santral Pontin Miyelinozis

Vasküler-Hipoksik Nedenler

Strok

Arteriyovenöz Malformasyon

Bronkopulmoner Displazi

Beyin Travması

Beyinde Yer kaplayan Lezyon

İntoksikasyon

Karbon Monoksit

Mangan

İlaç Alımına Bağlı

Nöroleptikler

Antikonvülzan ajanlar

Psikojen Distoniler

Tablo 2. Fahn'dan değiştirilmiştir.

3. Çocukluk çağı distonilerinde 'Dopa yanıtlı distoni'lerin varlığı akılda tutulmalı ve tek yanlı bacadan başlayan, başka bir etiyolojik etken olmadığını düşündüğünüz çocuklara L-Dopa tedavisi denenmelidir. Birkaç gün gibi kısa bir sürede yanıt alınır.

Kaynaklar

Albanese A. et al; Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update, *Mov Disord.* 2013 June 15; 28(7): 863–873.

Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol.* 1998; 78:1–10.

Fahn S, Hallet M, DeLong M.; Dystonia. *Adv. in Neurol.* vol.94 Nb.4. 2004

Handbook of Dystonia. Ed. By Tsui JKC, Calne D.B. 1995

TREMOR VE İLİŞKİLİ DURUMLAR

Güneş Kızıltan

TREMOR

Tremor vücut bölümlerinin istemsiz, ritmik, bir eksen çevresinde salınım biçimindeki anormal hareketleri olarak tanımlanır. Yeni doğan döneminden itibaren başlayabilir. Çocukluk çağı hareket bozukluklarının yaklaşık % 10-20'sini oluşturur. Tek başına bir semptom olarak ortaya çıkabileceği gibi diğer nörolojik veya sistemik bozuklukların semptom bileşeni olarak da ortaya çıkabilir. Tremorun hafif veya yavaş ilerleyen çeşitleri çocuklar okul çağına gelene veya bir şeyler üretmeye başladıkları çağa ulaşana dek dikkat çekmeyebilir. Hekime başvuru nedeni olarak çocukluk çağıında ortaya çıkan tremor ile yetişkinlere kıyasla çok daha seyrek karşılaşılr.

Fenomenoloji

Tremor sınıflandırırken ön planda klinik özellikleri, hangi koşullarda belirlediği dikkate alınır. Geniş anlamda istirahat ve aksiyon tremoru olarak ayrıştırılır. İstirahat tremorunun tanımı belirlediği vücut bölgesinin muayene esnasında yerçekimine karşı tam desteklenmiş olmasını, hareket ile azalması veya kaybolmasını şart koşar. Psikik baskı hali veya dikkatin başka yöne çelilmesi ile şiddeti genellikle artar. Aksiyon tremoru istemli hareket esnasında belirir ve kendi içinde postüral, kinetik ve izometrik tremor olarak çeşitlere ayrıştırılır. Postüral tremor ekstremitenin yerçekimine karşı bir postürü koruduğu sırada ortaya çıkar. İzometrik tremor ekstremite hareketsiz, ancak bir nesne üzerinde güç uygularken beliren bir tremor çeşididir. Kinetik tremor ise ekstremitenin hareketi sırasında beliren tremordur. Eğer tremor ekstremitenin bir hedefe yönelik hareketi sırasında beliriyor ise intansiyonel tremor, diğer hareketler sırasında beliriyor ise basit kinetik tremor olarak isimlendirilir. Bunlar dışında pozisyon ve eyleme özgü tremor çeşitleri de vardır. Eyleme özgü tremorun bir örneği primer yazıcı tremorudur. Fokal veya jeneralize distoni, özellikle servikal distoni ile birlikte tremor görülebilir. Ancak yazıcı tremoru ve distonik tremorun distoni kapsamında incelenmesi gerektiği kabul edilmektedir.

Tremor ile başvuran bir çocuğun değerlendirilmesi

Nörolojik muayene için yeterli uyum sağlanabilen çocuklarda öncelikle tremorun

belirdiği vücut bölgeleri, şiddetini değiştiren durumlar ile dış uyarıların etkisinin belirlenmesi gerekir. Diğer nörolojik belirti ve bulguların araştırılması ve tremorun yalnızca bir bileşen olduğu sekonder tremor tablolarının ayrıştırılması önemlidir. Bu bağlamda başka hareket bozuklukları, bakış bozuklukları, dizartri, ataksi, periferik nöropati ve bilişsel/davranışsal bozukluklar araştırılmalıdır. Bu ilave belirti ve bulgular metabolik, neoplazik, mitokondriyal ve heredodejeneratif hastalıklar lehine ipucu sağlayabilir. İlaç kullanımı, ailede, hareket bozuklukları başta olmak üzere nörolojik hastalık öyküsü sorgulanmalıdır.

Ekstremitenin belirli bir pozisyonda tutulması, kollar abdüksiyonda iken işaret parmaklarının uçlarının birbirine dokundurulması, parmak-burun, ayak parmağı-parmak testi aksiyon tremorunu görünür hale getirebilir. Dolu bardaktan su içme, kaşık ile su içme veya mısır patlağı yeme, ipe boncuk dizme, el yazısı veya Arşimed spirali çizdirmek çocuklarda tremorun özelliklerinin anlaşılmasına katkıda bulunabilir. İletişim yetisi gelişimi yetersiz, uyum sağlamakta güçlük çekilen çocuklarda küplerin üst üste dizilmesi, kalemle basit bir şeklin çizgilerinin üzerinden geçilmesi, basit bir labirent bilmecesinin kalemle çözülmesi gibi hareketler izlenerek tremorun özellikleri anlaşılabilir.

Tremorun genlik ve frekansının anlaşılması tanıya katkıda bulunabilir. Frekans yavaş (< 4 Hz), orta (4-7), hızlı (> 7 Hz) olarak ayrıştırılır. Genlik genellikle frekans ile ters orantılı olarak değişkenlik gösterir. EMG ile tremor analizi hassas frekans ölçümüne olanak tanır. Ancak pratikte klinik gözlem de tremor frekansı konusunda tanı açısından yeterli bilgi verebilir.

Hastanın dikkatini çelmeye yönelik eylemler psikojen tremorun ayırıldılmesinde önemlidir. Dikkatin odaklandığı aritmetik işlemler ve izlenen ekstremitenin karşı tarafında karmaşık hareketlerin yapılması ile tremor azalıyor ya da kayboluyor ise bu psikojen tremor lehine bir bulgudur. Tremor frekansının karşı ekstremiteye yaptırılan tekrarlayıcı, ardısıra hareketlerin hızına uyum göstermesi de önemli bir ipucudur.

Etiyoloji

Etiyoloji açısından tremor incelendiğinde primer ve sekonder tremor grupları ayrıştırılır. Primer grup içinde öncelikle bebek/çocukluk çağı selim tremor çeşitleri ve esansiyel tremor yer alır. Sekonder grup içinde ise ilaç kullanımı, metabolik ve endokrin nedenler, intoksikasyonlar, dejeneratif hastalıklar, travma ve neoplazm gibi nedenlere bağlı tremor sıralanabilir. Tremorun başlangıcı akut, subakut, kronik; seyri aynı şiddette sabit (kafa travması veya serebrovasküler lezyon ile ilişkili) veya progresif (nörodejeneratif hastalıklar) olabilir.

Primer tremor çeşitleri

Bebeklik ve çocukluk çağının selim tremorları: Yeni doğan ve bebeklik döneminde, sağlıklı bebeklerin yarısına yakınında çenede, kol ve bacakların proksimalinde

veya tüm vücutta, "jitteriness" olarak isimlendirilen, genellikle yüksek frekanslı ve düşük amplitüdümlü bir titreme farkedilir. Bu titreme stres halinde veya bebek havaya kaldırıldığında belirginleşir. Prematüre doğum, hipoglisemi, hipokalsemi, sepsis, hipoksik ensefalopati ve intrakraniyal kanama ile ilişkili olabileceği gibi gebelik sırasında antipsikotik, antidepresan ve benzodiazepin kullanan annelerin bebeklerinde daha sık ortaya çıkar. Sağlıklı bebeklerin çoğunda bu titreşim hali 7-9 ay içinde geçer. Çocukluk çağının bir diğer selim tremoru "shuddering attacks" olarak isimlendirilir. Bebeklik veya erken çocukluk döneminde ortaya çıkar ve kolların proksimal kısımları ile gövdede < 20 saniye süren, çok yüksek frekanslı, ince titreme epizodları şeklinde görülür. Epizod esnasında sıklıkla baş ve gövdede fleksiyon, ekstremitelerde katılık belirir. Aile bireyleri bebeğin çok kısa süreyle "çok üşümüş" gibi titrediğini ifade ederler. Bu durum tedavi gerektirmez ve kendiliğinden geçer. "Spasmus nutans" 4-12. aylar arasında görülen bir baş tremoru çeşididir. Genellikle horizontal düzlemde, her iki yana, "hayır" ifadesine benzer, yavaş (2-4 Hz), ritmik bir hareketin yanısıra anormal baş postürü ve nistagmus üçlemesi ile tanımlanır. Baş tremoru vertikal veya horizontal+vertikal düzlemde de olabilir. Nistagmus da horizontal, vertikal veya rotatuvur olabilir. Spasmus nutans durumunda baş tremorunun nistagmus nedeniyle vizüel fiksasyonun sağlanması için telafi edici bir mekanizma sonucu geliştiği ileri sürülmüştür. Bazı hastalarda intrakraniyal lezyonlar bildirildiği için beyin görüntüleme incelemeleri gereklidir. Lezyon bulunamayan olgularda genellikle aylar içinde düzeler. "Head-nodding-Baş sallama" sıklıkla doğum sonrası ilk aylarda, baş kontrolünün geliştiği dönemde görülen, nispeten düşük frekanslı (2 Hz), öne-arkaya baş hareketleri ile karakterizedir. Tremor frekansı baş ve boynun viskoelastik özellikleri ile ilişkilidir. Miyopatiler gibi başı sabit tutmayı zorlaştıran kas kuvvetsizliği durumlarında veya konjenital nistagmus olgularında telafi edici bir fenomen olarak, yani patolojik bir bulgu olarak da ortaya çıkabilir.

Esansiyel tremor (ET) tanısı konan yetişkinler sorgulandığında yaklaşık yarısı tremorun çocukluk çağında başladığını ifade ederler. Otozomal dominant geçişlidir ve aile içinde ekspresyonu değişkendir. Genellikle geç çocukluk ve ergenlik dönemlerinde başlar, ancak 2 yaşında başladığı bildirilen olgular vardır. Çocuklukta ET genellikle sinsi başlangıçlı ve uzun süredir olan postüral ve aksiyon tremoru olarak görülür. Tremorun frekansı postür ve yaş ile değişebilir de 5-9 Hz arasındadır. Ön planda ellerde tremor görülür, ancak küçük bir grupta baş tremoru da gözlenebilir. Tremorun şiddeti emosyonel durum ile paralellik gösterir. Ailede benzer tremor öyküsünün olması ve yetişkin aile bireylerinde tremorun alkol ile azaldığının ifade edilmesi tanıyı destekler. Uzun süredir olan, minimal engelliliğe yol açan, eller ve başı içeren, postüral veya aksiyon tremoru ile başvuran bir çocukta başka bir nörolojik patolojik bulgu yok ise ET tanısı olasılığı yüksektir.

Ergen yaş grubunda tedavi beklentisi ilaç başlanmasını gerektirebilir ve tedavi yaklaşımı yetişkinlere benzer. İlk sırada yer alan tedavi seçenekleri yetişkinlerde etkili kanıtlanmış olan primidon ve propranololdür. Ergenlerde propranolol ile tedaviye 30 mg/gün ile başlanır ve genellikle 60-80 mg/gün ile ellerdeki tremor yeterli derecede

kontrol altına alınır. Bu yaş grubunda propranolol kullanılacak hastalarda reaktif hava yolu hastalığı olmamasına dikkat edilmelidir. Tremoru arttıran faktörlere maruz kalma nedeniyle ET epizodik olarak şiddetlenebilir. Bu gibi durumlarda geçici bir süre için lorazepam kullanılabilir. Çocuklarda ET tedavisindeki etkinliği ile ilgili yeterli veri olmasa da epilepsi tedavisinde kullanımı ve erişkinlerde tremor üzerindeki etkinliği dikkate alınarak topiramet denenebilir.

Sekonder tremor çeşitleri

İlaçlarla ilişkili tremor: Nöroleptikler gibi dopaminerjik iletiyi bloke eden ilaçlar parkinsoniyen istirahat tremoruna neden olur. Çocuklarda kullanılan antikonvülzanlardan valproat, fenitoin, karbamazepin, tiagabin ve gabapentin tremora neden olabilir. Ancak antikonvülzanların yan etkisi olarak ortaya çıkan tremor nadiren ilacın kesilmesini gerektirecek kadar şiddetlidir. Çocukluk çağıında sık görülen astım gibi reaktif hava yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılan B-adrenerjik agonist ajanlar ve nadiren kortikosteroidler tremora yol açabilir. Yine çocukluk çağıında organ nakli sonrası kullanılan immünosupresif ajanlardan siklosporin ve takrolimus gibi ilaçlar da tremor yan etkisi gösterebilir.

Metabolik, endokrin ve toksik nedenler: Wilson hastalığı çocuklukta genellikle karaciğer bozukluğu belirtileri ile başlar. Nadiren izole nörolojik semptomlarla başlangıç bildirilmiştir. Tremor genellikle distoniye eşlik eder veya diğer hareket bozukluklarından bağımsız ortaya çıkabilir. İstirahet, postüral, kinetik veya bunların bileşimi özelliğinde olabilir. Asimetriye sık rastlanır. Ekstremitte proksimali etkilenmişse “kanat çırpma” görünümünü taklit edebilir. Vejeteryan annelerin emzirdiği bebeklerde B12 hipovitaminozu görülebilir. Klinik özellikler değişken olsa da tremor ile birlikte yüz, dili ve farinksi içeren miyoklonusun görülmesi karakteristiktir. Diğer vitamin ve minerallerin de eksikliğinin ilave olduğu yaygın beslenme bozukluklarında aksiyon tremoru veya yüksek frekanslı, tüm vücudu etkileyen tremor, parkinsonizm ve miyoklonus görülebilir. Hipoksi ve özellikle hipokapniye neden olan solunum yetmezliği 8-12 Hz frekansında, abartılı fizyolojik tremor benzeri tremora neden olur. Hiponatremi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi elektrolit denge bozuklukları ve tirotoksikoz tremora neden olabilir. Fenilketonüri, piruvat karboksilaz eksikliği ve homosistinüri gibi metabolik hastalıklarda diğer semptomlarla birlikte tremor klinik tabloya eşlik edebilir. Ağır metaller ile intoksikasyon halinde genellikle parkinsonizmin parçası olarak tremor ortaya çıkabilir. Civa zehirlenmesi ve böcek kaçırcı çözeltilerde bulunan dietiltoluamid ile intoksikasyon halinde kaba postüral veya aksiyon tremoru ortaya çıkabilir.

Yapısal lezyonlar: Hidrosefali ve intraventriküler tümör ile ilişkili ortaya çıkan ve selim baş tremorları ile karışabilen “Bobble-head doll” veya “Sallanan başlı oyuncak bebek” sendromunda baş hareketleri genellikle vertikal düzlemde, “evet” ifadesine benzer biçimde, öne-arkaya yöneliktir. “Head-nodding-Baş sallama” ile karşılaştırıldığında daha yüksek frekanslı ve düşük amplitüdüldür. Epizodik belirebilir ve merkezi sinir sistemi tümörleriyle ilişkili olgularda ilave nörolojik belirti ve bulgular klinik tabloya eşlik eder.

Tablo: Tremor sendromlarının klinik ve tanıya özgü özellikleri.

| Tremor sendromu | Klinik özellikler | Tanı araçları | Tedavi |
|-------------------------------------|---|---|--|
| Abartılı fizyolojik tremor | Postüral tremor: Nörolojik başka bulgu yok | Kan biyokimyası (glukoz, karaciğer işlev testleri); tiroid işlev testleri; ilaç kullanımının sorgulanması | Alta yatan neden varsa tedavisi;örn. tirotoksikoz |
| Esansiyel tremor | Postüral tremor; baş ve kollarda; stres, yorgunluk, uyarıcı ve istemli hareket ile artar; alkol ile azalır | Özgün inceleme yok. Kan biyokimyası, kan sayımı, tiroid işlev testleri | Beta blokerler; primidon, benzodiazepin, topiramet, gabapentin |
| Serebellar tremor | İpsilateral intansiyonel tremor; dismetri, disdiadokokinezi;ürüyüş ataksisi; dizartri; nistagmus | Beyin BT ve MRG; BOS incelemesi; (nöroblastoma şüphesi halinde) idrarda katekolaminlerin tayini | Alta yatan nedenin tedavisi, örneğin serebellar tümör |
| Psikojen veya sınıflanamayan tremor | Değişken (istirahat, postüral veya intansiyonel); dikkatin çelinişmesi ile azalır, karşı taraf ekstremite hareketi ile değişir; öyküde somatizasyon | Elektrofizyolojik inceleme | Bilgilendirme ve takip. Fizyoterapi, psikiyatrist desteği, ağrı tedavisi |
| Wilson hastalığı | İstirahat ve aksiyon tremoru, kanat çırpma tremoru; dizartri, distoni; Kayser-Fleischer halkası; karaciğer hastalığı bulguları | Karaciğer işlev testleri; plazma bakır ve serüloplazmin; idrarda bakır; kornea muayenesi | Diyet, çinko, penisilamin veya trientın, karaciğer nakli |
| Parkinsonizm (çok nadir) | İstirahat tremoru; stres ile artar, istemli hareket esnasında azalır; bradikinezi, rijidite, postüral refleks kaybı | Genetik inceleme gerekebilir | İlaç kullanımının sorgulanması, anti-parkinsoniyen tedavi |
| Holmes/Rubral tremor | İstirahat ve aksiyon tremoru: düşük frekanslı, kaba; distonik postür | Beyin MRG | Cerrahi: Derin beyin uyarımı |

Travmatik beyin hasarını takip eden ve 1,5 yıla kadar uzayabilen iyileşme döneminde tremor ortaya çıkabilir. Beyinsapı, serebellum veya talamus lezyonlarında düşük frekanslı (< 4,5 Hz), istirahat ve intansiyonel tremorun birlikte olduğu bir tremor çeşidi (Holmes tremoru) gelişir. Kompleks bölgesel ağrı sendromu kapsamında periferik sinir hasarı sonucunda çocuklarda postüral ve istirahat tremoru gelişebilir.

Hereditör ve Nörodejeneratif Hastalıklar: Serebellum disfonksiyonuna neden olan dejeneratif hastalıklarda ataksinin yanısıra intansiyonel tremor gelişir. Leigh sendromu gibi mitokondriyal ensefalopatilerde distoni ve rijiditenin yanısıra nadiren tremor da görülebilir. Spinal müsküler atrofi hastalarında kaba tremor gelişebilir. Özellikle X kromozomu ile ilişkili genetik bozukluklarda aksiyon tremorunun yanısıra mental retardasyon, fiziksel gelişim geriliği, ataksi, hipogonadizm, kas atrofisi birlikteliği ile karakterize sendromlar bildirilmiştir. Juvenil başlangıçlı Huntington hastalığında parkinsonizm ile ilişkili istirahat tremoru, Selim hereditör kore olan ailelerde intansiyonel tremor görülebilir. Çocukluk çağında seyrek görülen juvenil Parkinson hastalığında erişkin Parkinson hastalarından farklı olarak nadiren tremor görülür. Ailevi torsiyon distonisi olgularında yazıcı tremoru gibi eyleme özgü tremor distoniye eşlik edebilir. Dopa-yanıtlı distoni olgularında istirahat ve postüral tremor görülebilir.

Psikojen tremor

Pediyatrik hastalarda konversiyon bozukluğu nadir olmayarak nörolojik belirtilerle ortaya çıkabilir. Ancak bu yaş grubunda psikojen tremor seyrek görülür. Psikojen tremoru organik kökenli tremordan ayırdettiren bazı özellikler belirlenmiştir. Akut başlangıç, tremorun etkilediği vücut bölgesi, frekans ve genliğinin değişken oluşu, istirahat, postüral ve aksiyon tremorunun garip kombinasyonları, dikkatin çelilmesi ile tremorun belirgin derecede azalması psikojen tremor lehine ipuçlarıdır. Bu hasta grubunda yakın zamanda gelişen stres faktörleri, davranış değişiklikleri de sorgulanmalıdır.

Kaynaklar

- Keller S, Dure LS. Tremor in childhood. *Semin Pediatr Neurol.* 2009 Jun;16(2):60-70.
- Prasad M, Ong MT, Whitehouse WP. Fifteen minute consultation: tremor in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2014 Aug;99(4):130-4.
- Sanger TD, Chen D, Fehlings DL, Hallett M, Lang AE et al. Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood. *Mov Disord.* 2010 Aug 15;25(11):1538-49.
- Uddin MK, Rodnitzky RL. Tremor in children. *Semin Pediatr Neurol.* 2003 Mar;10(1):26-34

TİK BOZUKLUKLARI

Gökşin Karaman

Tikler; çeşitli kas grupları ile ilişkili ani, hızlı ve amaçsız motor hareket veya sesler olarak tanımlanabilir. Diğer hareket bozukluklarının (kore, diskinezi) aksine kısa bir süreyle olsa bile kişi tarafından baskılanabilirler ancak bu baskılamaya rahatsız edicidir. Tiklerin şiddeti değişkendir. Göz kırpmaya gibi hafif düzeyde sayılabilecek tiklerin yanında ağrı verecek şiddetli boyun hareketleri de görülebilir. Tiklerin fiziksel sonuçlarının yanında eşlik eden nöropsikiyatrik durumlarda bireyin yaşam kalitesini, sosyal ve akademik işlevlerini olumsuz etkiler. Genellikle, tiklerden çok eşlik eden bozukluklar daha yoğun olumsuz etkiye sebep olur.

Tik bozuklukları içinde Tourette sendromu (TS), kronik motor tik bozukluğu, kronik vokal tik bozukluğu ve geçici tik bozukluğu sayılabilir. TS için iki ya da daha fazla motor ve en az bir vokal tikin varlığı gereklidir. Tike ilişkin yakınmalar en az bir yıldır bulunmalıdır. Tikler 18 yaşından önce başlamış olmalı ve herhangi bir tıbbi durum veya ilaç etkisinin sonucu olmamalıdır. Bir yıldan uzun zamandır yalnızca motor tiklerin bulunduğu durumlarda kronik motor, yalnızca vokal (ses) tiklerin bulunduğu zamanlarda kronik vokal tik bozukluğu tanısı konulur. Bir yıldan kısa süren tik bozukluğu için geçici tik bozukluğu tanısı geçerlidir.

TS'nin prevalansı çeşitli çalışmalara göre değişkenlik göstermekle birlikte, okul çağındaki çocuklar arasında uluslararası sıklık % 0,6-1 olarak saptanmaktadır. Erkeklerde 3-4 kat daha sık izlenir. Kronik tik bozuklukları % 0,5-3 sıklıkta görülmektedir. Geçici tik bozuklukları çocukların % 15-25'inde görülür ve büyük çoğunluğunda aylar içerisinde kaybolur.

Tikler stereotipi, kore ve distoni gibi diğer çocukluk çağı hareket bozukluklarından birkaç özellik ile ayrılabilirler; tiklerin zaman içerisinde alevlenme ve yatışma dönemleri ile gitmesi, zamanla değişiklik göstermesi, geçici olarak baskılanabilmesi ve duysal fenomenin eşlik etmesi.

Tikler, başladıktan sonra genelde şiddeti artar ancak zamanla olguların çoğunda kısmen veya tamamen kaybolurlar. Genellikle tikler 6-8 yaşlarında başlarlar. Basit motor tik şeklinde yüzde ve gözde tutulum TS'nin ilk görünümü olabilir. Tek bir kas grubunun kontraksiyonu ile oluşturduğu için basit tik olarak adlandırılır. Tiklerin görünümünde zaman içerisinde bedende yukarıdan aşağıya inme eğiliminde oldukları ve daha çok kas grubunu içerecek şekilde kompleks olma eğilimi görülür.

Vokal tikler genelde motor tiklerden sonra başlar ve basit vokalden kompleks vokale doğru ilerler. Basit vokal tikler boğaz temizleme gibi kısa, anlamsız sesler şeklindedir. Kompleks vokal tiklerde ise kelime ve hecelerin çıktığı görülür. Ekolali, palilali ve koprofali de vokal kompleks tikler içerisinde yer alır.

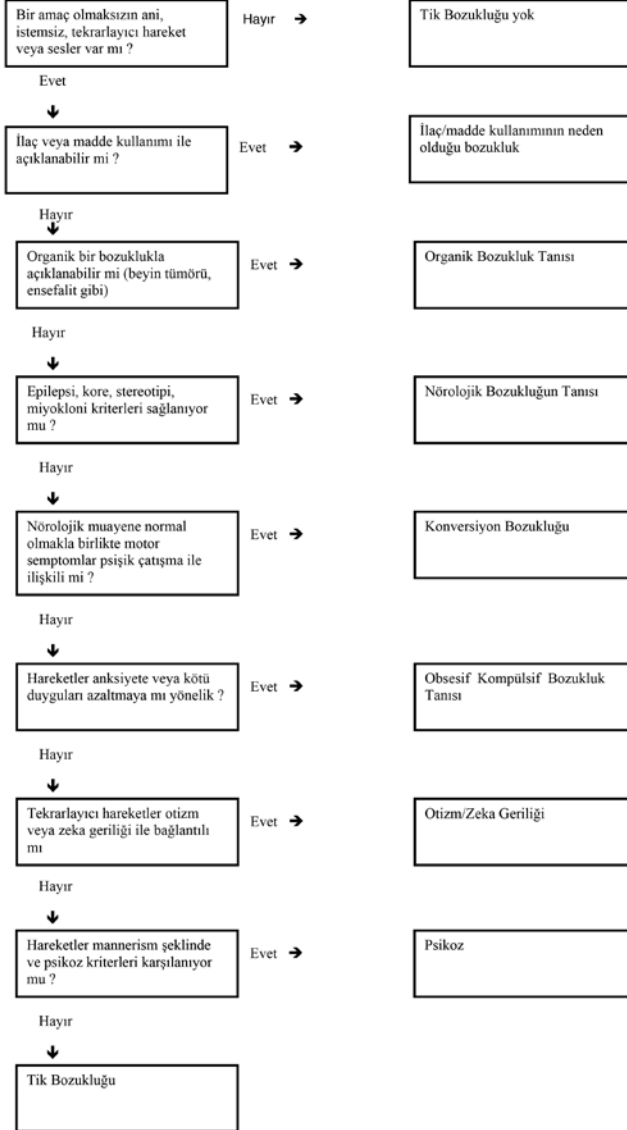
Tikler, şiddet ve sıklık olarak artıp azalan seyir gösterirler. Uzun dönemde tiklerin gidişini etkileyen faktörler bilinmemekle birlikte çocukların çoğunda zamanla iyileşme eğilimindedirler. Genelde 10-12 yaş arasında tikler en şiddetli olup olguların yaklaşık üçte ikisinde ergenlik süresince hızla azalır. Nadir olgular hariç genelde erişkin dönemde aynı şiddette devam etmesi beklenmez.

Tik şiddetini öngörmek için yapılmış bir araştırmada gözde tiklerin varlığının TS semptom şiddeti için bir gösterge olabileceği saptanmıştır. Gözde tiklerin bulunduğu TS olgularında yaşam boyu genel tik şiddeti de daha yüksek bulunmaktadır.

Duysal fenomen, tiklere eşlik eden öznel deneyimleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Bunlara örnek olarak öncül itki (premonitory urges), tam ayarında olma (just-right) algısı ve somatik hipersensitivite verilebilir. Öncül itki; tipik olarak tikten önce yaşanan ve tikin öncülü olan rahatsız edici duysal bir fenomendir. Yapılan araştırmalarda en çok avuç içi, omuz, karın ve boğazda deneyimlendiği bildirilmektedir. İtme çekme gereksinimi veya rahatsızlık, basınç, baskı şeklinde hissedilmektedir. Bu rahatsız edici his tikin gerçekleşmesi ile birlikte kaybolur. Tik gerçekleşene dek bu rahatsız edici his artma eğilimindedir. Bazı TS'li hastalar tikleri geçici olarak baskılayabildiklerini belirtmektedirler. Bu baskılama zaman içerisinde öncül itkinin şiddetini arttırmakta ve bir süre sonra tiki baskılanamaz hale getirmektedir. Tiklerin istemli/istemli dışı doğası bu öncül itki ve tikin gerçekleştirilmesi ilişkisi ile açıklanmaktadır. Öncül itki tiklere ilişkin geliştirilmeye çalışılan davranışçı uygulamaların da adresi olmaktadır. Tikleri olan bireyler, tiki gerçekleştirirken buna eşlik eden bir tam ayarında olma gereksiniminden de söz etmektedirler. Bu deneyimler hastalarda tikler kadar rahatsız edici olabilmektedir. Öncül itkiye ilişkin farkındalık tipik olarak çocuk büyüdükçe artar. TS'li çocuklar tipik olarak tiklerin başlamasından yaklaşık 3 yıl sonra öncül itkiyi farkettilerini bildirmektedirler. TS'li hastaların % 82-92'sinde öncül itki tanımlanmaktadır. Tik semptomlarının şiddeti çeşitli çevresel faktörler ya da durumlardan etkilenebilir. Stres ve anksiyete tiklerin artışına en sık eşlik eden değişkenlerdir. Bu durumların dışında yorgunluk ve sıkıntı hissi de tiklerin şiddetinde artışa neden olabilir. Diğer taraftan, rahatlama, konsantrasyon olma ve fiziksel egzersiz tiklerin şiddetini azaltabilir.

TS'li hastaların yaklaşık yarıya yakınında tiklere eşlik eden obsesif kompulsif semptomlara rastlanmaktadır. Genetik, nörobiyolojik ve tedavi yanıt çalışmaları, tikle ilişkili obsesif kompulsif bozuklukla (OKB) tikle ilişkili olmayan OKB arasında niteliksel farklılıklar olduğunu göstermektedir. Tipik olarak, tikle ilişkili OKB erkeklerde daha sık görülmekte, semptomlar erken yaşta başlamakta, standart OKB tedavisine yanıtızlık görülmekte ve birinci derece yakınlarında tik bozukluğu sıklığına daha çok rastlanmaktadır. TS'li hastalarda en sık rastlanan obsesyonlar simetri ve kesinlik gereksinimi, kompulsiyonlar ise tekrarlayıcı ritüeller, sayma, sıralama ve düzenlemedir. Tiklerin eşlik

Ayrııcı Tanı



ettiği OKB semptomları seçici serotonin geri alım inhibitörlerine (SSGİ) daha az yanıt verirken, tedaviye antipsikotik eklenmesi daha iyi yanıt alınmasını sağlamaktadır. OKB eş tanısı olan tik hastalarında, tiklerin daha şiddetli olduğu, depresyon ve anksiyete ile ilişkili semptomların ve psikososyal stresin daha yüksek düzeyde olduğu, ayrıca genel işlevselliğin daha kötü olduğu saptanmıştır.

TS'li çocukların % 30-50'sinde eşlik eden dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) saptanmaktadır. DEHB'nin eşlik etme oranı klinik örneklemede daha yüksek bulunmaktadır. İki bozukluk arasındaki etiyolojik ilişki net olmamasına rağmen, her iki bozukluğun birlikte olduğu durumlarda akademik ve sosyal yetersizliklere daha sık rastlanmaktadır. Bu çocuklar sınıfta daha az istenmekte, daha agresif bulunmakta ve daha çok dışlanmaktadır. Bu çocuklar için arkadaş ilişkileri açısından tik şiddetinden çok, DEHB'nin varlığı daha olumsuz bir faktör olarak saptanmıştır. Tik bozukluklarına eşlik eden DEHB'li çocuklarda, DEHB için verilen farmakolojik tedaviye yanıt, tik bozukluğu olmayan DEHB'li çocuklardakine benzer bulunmuştur.

TS'li çocuklarda OKB ve DEHB eş tanısının yanında, öfke atakları, kendine zarar verme davranışı, uygunsuz cinsel aktivite, disiplin sorunları, uyku bozuklukları ve dürtü kontrol bozukluklarına sıkça rastlanmaktadır.

| Çocukta Tekrarlayıcı Hareketler | | |
|--|--|---|
| | Tanım | Tipik Bozukluklar |
| Tikler | Ani, hızlı, tekrarlayıcı, ritmik olmayan ses veya motor hareketler | Tik Bozuklukları |
| Distoni | İstemsiz, süreğen veya aralıklı kas kontraksiyonları ve buna bağlı tekrarlayan hareket veya anormal postür | Miyoklonik Distoni, İlaçlara bağlı ekstrapiramidal semptomlar |
| Kore | İstemsiz, rastgele jerkler Sıklıkla proksimal ekstremitelerde, ani, aritmik ve değişken özellik | Sydenham Koresi, Huntigton Koresi |
| Stereotipi | Ritmik, tekrarlayıcı, zamanla değişmeyen hareket veya konuşma | Otizm, Zeka geriliği |
| Kompülsiyonlar | Sıkıntı veya endişeyi azaltmaya yönelik tekrarlayıcı anlamsız eylem ya da mental işlem | OKB, anoreksi, trikitilomani |
| Akatizi | İçsel huzursuzluğu azaltmaya yönelik hareket | Ekstrapiramidal yan etki |

Tik Bozukluklarının Tedavisi

Tik bozukluklarının tedavisinde davranışçı yöntemler ve farmakolojik tedaviler kullanılmaktadır. Diğer taraftan, hastalarda tedavi kararı verilirken ortak bir yol izlenmesi birkaç sebeple oldukça zordur. Bunlardan ilki tik bozuklukları olan hastalardaki semptom çeşitliliğidir. İkincisi, zaman içerisinde semptom şiddetinin değişkenliğidir. Diğer taraftan tiklere ilişkin öznel rahatsızlık hissi her zaman nesnel tik şiddeti ile paralel olmayabilir.

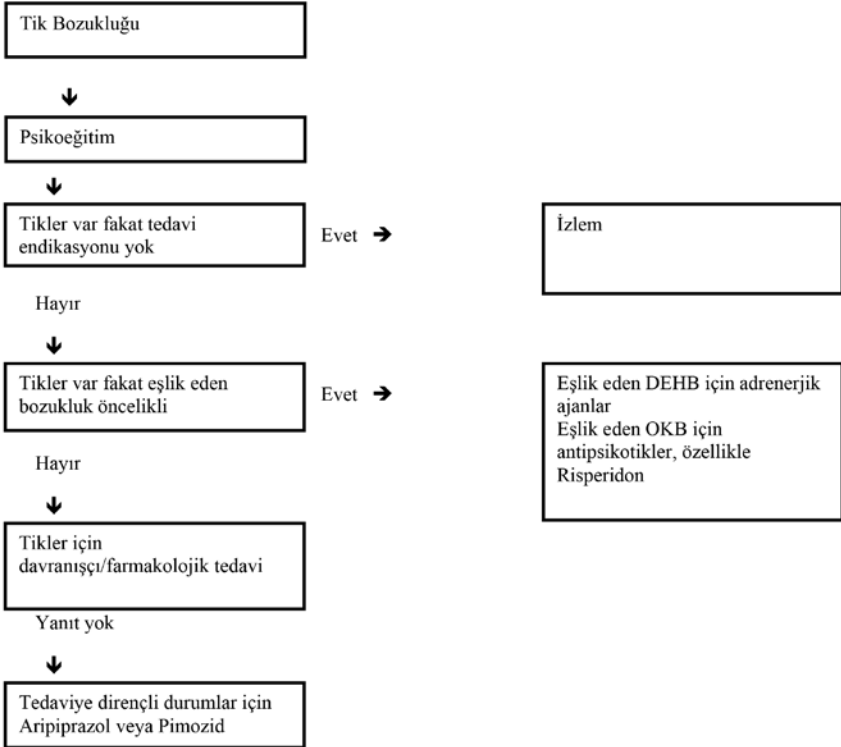
Tik bozukluğu olan çocukların çoğunda, tikler günlük yaşam işlevlerini etkilemediğinden müdahale gerektirmezler. Bu nedenle tik bozukluğu olan hastaların yalnızca küçük bir bölümünde tıbbi yardıma gereksinim duyulmaktadır. Hastaların çoğunda semptomlar için izlem esastır. Gerek izlenen gerekse davranışçı/tıbbi tedaviye karar verilen hastalar için psikoeğitim şarttır. Hasta ve hasta yakınlarına verilecek psikoeğitimde semptomlara ilişkin bilgilendirme yapılır ve kısa uzun dönem prognoz ve tiklerin artan azalan seyri, eşlik edebilecek olası sorunlar vurgulanır. Tik bozukluklarına ilişkin tedavi kararı verilmesinde tiklerin verdiği öznel rahatsızlık hissi önemlidir. Örnek olarak boyun ve baştaki ani çekilmeler bireyin canını acıtacak kadar güçlü olabilir. Hastaların bazıları tiklerin başağrısı veya migreni tetiklediğini ifade edebilirler. Tiklerin sosyal sorunlara neden olabilmesi de tedavi kararını etkiler. Sebatsız eden kompleks motor tikler ve yüksek sesle olan vokal tikler sosyal sorunlara neden olabilir. Tikler izolasyon, akran zorbalığı veya sosyal damgalanmaya yol açabilirler. Bu durumlarda sınıf öğretmenine yapılacak psikoeğitim yararlı olabilir. Tik bozuklukları olan ergenlerde sosyal sorunlara çocuklardan daha çok rastlanır. Tikler sosyal ve duygusal sorunlara neden olabilirler. Sosyal sorunlar yaşayan bazı hastalarda depresyon ve anksiyete ile ilişkili düşük benlik saygısı, sosyal geri çekilme gibi semptomlar gelişebilir. Tikler işlevselliği etkileyebilir. Genelde tikler günlük yaşamı çok etkileyici nitelikte olmamakla birlikte özellikle ses tikleri konuşmayı ve ilişki kurmayı etkileyebilir ya da tikleri bastırmak için kullanılan mental çaba konsantrasyonu olumsuz etkileyebilir.

Davranışçı terapiler tik bozukluklarının tedavisinde kullanılmakla birlikte en hızlı ve net etki sağlayan yöntem farmakolojik tedavilerdir. Temelde dopamin olmak üzere serotonin, noradrenalin, glutamat, GABA, asetilkolin ve opioid sistemin bozukluğun fizyopatolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Dopamin hipotezini destekleyen araştırmalarda, striatal ve kortikal dopamin reseptör sayısında artma ve bazal gangliyonda dopamine reseptör bağlanmasındaki farklılıklara vurgu yapılmaktadır. Dopaminerjik metabolizmayı özellikle postsinaptik D2 reseptörleri yoluyla düzenleyen farmakolojik ajanlar tik tedavisinde kullanılmaktadırlar.

Antipsikotik Ajanlar:

D2 Dopamin reseptör blokajı yapan ajanların tikleri olan hastaların çoğunda etkili olduğu kırk yılı aşkın süredir bilinmektedir. Özellikle striatal D2 dopamin reseptör blokajı tiklerin azalmasını sağlamaktadır. Tipik antipsikotikler içerisinde tik bozukluklarında etkinliği en çok araştırılmış iki ajan bulunmaktadır; haloperidol ve pimozid. Tikler için klinikte önerilen haloperidol dozu 1-4 mg/gün,

pimozid dozu 2-8 mg/gündür. Gerek haloperidol gerekse pimozid, plaseboya göre etkili bulunmakla birlikte iki ilacın kıyaslandığı araştırmalarda pimozid haloperidolden daha etkili olmuştur. Ekstrapiramidal yan etkiler açısından da pimozid daha güvenli bulunmuştur. Özellikle ABD’de sık kullanılan üçüncü tipik ajan flufenazin olup haloperidole yakın etkinlik göstermektedir. Sıkça rastlanan sersemlik ve ekstrapiramidal yan etkiler, tipik antipsikotiklerin tik bozukluklarında kullanımını sınırlamaktadır. Bu yan etkilerin dışında tipik antipsikotik kullanımı hiperprolaktinemi ile ilişkili jinekomasti, galaktore ve adet düzensizliklerine ve uzun dönemde tardiv diskineziye neden olabilir. Benzamid grubundan sülpirid ve amisülpirid gibi ajanlar tik bozuklukları için geçmişte daha sık kullanılmış olmakla birlikte sedasyon, sersemlik, iştah artışı ve hiperprolaktinemi ile ilişkili yan etkiler günümüzde kullanımlarını sınırlamaktadır.

Tedavi Algoritması

Atipik antipsikotikler tik bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Yapılan araştırmalarda, atipik antipsikotikler arasında etkinliği en iyi tanımlanmış ajan risperidonur. Risperidon, haloperidol ve pimozid ile benzer etkinlik göstermekle birlikte daha az yan etki izlenmiş ve tanımlanan yan etkiler daha az ciddi bulunmuştur. Risperidon tiklerin yanında eşlik eden OKB semptomları içinde etkili olmaktadır. Risperidon kullanımında doz artışını sınırlayan veya ilacı kesmeyi gerektiren en önemli yan etki ise sedasyon olarak saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda risperidon dozu 1-6 mg/gün aralığındadır.

Olanzapinin tik bozukluklarında etkinliğini araştırmak için yapılmış çalışmalarda etkinliği gösterilmiş olup kullanımı sınırlayan yan etkiler iştah artışı ve sedasyon olarak bulunmuştur. Ketiapin ve ziprasidonun tik bozukluklarında etkinliğine ilişkin çalışmalar sınırlıdır. Aripiprazolün D2 reseptör parsiyel agonisti olması özellikle dirençli tik olgularında seçenek olabileceğini düşündürmüştür. Dirençli olgularla yapılmış açık araştırmalarda etkinliği gösterilmiştir. İştah artışı, akatizi ve sedasyon en önemli yan etkiler olarak izlenmektedir.

Noradrenerjik Ajanlar:

Noradrenerjik ajanlar içerisinde DEHB tedavisinde sıkça kullanılan klonidin, guanfasin ve atomoksetin yer almaktadır. Bu ajanlar DEHB'ye eşlik eden hafif şiddette tiklerin kontrolünde de etkilidirler. Klonidinle yapılmış çalışmalardan bazılarında klonidin plaseboya göre etkin bulunmuş, bazı araştırmalarda ise plaseboya göre fark saptanmamıştır. Klonidin kullanan hastalarda sık rastlanan yan etkiler arasında sedasyon, ağız kuruluğu, başağrısı, sinirlilik ve uyku sorunları başta gelmektedir. Diğer taraftan hastaların bilgilendirilmesi ve en dikkatle izlenmesi gereken yan etkiler ise kardiyovasküler sisteme ait olanlardır. Tüm hasta/hasta yakınları hipotansiyon, taşikardi ve ani ilaç kesimi ile oluşabilecek hipertansiyon hakkında bilgilendirilmelidirler. Guanfasin, diğer alfa 2 adrenerjik agonist ajandır. DEHB tedavisinde ve eşlik eden tiklerde orta düzeyde etkin bulunmuştur. En sık rastlanan yan etkiler arasında sommolans, başağrısı, yorgunluk, sedasyon ve baş dönmesi sayılabilir. DEHB tedavisinde sıkça kullanılan bir ajan olan atomoksetinin, DEHB'ye eşlik eden tik bozukluğu olan hastalarda tik şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Yalnız tik bozukluğu olan hastalarda yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Kaynaklar

- Bloch M. et al. Meta-Analysis: Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children With Comorbid Tic Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 September ; 48(9): 884–893.
- Cath D. et al. European clinical guidelines for Tourette Syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2011) 20:155–171
- Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: the epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res*. 2008;65(5):461–472.
- Roessner V. et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2011) 20:173–196
- Weisman H. et al. Systematic Review: Pharmacological Treatment of Tic Disorders – Efficacy of Antipsychotic and Alpha-2 Adrenergic Agonist Agents. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 July ; 37(6): 1162–1171.

ATAKSİLER

Gülten Tata

Ataksi terimi postür ve hareketin istemli koordinasyon, ince kontrol bozukluğudur. Bu kontrolü serebellum, frontal loblar ve spinal kordun arka kolonlarından gelen girdiler (input) sağlar. Koordinasyon için kas ve eklemlerden miyelinli aksonlar ile kordun arka kolonlarına ulaşan duysal bilgi gerekir. İç kulaktaki vestibüler sistem başın akselerasyonlarını denetler, bu bilgi serebelluma taşınır ve postürü sürdürmede kullanılır. Böylece ataksi sinir sisteminin çeşitli bölümlerinden kaynaklanabilir. İlk ve en belirgin özellik anormal yürüyüştür. Yürüyüş ataksisi geniş tabanlı yalpalama, sendeleme şeklindedir. Lezyon serebellar vermiste ise trunkal ataksi ve baş titubasyonu, hemisferde ise ipsilateral ekstremitelerde hipotoni, dismetri, disdiyadokinezi ve intansiyonel tremor olur. Diğer serebellar hastalık bulguları dizartri, nistagmus, gözde dismetridir. Periferik sinir veya arka kolon hastalığında duysal ataksi olur. Duruş ve yürüyüş göz kapama ile kötüleşir, hasta düşebilir (Romberg testi). Ataksiler akut ve kronik olarak ikiye ayrılır.

AKUT VE TEKRARLAYICI ATAKSİLER

Akut belirtiler 72 saatten kısa sürede gelişir. Tekrarlayan her ataktan sonra tam iyileşme olmayabilir ve progresif ataksiye ilerler. Sağlıklı çocukta en yaygın ani yürüyüş ataksisi sebepleri ilaç alımı (% 30) ve akut postenfeksiyöz serebellit'tir (% 40). Bunları migren, beyin sapı ensefaliti ve nöroblastom takip eder.

1.Beyin Tümörü:

Kanama veya hidrosefali oluşturması ile akut ataksi gelişebilir.

2.Konversiyon reaksiyonu:

Psikojen yürüyüş bozukluğu sıklıkla 10-15 yaş arası kızlarda görülür. Tanı gözlemlenir, tetikleyici stres faktörünü saptamak önemlidir.

3.İlaç alımı:

Bir ile dört yaş arası çocuklarda yanlılıkla ilaç alımı daha sıktır. Psikoaktif ilaçların, anti epileptiklerin (fenitoin), antihistaminiklerin toksik dozları sebeptir. Aile üyelerinde ilaç kullanımı sorulmalıdır. Tanı için idrar ve kan tetkiki gereklidir. Tedavi alınan ilaca ve

ilacın kan konsantrasyonuna bağlıdır. Hayatı tehdit eden durumlarda diyaliz ve yoğun bakım takibi gerekebilir.

4.Beyin sapı ensefaliti:

Viral etiyojili, kraniyal sinir disfonksiyonu vardır, çoğu tamamen iyileşir. Tanıda BOS (mononükleer lökositoz), beyin sapı işitsel uyandırılmış potansiyelleri (uzamış latanslar) ve EEG (bilinç etkilenmemişse çoğunlukla normaldir) yardımcıdır.

5.Genetik:

Dominant tekrarlayıcı ataksiler: Tanı tipik ataklar ve aile hikayesi ile konur.

Epizodik ataksi tip1 (EA tip1): Beş ile yedi yaş aralığında başlar, ataklar 10 dakikadan kısadır, 12 yaş civarında miyokimi başlar. EMG'de istirahatte sürekli spontan aktivite görülür. Tedavide antiepileptik ilaçlar ve asetazolamid önerilmektedir.

EA tip2 (asetazolamide cevaplı ataksi): Okul çağı veya adolesan yaşta ortaya çıkan 1saat-1 gün süreli ataksi, vertigo atakları vardır. Olguların yarısında migren tanımlanır. Tedavide asetazolamid, flunarizin önerilir. Diğer epizodik ataksi tipleri daha nadir görülmektedir.

Doğumsal metabolizma bozuklukları:

Hartnup hastalığı: (otozomal resesif geçişli=OR) Doğum sonrası normal olan çocuklarda deride fotosensitivite, ataksi, mental değişiklik epizodları, hipotoni görülür. Tanı monoaminomonokarboksilik aminoasidürinin gösterilmesiyle konulur. Tedavide nikotinamid, yüksek protein diyeti kullanılır.

Akçaağaç şurubu idrarı hastalığı (Maple syrup urine disease) (intermitan, OR geçişli): Doğumda normal olan çocuklarda 5 ay ile 2 yaş arası gelişen ataksi, irritabilite, letarji epizodları vardır. Tanı atak sırasında idrarda akçaağaç şurubu kokusu, kan ve idrarda dallı zincirli aminoasid ve ketoasid artışı, fibroblastlarda enzim eksikliği ile konulur. Tedavide protein kısıtlı diyet, tiamin, periton diyalizi önerilmektedir.

Piruvat dehidrogenaz eksikliği: X'e bağlı geçiş gösteren bu hastalık çoğunlukla 3 yaş sonrası başlar. Tanı için laktik asidoz, piruvik asit artışı, düşük laktat piruvat oranı önemlidir. Tedavide ketojenik diyet, tiamin, asetazolamid yer almaktadır.

6.Migren:

Baziler migren: Kızlarda daha sık görülen bu tablonun pik insidansı adolesan dönemde olup olguların yaklaşık % 50'sinde yürüyüş ataksisi vardır.

Benign paroksizmal vertigo: Okul öncesi çocuklarda sık ortaya çıkan bu tabloda düzensiz aralarla dakikalar süren vertigo atakları görülmektedir. Olguların % 21'inde migren gelişir. Tanı klinikle konulur. Genellikle ilaç tedavisi gerekmez.

7.Enfeksiyon sonrası/immün aracılı:

Akut postenfeksiyöz serebellit: Kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülen bu tablo çoğunlukla 2-7 yaş arası çocuklarda, önceleri varicella enfeksiyonunu takiben, şimdi ise canlı aşı komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Başlangıçta ataksi maksimaldir, birkaç gün sonra düzelmeye başlar. Tanı diğer sebeplerin dışlanması ile konulur. Kraniyal MR normaldir. Tedavi gerekmez.

Miller Fisher sendromu: Ataksi, oftalmopleji ve arefleksi ile karakterize olan bu tablo sıklıkla Guillain Barré sendromu (GBS) varyantı olarak kabul edilir. Olguların % 50'sinde başlangıçtan 5-10 gün öncesinde geçirilmiş viral hastalık öyküsü vardır. Klinik düzelmeye 2-4 haftada başlar. Tanı: BOS'da protein artışı (GBS ile aynı). Tedavi: İVİG (2g/kg, 2-5günde), plazmaferez. Akut ataksili nöropatide oftalmopleji yoktur.

Multipl skleroz ataksiye neden olabilen bir demiyelinizan hastalıktır.

Miyoklonik ensefalopati/nöroblastom sendromu: Sıklıkla 8 ay (1ay-4yaş arası) civarında opsoklonus, ataksi ve miyoklonik ensefalopati ile başlar. Nöroblastom ile ilişkili (paraneoplastik otoimmün) olan bu tabloda tanıda klinik yanı sıra toraks ve abdomen MR, idrarda homovanilik ve vanilmandelik asit, metaiyodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi önemlidir. Tedavide ACTH veya oral kortikosteroidler yer almaktadır.

8.Progresif kaviteleşen lökoensefalopati:

Bebeklik ve erken yaşta ADEM'e benzer başlangıçla ortaya çıkar. Kraniyal MR'da ak madde kavitasyonları, kistler izlenir. Prognozu kötüdür.

9.Psödoataksi (epileptik): Ataksi tek klinik özellik olabilir. Tanıda EEG önemlidir.

10.Travma:

Hematom: Progresif bilinç kaybı olabilir. Beyin sarsıntı sendromu: hafif kafa travmaları bile serebral aksonopati yapabilir. Küçüklerde ataksi, büyüklerde baş ağrısı ve dizziness de vardır. Kraniyal BT normal olabilir, aksonal hasar MR'da görülmektedir. Çoğunlukla 1-6 ayda ataksi düzelir.

11.Vasküler:

Serebellar hemoraji: Koagulopati yokluğunda spontan hemoraji nedeni arteriyovenöz malformasyondur. Vertebrobaziler oklüzyon: Belirtiler travmadan dakikalar veya saatler sonra başlar, unilateral beyinsapı ve ipsilateral serebellar bulgular olabilir. Tanı: Kraniyal BT/MR'da serebellar hemisfer enfarktı, lateral medulla enfarktı saptanabilir. Kesin tanı anjiyografi ile konulur. Olguların çoğu aylar içinde tamamen düzelir. Antikoagulasyona karşı antiagreganın faydaları kanıtlanmamıştır. Kawasaki hastalığı: Bebek, çocuklarda sistemik vaskülitir. Beyinde multipl enfarktlar olabilir. Tanıda multistem tutulumunun varlığı, kanda sedimentasyon, CRP, kompleman, globulin artışı önemlidir. Tedavide İVİG (2 g/kg, 2-5 günde), aspirin yer almaktadır.

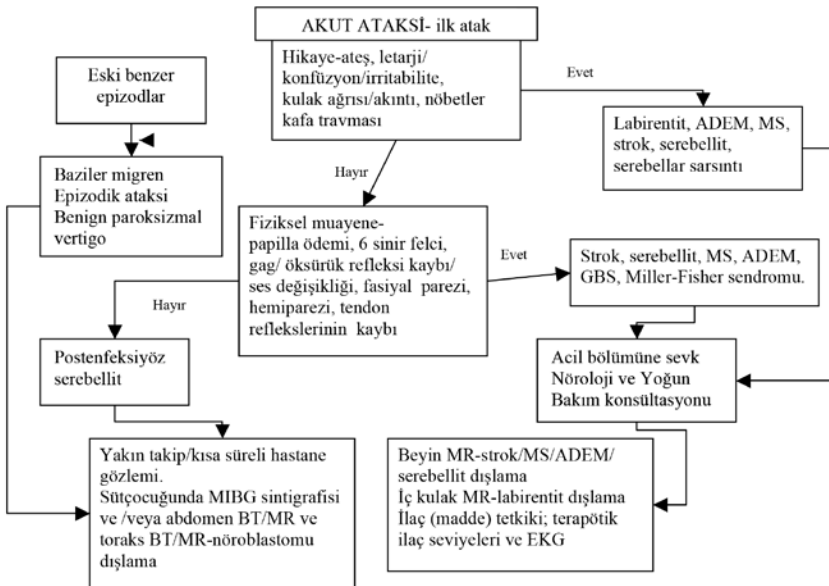
Bu sınıflamanın dışında iç kulak hastalığında da labirentin bakteriyel enfeksiyonu ile vertigo ve ataksi olabilir. Tanıda iç kulak MR incelemesi yol göstericidir. Bir sistemik hastalık sonrası veya serebellumun direkt enfeksiyonu sonucu oluşan akut serebellit'te ataksiye bilinç değişikliği ve intrakraniyal basınç artışı bulguları eşlik eder. Rotavirus, mycoplasma, human herpes virus-6 etken olarak tanımlanmıştır. Görüntülemeye serebellar ödem izlenebilir. Fatal seyirli olabilir.

Muayene acil müdahale gerektiren ve hayatı tehdit eden durumları teşhis etmeye odaklanmalıdır

Sivaswamy'nin akut ataksi algoritması

KRONİK VEYA PROGRESİF ATAKSİLER

1.Beyin tümörleri: Normal çocukta progresif ataksi gelişince baş ağrısı da varsa ilk planda düşünülmelidir. İki ile 12 yaş arasında % 85 oranında yerleşim arka çukur (posterior fossa) dur. İki yaş altında ve 12 yaş üstünde ise genellikle supratentoriyel yerleşimlidir. Tanı: kontrastlı kraniyal MR incelemesi önemlidir. Tedavi: cerrahidir, tümör tipine göre radyoterapi ve kemoterapi eklenir. İnfratentoriyel: Serebellar astrositom: Çocukta beyin tümörlerinin % 12'sini oluşturmakta olup iki cinste eşit olarak görülmektedir. Sıklıkla 5-9 yaşları arasında ortaya çıkar ve hemisferde yavaş büyür. Serebellar hemanjiyoblastom (Von Hippel Lindau): Otozomal dominant geçişli olup



multisistem tutulum görülmektedir. Retinal hemanjiyoblastomlar genç yaşta başlar, serebellar olanlar 15 yaşından önce nadir olarak görülmektedir. Ependimom, her iki cinste eşit olarak görülmekte olup pik insidans 4 yaşına kadardır. Dördüncü ventrikül çatı ve zemin kaynaklıdır. Medulloblastom ise çocuklarda görülen beyin tümörlerinin % 15'ini oluşturmakta olup olguların % 90'ında ilk dekatta başlar. Sıklıkla vermiş veya ventrikül yerleşimli olup hızlı büyürler.

2.Konjenital malformasyonlar: Baziler impression, serebellar malformasyonlar (hemisfer hipoplazisi, vermiş aplazisi, Dandy-Walker, Joubert sendromu (ek malformasyonlar vardır), X'e bağlı serebellar hipoplazi, Chiari Tip I, II). Ataksi ve sıklıkla kognitif bozukluk vardır. Tanı: kraniyal MR, tedavi: cerrahi veya destek.

3.Herediter (kalıtsal) ataksiler:

Otozomal dominant (OD) geçişi: Spinocerebellar ataksiler (SCA) fenotipik ve genotipik olarak sınıflanmaktadır. Genetik anormallik trinükleotid tekrarıdır ve tanı genetik testlerle konulur. Çocukluk yaşta başlayanlar: SCA1-piramidal bulgu, nöropati, SCA2-yavaş sakkadlar, nöropati, demans, SCA3-piramidal, ekstrapiramidal bulgu, yavaş sakkadlar, duyu kaybı, kapak retraksiyonu, fasikülasyonlar, nistagmus, SCA4-duysal nöropati, SCA5-erken başlangıç, yavaş seyir, SCA7-retinopati, görme kaybı, SCA12-erken tremor, geç demans ve Dentatorubropallidoluysian atrofi erken başlangıç, hızlı seyir, kore, nöbet, demans, miyoklonus ile karakterizedir. Son dönemde toplam 36 tip SCA bildirilmiş olup çocukluk yaşta başlayan başka SCA tabloları da tanımlanmıştır.

Otozomal resesif (OR) geçişi: Başlıca özellikleri ataksidir. Friedreich ataksisi: Friedreich ataksisi en sık görülen form olup ataksi 2-16 yaşları arasında başlamaktadır. Kardiyomiyopati, skolyoz, diabetes mellitus eşlik edebilir. Tanı için genetik, ENMG, SEP, EKG incelemeleri yol göstericidir. Tedavi semptomatiktir.

Ataksi telenjiyektazi: İlk yılda trunkal ataksi, 2 yaş civarında konjunktivada telenjiyektazi ortaya çıkar. Enfeksiyonlar sık görülür. Tanıda yüksek serum alfa fetoproteini, düşük İgA, İgE veya İgG2 düzeyleri önemlidir. Eritrositlerin % 50-70 akantosit görünümünde olup tedavi semptomatiktir.

Ataksi ve okülomotor apraksi tip I: Yedi yaş civarında ataksi, daha geç dönemde ise apraksi başlar. Tanı genetik test ile konulur, destek tedavisi önerilir.

Tip II: Üç ile 30 yaş arasında başlar, tanı için serum alfa fetoprotein artışı ve genetik test önemlidir.

Abetalipoproteinemi (Basen-Kornzweig sendromu, Akantositozis): Doğumsal yağ malabsorpsiyonu (A, E, K vitamin eksikliği), psikomotor gelişme geriliği ile karakterize bu tabloda tanı anemi, düşük plazma kolesterol seviyesi ve apolipoprotein B eksikliği ile konulur. Tedavide yağdan kısıtlı diyet ve E vitamini verilir. Apolipoprotein B parsiyel eksikliğinde hipobetalipoproteinemi olur.

Juvenil GM2 gangliosidoz: Hastalığın tanısı fibroblastlarda heksozaminidaz A eksikliğinin, gösterilmesi ve genetik olarak konulur. Spesifik tedavi yoktur.

Juvenil sülfatid lipidoz (metakromatik lökodistrofi): MR'da serebral hemisferlerde yaygın demiyelinizasyon görülen bu tabloda tanı lökositlerde arilsülfataz A eksikliğinin gösterilmesi ve genetik olarak konulmaktadır. Tedavide kemik iliği transplantasyonu önerilmektedir.

Marinesco-Sjögren sendromu: Ana özelliği katarakt ve mental retardasyon olan bu sendromun tanısı genetik incelemeye dayanır. Destek tedavisi önerilir.

Refsum hastalığı (HSMNIV): Retinitis pigmentosa ve polinöropati ile karakterize olan bu tabloda tanı fibroblastlarda fitanik asit eksikliğinin gösterilmesi ile konulur. Tedavide diyet ve lipid aferezi önerilmektedir.

Solunum zinciri hastalıkları: Miyoklonus, epilepsi nöbetleri ve demans ile karakterizedir. Tanı, kanda laktat artışı, glukoz-laktat tolerans testinde laktik asidoz ile konulur.

Hartnup hastalığı, Maple syrup idrarı hastalığı, Piruvat dehidrogenaz eksikliği vs.

X'e bağlı kalıtım: Adrenolökodistrofi: Hipotoni, sağırılık ve görme kaybı ana özellikler olup tanı kanda en uzun zincirli yağ asitleri artışı ile konulur. Tedavide erken dönemde ise kemik iliği transplantasyonu önerilmektedir.

Ayrıca ataksi nedenlerini saptarken ayırıcı tanıda tiamin, B12, E vitamini düzeyleri, tiroid hormonları, serum bakır ve serüloplazmin düzeyleri, HIV, Lyme serolojisi ve bakteri, virüs ve mantar tetkiklerinin yapılması önerilmektedir.

Kaynaklar

- Farzam F. Ataxia. In: Carney P.R. Geyer J.D. Pediatric practice: Neurology. The Mc Graw-Hill Companies. 2010:65-70.
- Fujioka et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type III: a review of the phenotypic and genotypic characteristics. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2013; 8:14.
- Pina-Garza J.E. Ataxia. In: Pina-Garza J.E. Fenichel's clinical pediatric neurology. Elsevier Saunders. 2013: 215-235.
- Sivaswamy L. Approach to acute ataxia in childhood: diagnosis and evaluation. Pediatric Annals. 2014; 43(4):153-159.
- Zolotov et al. Long term strategies for the treatment of Refsum's disease using therapeutic apheresis. J Clin Apher. 2012; 27(2): 99-105.

DİZARTRİ VE DİSFAJİ

Ayşegül Gündüz

Dizartri

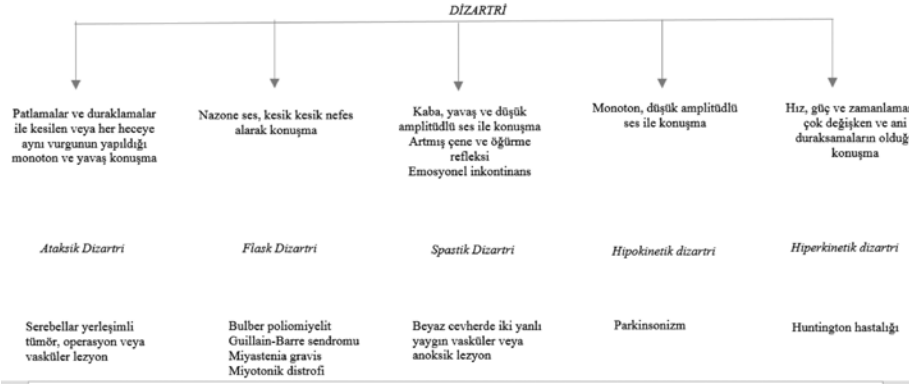
Dizartri, ses birimlerinin telaffuzunun ve dolayısıyla konuşmanın hızı, gücü, amplitüdü, zamanlaması ve ayarlanmasının etkilendiği konuşma bozukluklarından biridir. Sadece telaffuz değil fonasyon ve duygulanımı yansıtan ses perdesi de etkilenir. Telaffuzun tamamen kaybedilmesi ise anartri adını alır.

Dizartri, genellikle nörolojik nedenlere bağlı olarak, oromandibüler, yüz ve/veya dil kaslarının uygun şekilde çalışmaması nedeniyle ortaya çıkar. Oromandibüler kaslar korteks, kortikobulber yollar, beyin sapı ve kraniyal sinirlerin kontrolü altındadır. Bu seviyelerden herhangi birindeki işlev bozukluğu, kas-sinir bileşkesi ya da kas hastalıkları dizartriye neden olabilir. Konuşmanın oluşması için duyuşal girdilere de gereksinim duyulduğu için bazı durumlarda duyuşal bozukluklar da dizartri sebebi olabilir. Ayrıca damak veya larenksin yapısal bozuklukları, konuşma sorunları ile sonuçlanabilir.

Dizartri 6 başlık altında sınıflanmıştır (şekil1) :

1. Flask
2. Spastik
3. Ataksik
4. Hipokinetik
5. Hiperkinetik
6. Mikst

Ataksik konuşma, serebellar hastalıklar ile ilişkili patlamalar ve duraklamalar ile kesilen veya her heceye aynı vurgunun yapıldığı monoton ve yavaş konuşma ('scanning speech') şeklindedir. Muayene esnasında hasta bir harfi ya da heceyi tekrar ederken düzensiz ya da çok yavaş bir ritm oluşturur. Çocuklardaki en sık dizartri tipidir, bazen akut dönemde mutizm ortaya çıkar ve bunu dizartri takip eder. Ekstremiteler ve gövde ataksisi çoklukla eşlik eder ve onların daha kalıcı olmasına karşın başlangıçta daha ağır olan dizartri daha hızlı düzeler. Etiyolojik faktörler, tümör, tümör rezeksiyonu ya da daha nadir vasküler lezyonlar olabilir.



Flask dizartride, ses nazonedir, sessiz harfler belli belirsiz telaffuz edilir ve kesik kesik nefes alınmasıyla birlikte. Bu tip için çocuklarda nazone ve nefes nefese konuşma tipiktir. Alt motor nöron hastalıkları (örneğin bulber poliomiyelit), 7, 9, 10 ve/veya 12. kranial sinir tutulumu, Guillain-Barré sendromu, miyastenia gravis gibi kas-sinir kavşağı hastalıkları ve miyotonik distrofi gibi kas hastalıkları bu tipte dizartriye neden olur. Miyastenia graviste hasta ilk başladığında konuşma normal olabilmesine karşın bir süre konuştuğundan sonra ses kısılır, harfler anlaşılabilir hale gelir ve sık sık zorlu solunum ile kesilir. Daha nadir nedenleri, beyin sapındaki kranial sinir çekirdeklerini etkileyen vasküler ve tümoral nedenlerdir.

Spastik dizartride, ses kalitesi karakteristik olarak kaba, hızlı yavaş, amplitüd düşüktür. İki yanlı motor korteks veya kortikobulber yolların etkilenimi nedeniyle ortaya çıkar. Bu nedenle psödobulber parozinin diğer özellikleri olan disfaji, artmış çene ve öğürme refleksi, emosyonel inkontinans eşlik eder. Çocuklarda pek rastlanmaz. Beyaz cevherde iki yanlı yaygın ve bazal gangliyonda tek taraflı vasküler lezyon gelişen bir çocukta kekemelik benzeri, hipofonik konuşma bozukluğu geliştiği bildirilmiştir.

Hipokinetik dizartri, monoton, düşük amplitüdü ancak hızlı bir konuşma tipidir. Parkinson hastalığı en tipik nedenidir. Hiperkinetik dizartride ise hız, güç ve zamanlamanın çok değişken olması, ses kalitesinin kaba olması ve ani duraksamalar tipiktir. En tipik hastalık Huntington hastalığıdır. Her iki dizartri tipi de çocuklarda bazal gangliyonların postanoksik, tümoral, inflamatuvar veya travmatik lezyonlarından kaynaklanabilir. Bu olgularda, genellikle distoni ya da parkinsonizmin diğer bulguları eşlik edebilir, bu nedenle saf hipo- ya da hiperkinetik dizartri pek görülmez.

Mikst dizartri ise her beş tipi de içerebilir. Multipl skleroz (spastik-flask-ataksik), amiotrofik lateral skleroz (spastik-flask) ve Wilson hastalığı (hipokinetik-spastik-ataksik) mikst tip dizartri oluşturur.

Karışabilecek diğer konuşma bozuklukları şunlardır:

- Afazi (dizartri ve anartride anlama ve yazılı dil kullanımı normaldir)
- Konuşma apraksisi (dizartriden farklı olarak hatalardan sonra düzeltme yapmak için yoğun bir çaba vardır, telaffuz hataları birbirinden farklı ve tutarsızdır, söz başlatmak güçtür)
- Oral veya bukkolingual apraksi (konuşma apraksisinden farklı olarak gülümseme, yalanma veya dili dışarıya çıkarma gibi öğrenilmiş hareketlerde güçlük vardır)
- Afemi (anlama ve yazma normaldir, ama hiç kelime çıkışı yoktur, yoğun çaba sarfedilen akıcı olmayan bir konuşma gelişebilir)
- Edinsel kekemelik (kelimenin ilk hecesini söylemek zordur ve konuşmanın ritmi yoktur)

Kaynaklar

Darley FL, Aronson AE, Brown JR. Motor speech signs in neurologic disease. *Med Clin North Am.* 1968 Jul;52(4):835-44.

Darley FL, Aronson AE, Brown JR. Differential diagnostic patterns of dysarthria. *J Speech Hear Res.* 1969 Jun;12(2):246-69.

Kirshner H. Language and Speech Disorders. B. Dysarthria and apraxia of speech. Chapter 12. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, (eds) *Neurology in Clinical Practice. Principles of Diagnosis and Management. Volume 1.* Butterworth-Heinemann, Philadelphia, 161-164.

van Mourik M, Catsman-Berrevoets CE, Paquier PF, Yousef-Bak E, van Dongen HR. Acquired childhood dysarthria: review of its clinical presentation. *Pediatr Neurol.* 1997 Nov;17(4):299-307.

Disfaji

Yutma, lokmanın ağızdan dil hareketiyle itilmesini takiben mideye ulaşmasına kadar geçen işlemlerin tamamını kapsar ve bu aşamalardan herhangi birindeki sorun ile yutma güçlüğü (disfaji) ortaya çıkabilir. Yutma, istemli ve refleks otomatik hareketleri kapsar. Oral, faringeal ve özofageal olmak üzere 3 fazdan oluşur (şekil 2).

Bu üç aşamadaki mekanik ve nörojenik etmenlere bağlı disfaji ortaya çıkabilir.

Lokmanın ağızdan aktarılmasında zorluk, yutmanın ilk aşamasında güçlük, tekrarlayan yutkunmalar, öksürük, tıkanma ve burundan geri gelmesi orofaringeal disfajiyi düşündürür. Lokmanın dil tarafından boşaza itilmesinden sonra boşazda takılması ya da yapışması hissi ise özofageal disfaji lehinedir. Ağrılı ve manevralarla rahatlayan yutma bozukluğu da özofageal kökeni destekler. Sadece katı gıdalar ile yutma güçlüğü mekanik, hem katı hem sıvı gıdalar ile yutma güçlüğü ise nörojenik veya nöromusküler etiyojileri akla getirmelidir.

Mekanik kökenli disfajiler buraya dahil edilmemiştir.

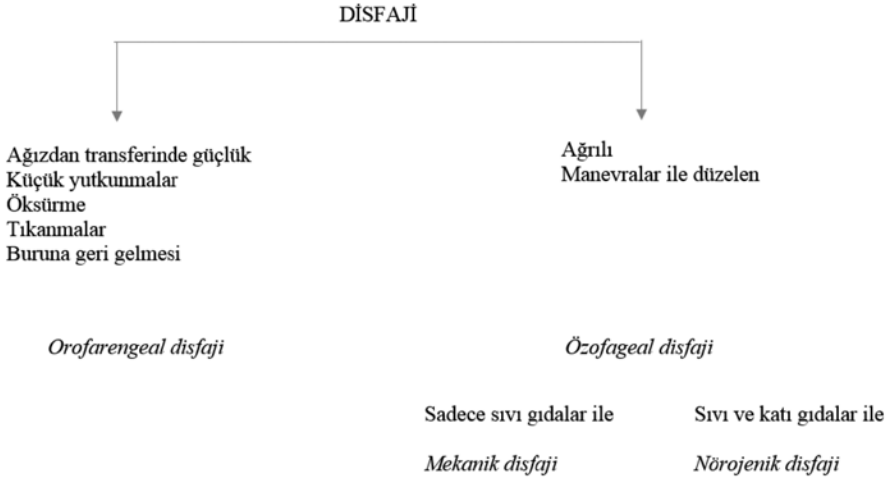
Kas hastalıkları, kas-sinir bileşkesini ya da yutmada görev alan kraniyal sinirleri etkileyen hastalıklar, yutmayı kontrol eden beyin sapı, serebellum, subkortikal beyaz cevher ya da korteksi etkileyen hastalıklar da disfaji nedeni olabilir.

Çocukluk çağında disfaji yapacak kas hastalıkları, miyotonik distrofi, fasiyo-skapulo-humeral distrofi, Duchenne muskuler distrofi, mitokondriyal miyopatilerdir. Miyotonik distrofide yemek yeme esnasında öksürme ve sık aspirasyon gözlenir. Disfajinin nedeni hem kas güçsüzlüğü hem de miyotoni varlığına bağlı üst özofageal sfinkterin gevşeyememesidir. Duchenne muskuler distrofide yine yemek yeme esnasında tıkanma ve parçalı yutma bildirilmiştir. Mitokondriyal hastalıklar içinde Kearns-Sayre sendromunda farenks ve özofagus üst parçasında peristalsis bozukluğu ve krikofaringeal kas işlev bozukluğuna bağlı disfaji gelişebilir. Bu sendromdaki ek bulgular, progresif eksternal oftalmopleji, ataksi, kalpte ileti defektleridir.

Kas-sinir bileşkesine ait hastalıklar çocukluk çağında oldukça nadir görülür. Otoimmün kökenli juvenil veya genetik kökenli konjenital miyastenia graviste bulber kaslar tutulduğunda oral, faringeal ve hatta özofageal seviyelerde disfaji olabilir.

Miller-Fisher sendromu, herpes-zoster enfeksiyonu, Charcot-Marie-Tooth tipi polinöropatilerden bazıları, kafa tabanını infiltre eden primer veya metastatik tümörler yutmayla ilgili kraniyal sinirleri tutarak disfajiye neden olabilir.

Beyin sapında patern jeneratör ve/veya kraniyal sinir çekirdeklerinin tümoral, enfeksiyöz, inflamatuvar veya dejeneratif süreçlere bağlı etkilenmesi disfaji ile



sonuçlanabilir, çoğunlukla beyin sapındaki ilgili seviyeye ait başka bulgular da eşlik eder. Spinal müsküler atrofi de, kraniyal sinir çekirdeklerini etkileyerek orofaringeal tipte disfaji nedenlerinden biridir ve daha ağır motor bulguların olması disfaji için en önemli risk faktörüdür.

Wilson hastalığı ve biotin yanıtı bazal gangliyon hastalığında disfaji olabilir. Biotin yanıtı bazal gangliyon hastalığında, subakut ensefalopati, dizartri, rijidite, distoni ve kuadriparezi eşlik edebilen diğer nörolojik bulgulardır.

Beyin sapı ve daha rostral alanlarda yerleşimli inme erişkinlerde sık disfaji nedeni olmakla birlikte çocuklarda nadirdir. Bu seviyeleri etkileyerek çocukluk çağında disfajiye yol açan önemli bir hastalık serebral palsidir. Motor etkilenmenin daha ağır olduğu kuadriplejik hastalarda disfaji daha sıktır ve daha çok orofaringeal faz etkilenir.

Kaynaklar

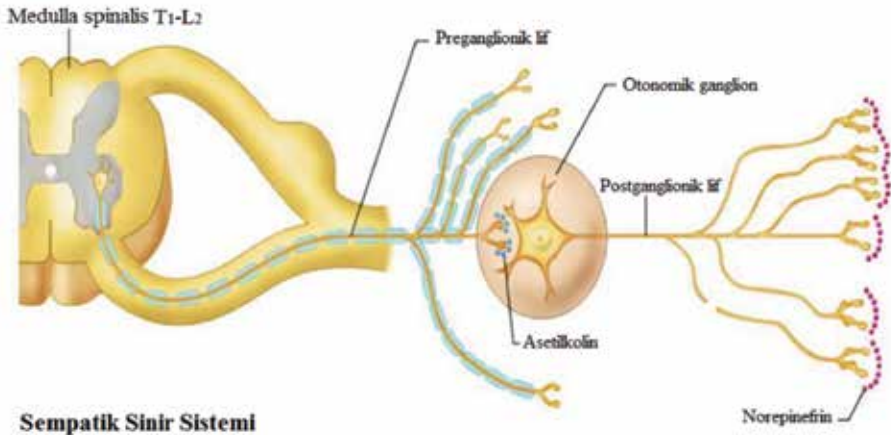
- Arvedson JC. Feeding children with cerebral palsy and swallowing difficulties. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Dec;67 Suppl 2:S9-12.
- Ertekin C, Yüceyar N, Aydoğdu, Karasoy H. Electrophysiological evaluation of oropharyngeal swallowing in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Mar;70(3):363-71.
- Pfeiffer RF. Neurogenic dysphagia. Chapter 13. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, (eds) *Neurology in Clinical Practice. Principles of Diagnosis and Management. Volume 1.* Butterworth-Heinemann, Philadelphia, 165-176.
- van den Engel-Hoek L, Erasmus CE, van Bruggen HW, de Swart BJ, Sie LT, Steenks MH, de Groot IJ. Dysphagia in spinal muscular atrophy type II: more than a bulbar problem? *Neurology.* 2009 Nov 24;73(21):1787-91.

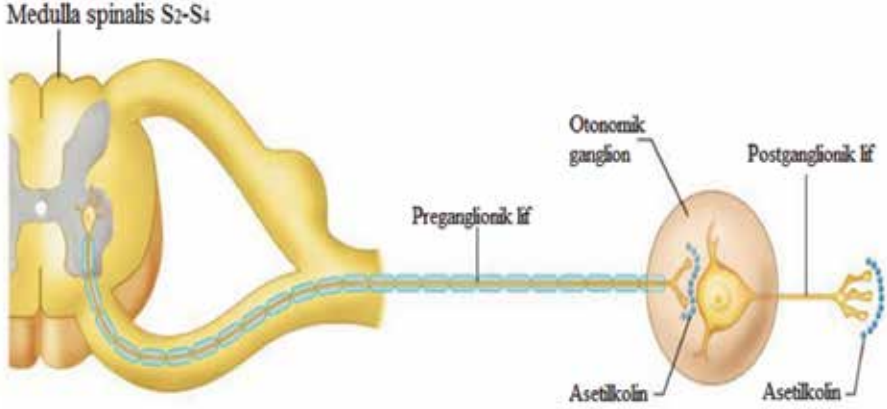
DİSOTONOMİLER

Feray Karaali Savrun

Otonom sinir sistemi (OSS), periferde en yaygın dağılım gösteren eferent sinir sistemidir. Bu sistemin işlev yetersizliği veya bozukluğuyla belirgin hastalıklar "disotonomiler" olarak isimlendirilir. Somatomotor sinir sistemi sadece çizgili kasları innerve ederken, OSS bütün damar sistemini, düz kasları, miyokardı ve salgı bezlerini innerve eder. Sempatik ve parasempatik iki ana bölümden oluşur (şekil1 ve 2). Santral (hipotalamus ve limbik sistem) ve periferik yerleşim gösterirler. İstem dışı çalışırlar. SSS dışına çıktıktan sonra ilgili gangliyon veya pleksusda sinaps yaparak nöroeffektör kavşakta sonlanırlar. Sempatik ve parasempatik sistem arasındaki benzerlikler ve farklılıklar tablo 1 de gösterilmiştir.

Disotonomiler etiyolojik açıdan her hangi bir nedene bağlanamayan primer ve belli bir hastalığa bağlı olarak gelişen sekonder disotonomiler olarak iki büyük gruba ayrılır. Tablo 2'de OSS hastalıklarının etiyolojik sınıflaması gösterilmektedir. Disotonomiler her yaşta görülebilir. Bebeklik ve çocukluk çağında genellikle herediter, konjenital, enfeksiyöz, enflamatuvar; pandisotonomi veya postüröl ortostatik taşikardi sendromu





Parasempatik Sinir Sistemi

(POTS) gibi etiyolojik nedenler disotonomiye yol açar. Toksik-metabolik, neoplastik, dejeneratif bozukluklar veya konnektif doku hastalıkları gibi nedenler daha çok erişkin veya ileri yaş döneminde otonom sinir sistemi bozukluğu yaratırlar. Yukarıda söz edilen durumlar çoğunlukla yaygın OSS bozukluğuna yol açarlar. Bunun yanında bölgesel otonom fonksiyon bozukluğu yapan durumlar da vardır. Bunlar: Horner sendromu, Holmes-Adie pupillası, Bogorad sendromu (yemek yerken gözyaşı salgılanması), Frey sendromu (yemek yerken yüzün terlemesi), refleks sempatik distrofi, idiyopatik palmar veya aksiller hiperhidrozis ve tripanoma kruzi enfeksiyonuna bağlı Chagas hastalığıdır. OSS bozuklukları etiyolojilerine bağlı olarak süreli ya da sürekli. Bir kısım disotonomiler ise epizodik senkoplar şeklindedir: Miksiyon, öksürme, yutkunma senkopu, vasovagal ve karotis sinüs hipersensitivitesine bağlı senkop gibi. Temporal ve frontal kaynaklı epilepsi nöbetleri sırasında veya sonrasında otonomik semptom ve bulgular görülebilir fakat bunlar genelde disotonomi olarak değerlendirilmezler.

Disotonomik durumlar OSS'nin fonksiyonlarını bozarak veya kişide mevcut bir patolojiyi kötüleştirerek hastalık tablosuna yol açarlar. Örneğin soğuk havada uzun süre kalma veya egzersiz yapma gibi sempatik sinir sistemini aktive eden durumlar kan basıncını ve kalp atım hızını artırır. Bu artan oksijen ihtiyacını karşılamaya yönelik normal bir cevaptır ve sağlıklı bir kişi bu aktiviteyi tolere eder. Fakat ciddi bir koroner arter hastalığı olan bir kişide sempatik sistemin bu aktivasyonu miyokard enfarktüsüne veya ölümcül ritim bozukluklarına yol açabilir.

Disotonomi semptom ve bulguları etkilenen sisteme bağlı olarak çok çeşitlidir (tablo 2). Çocuklarda özellikle de yenidoğan döneminde disotonomi belirti ve bulguları anne-baba veya çocukla ilgilenen kişi tarafından solunum sıkıntısı, beslenme güçlüğü,

Tablo 1: Otonom Sinir Sisteminin Bölümleri

| SEMPATİK | PARASEMPATİK |
|---|--|
| Pregangliyonik nöronlar T1-L2 spinal segmentin lateral gri cevherinde bulunur | Pregangliyonik nöronlar beyin sapı (III., VII., IX. ve X. kraniyal sinir) ve S2-S4 spinal segment lateral gri cevherinde bulunur |
| Gangliyonlar spinal segmente yakındır, pregangliyonik lifler kısa ve çoğu miyelinlidir | Gangliyonlar spinal hedef dokuya yakındır, pregangliyonik lifler uzun ve çoğu miyelinlidir |
| Pregangliyonik liflerden asetil kolin salgılanır ve gangliyonlardaki nikotinik reseptörler üzerine etkilidir | Pregangliyonik liflerden asetil kolin salgılanır ve gangliyonlardaki nikotinik reseptörler üzerine etkilidir |
| Postgangliyonik liflerin çoğundan norepinefrin (sürenal medullada epinefrin) salgılanır ve adrenerjik reseptörler üzerine etkilidir | Postgangliyonik liflerden asetil kolin salgılanır ve muskarinik reseptörler üzerine etkilidir |
| Sinirsel kısım dışında endokrin (adrenal medulla) kısmı da vardır | Endokrin kısmı yoktur. |
| Bütün sistem aynı anda çalışır. | Sistemi oluşturan birimler birbirinden bağımsız çalışabilir. |
| Karşı koyma veya kaçma (fight or flight) davranışı sırasında bir bütün olarak aktive edilir | İstirahat ve uyku sırasında etkinlik kazanır; sindirimin ve eksileni yerine koyucu metabolik olayların düzenlemesi, atıkların boşaltılması gibi durumlarda aktive olur |



| Tablo 2: Disotonomilerin Etiyolojik Sınıflaması | |
|---|---|
| PRİMER | |
| Akut ve subakut disotonomiler Pandisotonomi Saf kolinerjik disotonomi Postural hipotansiyon olmaksızın disotonomi Postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS) Gastrointestinal motilite bozukluğu Nörolojik bulgularla birlikteliği olan pandisotonomi | |
| Kronik otonomik yetmezlik sendromları Saf otonomik yetmezlik | |
| SEKONDER | |
| Konjenital "Nerve growth faktör" yetmezliği Anhidrotik ektodermal displazi: Xq12 Aniridia: 11p13 Biemond konjenital anestezi Dopamine β-Hidroksilaz eksikliği: 9q34 Hereditör sensoriyal-otonomik nöropati (HSAN) 2: 12p13 HSAN 3 (Riley-Day): 9q31 HSAN 4: TRKA/NGFR; 1q23 HSAN 6: DST; 6p12 Hirschsprung's konjenital megakolon Hipovantilyasyon Lakrimasyon yokluğu Viseral miyopati & eksternal oftalmopleji | Hereditör Otozomal dominant geçiş Ailesel amiloid nöropati Porfiri Otozomal resesif geçiş Ailesel disotonomi (Riley-Day Sendromu) Dopamin β hidroksilaz eksikliği Tangier disease: ABC1; 9q31 Aromatik L-amino asit dekarboksilaz eksikliği X'e bağlı geçiş Fabry Hastalığı Rett syndrome: MECP2; Xq28 |

Tablo 2'nin devamı: Disotonomilerin Etiyolojik Sınıflaması

| | |
|--|--|
| Metabolik Diyabetes mellitus Kronik renal yetmezlik Kronik karaciğer hastalıkları B12 vitamin eksikliği Alkol kullanımına bağlı | Enfeksiyonlar Tetanus Botulizm HIV Tripanozoma kruzi: Chagas hastalığı Fatal ailesel insomni Lepra Sistemik difteri |
| İnflamatuvar Guillain-Barré sendromu Transvers miyelit | Konnektif doku hastalıkları Romatoid artrit Sistemik lupus eritromatosus Sjögren sendromu Mikst konnektif doku hastalıkları |
| Neoplaziler Özellikle üçüncü ventrikül veya beyin sapı bölgesi tümörleri Paraneoplastik: Asetilkolin reseptörünün $\alpha 3$ subunitine karşı gelişen Ig G, enterik nöropati, LEMS | İlaç ve toksinler Polinöropati yaparak disotonomiye neden olanlar İlaçlar: Alkol, amiodaron, sisplatin, siklosporin A, perheksilin, taksol, vinkristin Metaller: Arsenik, civa, talyum Toksinler: Akrilamid, hegzakarbonlar Hüresel fonksiyon bozukluğu yapanlar: Farmakolojik Sempatik aktiviteyi azaltanlar: Sempatik nöron: Guanetidin, bethanidin α -adrenosptör blokajı: Fenoksibenzamin, prazosin β -adrenoseptör blokajı: Propranolol, timolol Sempatik aktiviteyi artıranlar: Tiramin, monoamin oksidaz inhibitörleri, monoamine oksidase inhibitors β -adrenoseptör uyarıcıları (isoprenalin) Parasempatik aktiviteyi azaltanlar: Botulinum toksin Antikolinerjikler: Atropin, probantin Anti-aritmikler: Disopiramid Parasempatik aktiviteyi artıranlar Kolinomimetikler: Karbakol, mantarlar, muskarin Antikolinesterazlar: Piridostigmin, neostigmin, organofosfat Otonom aktivasyon yaratanlar Nöroleptik malign sendrom Serotonin sendromu |

Tablo 2'nin devamı: Disotonomilerin Etiyolojik Sınıflaması

| | |
|---|---------------------------|
| Nörodegeneratif Hastalıklar İdyopatik ortostatik hipotansiyon Shy-Drager (Multi-sistem atrofi) Parkinsonizme Mitochondrial: MNGIE (Miyopati, eksternal oftalmopleji, Nöropati, Gastro- İntestinal, Ensefalopati) Nöronal intranükleer inklüzyon hastalığı (NIID) | Medulla spinalis travması |
| Cerrahi operasyonlar | |

ağlarken gözünden yaş gelmemesi, sık kusma, hiç terleme olmaması veya aşırı terleme, bayılma atakları, tükürük salgısında azalma, sürekli sıcak veya soğuk vücut ısısı, ağrılı durumlara duyarlılık ve gelişme geriliği şeklinde fark edilip hekime başvurulur. OSS bozukluklarına yaklaşımda temel amaç etiyolojik olarak primer-sekonder hastalık ayrımını yapmaktır. Disotonomik şikayetleri olan çocukta anamnez ve nörolojik muayeneden sonra OSS lezyonunu ya da fonksiyon bozukluğunu ortaya çıkaracak incelemeler yapılmalıdır. Bu inceleme yöntemleri sistemlere özeldir.

Otonom Sinir Sistemi Bozukluklarını İnceleme Yöntemleri

Elektronörofizyolojik: Mikronörografi, sinirileti çalışmaları, spontan elektrodermal aktivite, sempatik deri yanıtı (SSR), sfinkter EMG'si

Kardiyovasküler: Fizyolojik baş-eğim (head-up tilt) testi, kalp atım hızı değişikliği testi (Valsalva, derin inspirasyon ve ayakta durma), R-R intervali, karotis sinüs masajı, egzersiz testi, biyokimyasal testler

Sudomotor: Sudomotor akson refleksi testi (QSART), ısı düzenleyici ter testi (TST), silastic imprint test

Gastrointestinal: Baryum incelemeleri, video-sine-floroskopi, endoskopi

Genitoüriner: Gündüz-gece idrar volümü ve K/Na atılım testi, ürodinami, ultrason, penil pletismografi

Solunum: Laringoskopi, uyku incelemeleri

Göz: Schirmer testi, pupilla fonksiyonlarının farmakolojik ve fizyolojik incelemesi

Tablo 3: Disotonomi Belirtileri ve Bulguları

| Sistem | Kardiyovasküler | Gastrointestinal | Genitoüriner | Sudomotor | Solunum | Göz |
|---------|---|---|---|---|---|--|
| Semptom | Postural hipotansiyon Taşikardi Bradikardi Paroksizmal hipertansiyon | Dismotilite Diyare Konstipasyon Ağız kuruluğu Disfaji Rektal sfinkter bozuklukları | Nörojenik mesane Ereksiyon bozukluğu Ejakyülasyon bozukluğu Priapizm | Anhidroz Hiperhidroz Yeme ile ilişkili terleme Hipotermi, Hiperpreksi | Stridor İnspirasyonda duraklama Apne atakları | Alakrimia Pitoz Pupilla anomalilikleri |

Disotonomilerde tedavi iki türdür: etiyolojik nedene yönelik ve semptomatik tedavi. Primer disotonomilerin hemen hepsinde farmakolojik veya nonfarmakolojik semptomatik tedavi uygulanır. Sekonder olanların bir kısmında ise (enfeksiyöz, inflamatuvar vb) asıl hastalığın tedavisi ile disotonominin düzelmesi mümkün olmaktadır. Çocukluk çağında sık karşılaştığımız bazı disotonomiler daha ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

Pandisotonomi:

- Akut, subakut veya kronik
- Akut başlangıçlı pandisotonomilerin % 50'sinden sorumludur
- Başlangıç: Çocukluk veya erişkin
- Bulgular: En sık postüral hipotansiyon, gastrointestinal disfonksiyon, anhidroz, ağız ve göz kuruluğu
- Kadın > erkek 2:1
- Progresyon: 1-8 hafta
- Viral prodrom: % 59 oranında üst solunum yolu enfeksiyonu veya grip benzeri tablo
- Prognoz: Kronik kalıcı defisit veya monofazik
- Laboratuvar: BOS proteini % 60 oranında yüksek, hücre yok, asetilkolin reseptörlerinin $\alpha 3$ subunitine karşı Ig G antikor (% 30)
- Diğer hastalıklarla birliktelik: Neoplaziler (% 30): Lenfoma, meme; Isaacs sendromu, Lambert-Eaton sendromu, miyastenia gravis, polinöropati, ensefalopati
- Tedavi: Eşlik eden neoplazinin tedavisi, IVIG, plazmaferez, kortikosteroidler

Postural Ortostatik Taşikardi Sendromu (POTS)

- SLC6A2 (Norepinefrin taşıyıcısı) mutasyonu, 16q12.2 kromozom, dominant geçiş

| Hereditör Sensöriyel Otonomik Nöropatiler: | | | | |
|---|--|---|--|--|
| HSAN | Kalıtım şekli | Başlangıç | Semptomlar | Bulgular |
| Tip I | Otozomal dominant, serin palmitoltransferaz enzimi, nokta mutasyon | İkinci dekat | Alt ekstremite distalinde özellikle topuklarda ülser | Sensöriyel aksiyon potansiyel amplitüdlerinde azalma |
| Tip II, Morvan Hastalığı | Otozomal resesif | Konjenital | Üst ve alt ekstremitelerde, gövde ve alında yüzeysel ve derin duyu kaybı, erken ülserler | Miyelinli ve miyelinsiz liflerde kayıp |
| Tip III, Riley Day sendromu veya ailesel disotonomi | Otozomal resesif, 9q31, Kinase complex-associated protein (IKBKAP) | Çocukluk çağı, genellikle Aşkenazi Musevileri | Yeni doğanda solukluk, ısı ve kan basıncı düzensizlikleri, yeme ve yutkunma güçlüğü | Miyelinsiz liflerde kayıp |
| Tip IV | Otozomal resesif 1q21-1q22 | Konjenital | Anhidroz, ağrı duyusu duyarsızlığı, mental retardasyon, ağrısız kemik kırıkları | Miyelinli ve miyelinsiz liflerde kayıp |
| Tip V | Otozomal resesif | Konjenital | Ağrı duyarsızlığı | Yok |

- Semptomatik ortostatik intolerans, kalp atım hızında dakikada en az 30'dan fazla artış
 - Akut veya subakut
 - Başlangıç: 15-50 yaş
 - Kadın / erkek: 4/1
 - Prodrom: % 50 viral enfeksiyon, travma, cerrahi stres
 - Klinik: Semptomlar ayakta durma sırasında damar yatağındaki vazodilatasyona bağlı olarak ortaya çıkar, yatınca geçer. Üç aydan daha uzun süren alt ekstremitelerde veya yaygın güçsüzlük, baş dönmesi, bulanık görme, çarpıntı (nabız genellikle 120'nin üzerine çıkar), dispne, bulantı
 - Laboratuvar: Ayakta durma ve baş-eğim (tilt) testi sırasında taşikardi, plazma norepinefrin seviyesinde yükselme
 - Prognoz: % 80 oranında düzelme görülür, viral enfeksiyon sonrası ortaya çıkanlarda prognoz daha iyidir
 - Tedavi: Sıvı volümünü artırma (tuzdan zengin diyet), özellikle sabahları 5 dakika içinde 120-450 ml sıvı alımı, sık ve az miktarda yemek yeme, yüksek yastıkla yatma, elastik çorap kullanma; fludrokortizon, bisoprolol veya propranolol, midodrine, pridostigmin, klonidin

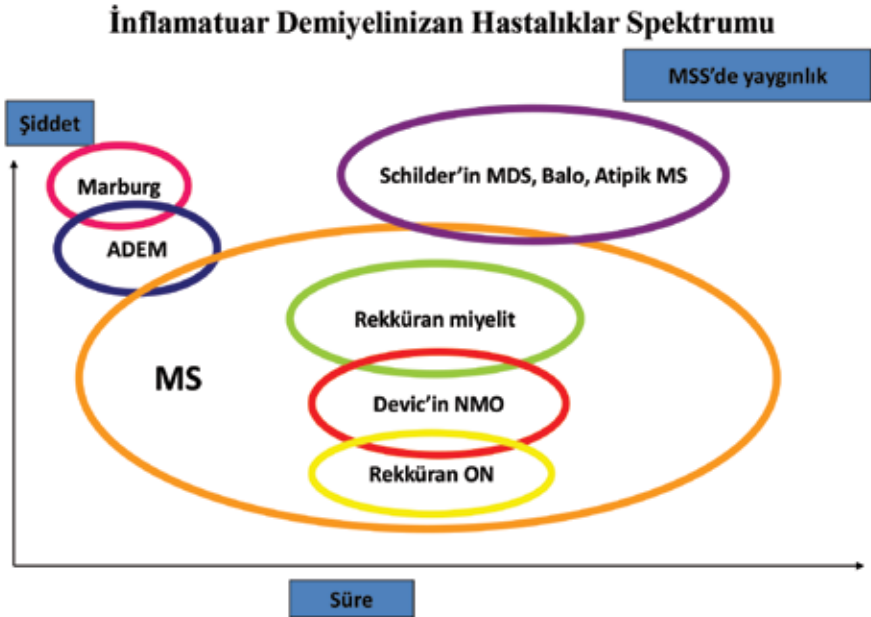
Kaynaklar

- Arbogast SD, Lorenzo N. et al. Autonomic Neuropathy. Medscape Reference, 2014.
- Bradley's Neurology in Clinical Practise, 6th edition. Disorders of autonomic nervous system. Robert B. Daroff, MD, Gerald M Fenichel, Joseph Jankovic ve John C Mazziotta, 2012.
- <http://neuromuscular.wustl.edu/autonomic.html>

ÇOCUK VE ERGENLERDE MULTİPL SKLERÖZ

Mefkûre Eraksoy

Multipl skleroz (MS) ve diğer inflamatuvar demiyelinizan hastalıklar, hem çocuklarda hem de erişkinlerde, klinik, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS) immunolojik bulgularıyla özgün ve bazen ara formların yer aldığı bir yelpaze (spektrum) oluştururlar (Tablo 1).



Tablo 1. İnflamatuvar demiyelinizan hastalıklar, bireyin bağışıklık sisteminin durumu, etkilendiği çevresel faktörün gücü ile ilişkili olarak değişik şiddet ve dağılımda nörolojik tabloların gelişmesine sebep olur

MULTİPL SKLEROZ

Tanım: Multipl skleroz, merkezi sinir sisteminde inflamasyon, demiyelinizasyon ve nörodejenerasyon ile seyreden, çoğunlukla iyileşme ve kötüleşme dönemleri gösteren kardinal nörolojik bir hastalıktır.

Sıklık: % 3-5 , <16 yaş; % 1,<10yaş

Seyir:~ % 99 RRMS

Tanı : Doğru tanı esastır. Bunun içinde MRG, BOS'un biyokimyasal ve immunolojik incelemeleriyle diğer tanı olasılıkları dışlanmalıdır.

Klinik: MS tanısı klinik bir tanıdır; yardımcı muayene yöntemleri (paraklinik) ile tanı desteklenir. Günümüzde MS tanısı için kullanılan McDonald (2010 versiyonu) ölçütlerinin ergenlik öncesi (≤ 10 yaş) başlayan tablolara uygulanmasında güçlükler vardır. Bu yaş grubunda tanı, klinik olarak kısa sürede spontan düzelebilen nörolojik bulgular, ilk 2 atak arasındaki sürenin ergenlik, ergenlik sonrası ve erişkinlik döneminde başlayan olgulara göre daha uzun olması yanısıra, polisemptomatik başlayan, akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) benzeri akut şekiller, MRG bulgularının atipik olması ve tam rezolüsyon gösterme eğilimi, BOS bulgularının daha inflamatuvar olmasıyla farklılıklar gösterir. Bağışıklık sisteminin, yaklaşık 15 yaşlarında timusun rezolüsyonunu ve seks hormonlarının üretimini başlamasıyla olgunlaşması ve merkezi sinir sistemi antijenleriyle karşılaşmasına sebep olan bir olay süreci tetikler görünür. Bağışıklık sistemi olgunlaşmasının henüz sağlanmadığı ergenlik öncesi dönemde (≤ 10 yaş), bu sistemin, gelişmesini sürdüren miyelin ya da merkezi sinir sistemi (MSS) antijenleri ile karşılaşmasının farklı tablolar yaratması mantıklı görünür. Bu gruba uygun tanı ölçütleri ya da biyobelirteçler ortaya konuncaya kadar, yakın, titiz klinik ve radyolojik izlem esastır.

Tablo 2. Çocuk ve ergenlerde akiz inflamatuvar demiyelinizan hastalıklar ve merkezi sinir sisteminin diğer otoimmün hastalıkları

| |
|---|
| 1. Multipl Skleroz (MS), |
| 2. Akut Dissemine Ensefalomyelopati (ADEM), |
| 3. Subklinik sendromlar, |
| 4. Klinik izole sendromlar, |
| 5. Nöromiyelitis optika spektrumu-Devic hastalığı (sendromu), |
| 6. Primer merkez sinir sistemi vaskülitleri, |
| 7. İmmün geçişli ensefalopatiler, |
| 8. Otoimmün bazal ganglia hastalıkları, |
| 9. Akut serebellar ataksiler, serebellitler ve opsoklonus&miyoklonus sendromu |

Manyetik Rezonans Görüntüleme : İzlem sırasında, klinik ya da MRG bulgularıyla zaman (dissemination in time) ve MSS’i içerisinde (dissemination in space) plak dağılımını ortaya koymak esastır. Tek bir MRG’de hem kontrast madde tutan T1A-Gd-TPA lezyonların, hem nörodejenerasyonu gösteren “kara delik”lerin (black holes), hem de hiperintens T2A plaklarının görülmesi, zaman ve MSS içerisinde yayılım ölçütlerini sağlamış olacağından McDonald 2010 ölçütleriyle MS tanısı koymamızı sağlar. Ergenlik, ergenlik sonrası ortaya çıkan tablolar ise, genç erişkinlerde görülen klinik, radyolojik ve BOS bulgularıyla uyumludur ve McDonald ölçütlerine uyar. Multipl skleroz’da MRG lezyonları başlıca 1. Periventriküler, 2. “Jukstakortikal” 3.“Corpus callosum” ve 4. Temporal lob yerleşimlidir. Oysa, ADEM’de lezyonlar ağırlıklı korteksi de etkileyen sukortikal yapıları ve gri çekirdekleri tutan lezyonlar olmasıyla akut MS’ten ayırt edilebilir.

Beyin omurilik sıvısı (BOS): BOS incelemesi özellikle prepubertal çocuklarda hem ayırıcı tanı hem de tanı bakımından önem taşır. Bu yaş grubunda biraz daha inflamatuvar olan BOS’un beklenen bir bulgu olduğunu akılda tutmak gerekir. İzoelektrik odaklama (Isoelectric focusing) gibi duyarlılığı yüksek olan immun elektroforez yöntemiyle incelenen serum ve BOS’ta, oligoklonal bandların (OKBs), serumda görülmezken, BOS’ta görülmesi, MSS içerisinde lokal immunglobulin sentezini göstermesi bakımından önemlidir. Bu bandlar, SSPE, sarkoidoz, menenjitler gibi inflamatuvar hastalıklarda görülenlerden farklı olarak tedavi ile düzelmez ve “parmak izi” gibi MS’e özel ve ömür boyu kalıcıdır.

Tablo 3. MS’i olan çocuklarda tedavi planı geliştirme

1. EĞİTİM
 - a. Başlangıç,
 - b. İzleme,
2. ATAK TEDAVİSİ
3. HASTALIK SÜRECİNİ KONTROL EDEN İLAÇLARIN ROLÜ
 - a. Başlama/bitirme,
 - b. Risk/yarar,
 - c. Doğru zamanda, doğru hastada doğru ilaç kullanımı,
4. SEMPTOMATİK TEDAVİ
 - a. İlaç
 - b. Rehabilitasyon/ cerrahi,
 - c. Psikik

Uyarılmış potansiyel (UP): UP incelemelerinin gelişmekte olan çocukta erişkindeki kadar net sonuçlar veremeyebileceği konusunda bir görüş birliği vardır.

Biriken bilgiler erişkinler için FDA tarafından onaylanan hastalık sürecini kontrol eden ilaçların çocuklar içinde güvenli ve tahammül edilebilir olduğunu ortaya koymakla birlikte, tedavi etkinliğini değerlendirmek için büyük klinik çalışmalar gerekir. Çocuklarda görülen belirtilerin çoğu erişkinlerdekine benzer. Bununla birlikte nöbet ve uyanıklık&bilinç değişiklikleri gibi erişkinler için tipik olmayan belirtiler görülebilir. Çocuklarda MS'in seyri daha yavaş görünmekle birlikte, önemli bir özüllük düzeyi erişkinlere göre daha erken ortaya çıkabilir. Çocuk ve ergenlerde MS'e bağlı psiko-sosyal bozukluklar akademik performansı, aile ilişkilerini etkileyebilir, bu konuda bir yardım almayı gerektirebilir. Pediyatristler çocuklarda MS görmeyi beklemedikleri için, MS'e aşına olmayabilirler.

Atak : Atak, en az 30 günden beri klinik nörolojik tablosu stabil olan MS'li bir bireyde, başka bir neden bulunmaksızın, 24 saatten uzun süren fokal nörolojik bozukluk epizodu olarak tanımlanır. Vücut ısısındaki artma, ortamdaki ısının artması, enfeksiyon gibi nedenlerle belirtilerin dalgalanması ya da kötüleşmesi, yukarıdaki ölçütleri karşılamadıkça gerçek atak olarak düşünülmez. Bununla birlikte enfeksiyonların atak riskini artırması ve bunların total süresini uzatması söz konusu olabilir.

Multipl skleroz'da sık karşılaşılan belirti ve bulgular hemiparezi/paraparezi, kraniyal sinir bulguları (optik nöropati, V ve VI.), sfinkter kontrol kusuru, serebellar ve duysal bulgular olarak özetlenebilir.

Tedavi :

Multipl skleroz tedavisindeki hedefler, inflamasyon, demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyondur. Akut ataklar, tekrarlayan ataklar ve özür/engel gelişimi ile nitelenen altta yatan hastalık sürecinin kontrol edilmesi ve semptomların tedavisi olarak özetlenebilir.

| Tablo 4. Atakların tedavisi | |
|---|---|
| Klinik İzole Sendrom(KİS) | IV metilprednizolon (IVMP) 20mg/kg/ gün ,5 / 7/ 10gün; IVIG 0.4g/kg ya da 2g/gün |
| RRMS, yıllardır hastalık aktivitesi yok ya/ ya da MR aktivitesi yok | Akut atak olursa, IVMP (/ IVIG) |
| RRMS,güncel hastalık aktivitesi ya/ ya da MR aktivitesi | Akut ataklar ya da sinsi uzamış ataklar için IVMP ve ardından hastalığın doğal seyrini değiştiren tedaviler |

1. Atak tedavisi:

Amaç:

1. Atakların süre ve şiddetinin azaltılması, tam iyileşme ve sekel kalmasını önleme,
2. İkincil ilerleyici döneme geçişi önleme hedeflenir,
3. Doz: 20-30 mg/kg/gün intravenöz metilprednizolon (IVMP) 5-10 /gün, gerekirse azalan dozlarda 8-10 hafta tedaviye devam edilir,
4. Kortizon tedavisine yanıt vermeyen olgularda, 2gr/gün intravenöz immunglobulin (IVIG), 3-5 gün bölünmüş dozlarda ya da plazmaferez (7-9 seans) ilk 2 aya kadar uygulanabilir.

2. Hastalığın doğal seyrini değiştiren tedaviler:

Amaç:

1. Atakların önlenmesi /azaltılması,
2. Özürlülüğü ve nörolojik bulgu birikmesini önleme,
3. İkincil ilerleyici döneme girmeyi önleme, MR aktivitesini ve akson kaybını önleme esastır.

MULTİPL SKLEROZ'DA HASTALIK SÜRECİNİ KONTROL EDEN TEDAVİLER

| İLAÇ | DOZ | VERİLİŞ YOLU | SIKLIK |
|-----------------|------------------------|--------------|---------------|
| ALEMTUZUMAB | 12MG | İV | YILDA 5GÜN |
| DİMETİL FUMARAT | 240MG | P.O. | GÜNDE 2KEZ |
| FİNGOLİMOD | 0,5MG | P.O | HERGÜN |
| GA | 20MG | S.C | HERGÜN |
| IFNB-1a | 30MCG | İM | HAFTADA BİR |
| IFN-1a | 22µg/44µg | S.C | HAFTADA 3 GÜN |
| IFNB-1b | 250MG | S.C | GÜNAŞIRI |
| MİTOKSANTRON | 10-12MG/M ² | İV | 3 AYDA BİR |
| NATALİZUMAB | 300MG | İV | AYLIK |
| TERİFLUNAMİD | 7/14MG | P.O | HERGÜN |

Hastalık sürecini kontrol eden tedavilere (HSKET) başlama stratejileri:

1.Çocuklarda ve ergenlerde HSKET klinik ve radyolojik olarak aktif "relapsing-remitting" multipl skleroz'lu olgularda başlanmalıdır.

2.Son 1 ya da 2 yıl içerisinde birden fazla atağı olan ve MR incelemelerinde yeni T2A ya da Gd-TPA tutan lezyonları bulunanlar HSKET tedavisini hakederler.

İlaç seçimi:

1.Birinci basamak tedaviler erişkinler için onaylı IFNB-1a, IFN-1b ve glatiramer asetat (GA) dır. Çocuk yaş gruplarında bu tedaviler için küçük, retrospektif ve prospektif çalışmalar, güvenlik, etkinlik ve tahammül edilebilirlik bakımından olumlu sonuçlar bildirmektedir.

2.Oral tedavilerin (Fingolimod, Dimetil Fumarat ve Teriflunamid) bu yaş gruplarında kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar sürmektedir, ampirik kullanımına ilişkin gözlemler ve deneyimler olumlu görünmektedir.

3.Natalizumab'ın bu yaş gruplarında etkili olduğuna ilişkin çalışmalar mevcuttur, ancak risk/yarar oranının iyi değerlendirilmesi gerekir.

4.Bu ilaçlara, uyum, etkinlik ve tahammül edilebilirlik ebeveynler ve çocuklar ile konuşulmalı tartışılmalıdır.

5.İğne fobisi olan ve parenteral tedavilere tahammül edemeyenlerde azatioprin kilo başına 2-2.5 mg olarak diğer bir seçenek olabilir.

6.Agresif seyreden olgularda siklofosfamid ve mitoksantron, kilo ve metrekareye göre uygun doz ve sürelerde, risk yarar oranları çocuk ve ebeveynler ile tartışılarak kullanılabilir.

Doz:

1. Özellikle 10 yaş altındaki çocuklarda IFNB'ler için doz ayarlanmalıdır. Glatiramer asetat için doz ayarlamasının gerekmediği, erişkin dozun kullanılabilceği bildirilmiştir. Oral tedavilerden teriflunamid için 7 mg /gün ile başlanabileceği önerilir. Natalizumabın yaş ve kiloya göre doz ayarı yapılarak 150-300mg/ay kullanılabilceği bildirilir. Fingolimod ve dimetil fumarat için çalışmalar sürmektedir.

2. IFNB'ler için başlangıç dozu 10 yaş ve altındaki çocuklarda kilo dikkate alınarak erişkin ve ergenlerdeki tam dozun % 25-% 50 azı olabileceği, izleyerek her 2-4 haftada artırılarak tahammül durumuna göre tam doza yükseltilebileceği bildirilir.

3. Asetaminofen (15 mg/kg) ya da ibuprofen (10 mg/kg) injeksiyondan bir saat önce ve 2 saat sonra verilerek grip benzeri yan etkilerle baş edilebilir.

4. İkinci basamak tedavi olarak fingolimod, teriflunamid ve dimetil fumaratın ergen ve çocuklarda kullanımı ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Özel endikasyonla

kullanımlarına ilişkin gözlem ve deneyimler olumlu görünür. Azatioprin (2-2,5 mg/kg/gün) ve IVIG (400mg/kg/gün), olarak kullanılabilir.

İzleme:

1. Tahammül ve etkinlik izlemde değerlendirilmelidir.

2. İnterferon tedavileri ilk 3 ay ayda bir, izleyerek 3 ayda bir kan sayımı ve karaciğer işlevlerinin (ALT,AST,GGT), yılda bir tiroid işlevlerinin değerlendirilmesini gerektirir.

3. Azatioprin tedavisi sırasında kan sayımı, ALT, AST, GGT, ilk 3 ay ayda bir, izleyerek 3 ayda bir yapılmalıdır. Gastrointestinal yan etki riski ve enzim defekti olasılığı yönünden küçük dozlardan başlanarak tam doza yükseltilmesi uygundur.

Tedavi değiştirme:

Ciddi yan etkiler görüldüğünde, tedaviye uyum sağlanamadığında ya da tedavi altında klinik MR aktivasyonu sürerse ya da özürllükte artma olursa kullanılmakta olan koruyucu tedavinin değiştirilmesi düşünülür.

Tablo 6. Tedavi değiştirme

| Hastalık seyri /dönemi | Tedavi seçenekleri |
|--|--|
| RRMS, interferon ya da glatiramer asetat altında hastalık aktivitesi sürerse, ya da her iki ajana tahammülsüzlük gelişirse | Natalizumab'a geçiş düşünülür. Anti JCV Ab durumu, öncesinde immunosupresif kullanımı ve JCV Ab indeksi kontrol edilir. |
| RRMS, interferon/glatiramer asetat tedavisi altında özürllük gelişir ve artarsa, | EDSS, IVMP sonrası 1.0-2.0 puan azalırsa natalizumab, EDSS değişmez ya da 0.5 puanı altında daha çok subjektif iyilik olursa Azatioprin, Mitoksantron /Siklofosfamid kullanımı yaş ve kiloya göre ayarlanarak düşünülebilir. |

Tablo 7. Tedavi değiştirme

| Hastalık seyri /dönemi | Tedavi seçenekleri |
|--------------------------|--|
| Hızlı ilerleyen özürllük | Mitoksantron eklenir ya da geçilir |
| Sekonder progresif | Azatioprin ya da Mitoksantron |
| Primer progresif | Bilinen bir tedavi yoktur, semptomatik tedavi, FTR |

Kaynaklar

Banwell BL. Pediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004; 4:245.

Banwell B, Reder AT, Krupp L, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66:472

Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, et al. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002; 59:1006.

Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129:595.

Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler* 2005; 11:420.

Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66:54.

Harding KE, Liang K, Cossburn MD, et al. Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:141.

Held U, Heigenhauser L, Shang C, et al. Predictors of relapse rate in MS clinical trials. *Neurology* 2005; 65:1769.

Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007; 356:2603.

Tenembaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 67:511.

Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006; 66:172.

Trojano M, Paolicelli D, Bellacosa A, et al. Atypical forms of multiple sclerosis or different phases of a same disease? *Neurol Sci* 2004; 25 Suppl 4:S323.

Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, et al. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists. *J Child Neurol* 2011; 26:675.

OPTİK NEVRİT

Tülay Kansu

Optik nevrit (ON) optik sinirin akut inflamatuvar bir hastalığıdır. Demiyelinizan, enfeksiyöz ve otoimmün optik nöropatiler inflamatuvar optik nöropati veya optik nevrit olarak adlandırılırlar. Optik nöropati terimi ise inflamatuvar optik nevrit dahil diğer nedenlere (iskemik, kompresif, herediter, toksik vd) bağlı tüm optik sinir hastalıklarını kapsar. Optik sinir başında ödem varsa papillit veya anterior, sinirin arka kısmı etkilenmişse retrobulber veya posterior optik nevrit terimleri kullanılmaktadır.

Demografik özellikler:

Optik nevrit genç erişkinlerde ve kuzey ülkelerinde daha sık görülür. Yıllık insidans 100000 de 5, prevalans 100000 de 115 olarak bildirilmiştir. Bir ülkeye 15 yaşından önce göç edenlerde görülme sıklığı gittikleri ülkenin prevalansı ile uyumludur. Multipl skleroz (MS) hastalarının % 20'sinde hastalık optik nevrit ile başlar. Optik nevrit geçiren kadınların % 69'unda, erkeklerin ise % 33'ünde MS geliştirme riski bildirilmiştir.

Patofizyoloji:

Otoimmün-inflamatuvar süreç sırasıyla periferik T lenfositlerinin aktivasyonuna, gecikmiş tipte bir hipersensitivite reaksiyonuna, demiyelinizasyona ve aksonal kayba neden olur. Remiyelinizasyonla iyileşme süreci sağlanır. Tipik bir optik nevrit için bilinen bir genetik özellik yoktur.

Çocuklarda optik nevrit genellikle enfeksiyon veya aşı sonrası görülür. Disk ödemi ve bilateral tutulum erişkinlerden daha siktir. Görme kaybı ağır olmakla birlikte iyileşme oranı çok daha iyidir. MS olma olasılığı farklı süre takipleri kapsayan çalışmalarda % 4- 36 arasında bildirilmiştir.

Tanı

• Hikaye: Görme kaybı genellikle tek gözde ani başlar ve ilk 2-15 gün progresif seyrebilir. Göz hareketiyle ağrı vardır. Vücut sıcaklığının artmasıyla belirti artabilir (Uthoff fenomeni). İki-üç hafta sonra iyileşme başlar.

• Muayene: Görmede azalma, renk görmede bozulma, görme alanında sentral skotom ve rölatif afferent pupil defekti (RAPD) vardır. Gözdibi % 65 hastada normaldir,

% 35 hastada disk ödemi görülür. Dört- altı hafta sonra diskte solukluk (atrofi) gelişir. Retinada venöz kılflanma ve üveyit bulguları birlikte görülebilir.

Tetkik

• Taniya en çok yardımcı olan tetkik MR görüntülemedir. Optik siniri görüntülemek için yağ baskılı orbita kesitleri önerilir. Optik sinirde kontrastlanma görülür. Beyin MR-T2 kesitlerde beyaz cevherde hiperintens demiyelinizan plakların varlığı MS tanısı için yardımcıdır. Üç-altı ay sonra MR tekrarlanarak lezyon sayısında artış olup olmadığına ve spinal MR yapılarak kordda demiyelinizan lezyonların var olup olmadığına bakılmalıdır. Kordda uzun segment demiyelinizan lezyonlar nöromiyelitis optika (NMO)'yu düşündürür.

Diğer tetkikler tanıyı kesinleştirmek ve MS riskini belirlemek için yapılır.

- Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP)'de iletim uzaması
- Kontrast sensitivite testi ile daha hassas görme ölçümü
- Optikal Koherens Tomografi (OCT)'de retina sinir lifleri tabakasındaki inceleme
- Lumbar ponksiyon (LP) ile beyin omurilik sıvısında (BOS) IgG indeksinde artma ve oligoklonal band (OKB)'in varlığı
- Anti NMO (aquaporin) antikolarlar NMO hastalarını ayırd etmek için yapılır
- Anti-MOG (miyelin oligodendrosit glikoprotein) antikolar demiyelinizasyon belirteçidir. Anti NMO antikolar negatifse yapılmalıdır.

Ayrırcı Tanı

Optik nevrit ayrırcı tanısında aşağıdaki olasılıklar düşünülmelidir:

- Demiyelinizan hastalık (MS, NMO, ADEM)
- Otoimmün vaskülitik hastalıklar (SLE, sarkoidoz, Behçet hastalığı)
- Enfeksiyonlar (viral, sifiliz, tuberküloz, lyme)
- Nöroretinit (papillit + makülada ödem) viral enfeksiyon sonucu oluşur.
- Perioptik nevrit optik sinir kılıfının inflamatuvar hastalığıdır.
- Aşı sonrası gelişen ON
- İskemik ON
- Kompresif, infiltratif ON
- Toksik-nütrisyonel ON, biotidinase eksikliği

- Leber'in herediter optik nöropatisi (LHON)
- Retinal hastalıklar (sentral seröz retinopati, büyük kör nokta hastalığı)
- Non organik görme kaybı

Tedavi

• Optik nevritin akut dönem tedavisi optik sinir tedavi çalışması (ONTT) sonuçlarına göre erişkinlerde 3 gün intravenöz (IV) günde 1g metilprednizolon olarak belirlenmiştir. Ardından 1mg/kg oral prednisone tedavisi başlanıp giderek azaltılarak 11 günde kesilir. IV steroid tedavisi ile iyileşmenin hızlandığı, 6 ay sonra görme düzeyinin tedavi almayan grupla eşitlendiği, atak geçirme riskinin azaldığı gösterilmiştir.

• Çocuklarda bilateral ve ağır görme kaybı varsa 3-5 gün, 4-30 mg/kg/gün IV metilprednizolon, ardından 3-4 haftalık oral steroid tedavisi önerilmektedir. Steroide dirençli vakalarda IVIG veya plazmaferez uygulanabilir. Tek taraflı optik nevrit olan çocuklarda görme kaybı fazla değilse, konservatif bir yaklaşım izlenebilir.

• Kesin MS tanısı alan hastalarda immünmodulator tedavi (interferon beta 1a, 1b, glatiramer asetat) hasta bazında değerlendirerek verilmelidir.

• NMO düşünülen hastalarda uzun süreli immünsupresif tedavi (steroid, plazmaferez, IVIG, azatioprin, mikofenolat) gerekir.

• Optik nevrit geçiren hastalar 1. hafta, 1. ay, ve sonra 3 aylık takiplerle izlenmelidir.

Prognoz

Tipik bir optik nevrit hastasında 2-3 hafta içinde iyileşme beklenir. Dört-altı hafta sonra görme tam olsa da optik diskte solukluk gözlenebilir. Yüzde 10 hastada kalıcı görme kaybı olabilir.

Anterior optik nöropatinin prognozu posterior optik nöropatiye kıyasla daha iyidir.

Kaynaklar

Bonhomme GR, Mitchell EB. Treatment of pediatric optic neuritis. *Curr Treat Options Neurol.* 2012;14(1):93-102.

Collinge JE, Sprunger DT. Update in pediatric optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24(5):448-52.

Hayati AA, Wan-Hitam WH, Cheong MT, et al. Optic neuritis in a child with biotinidase deficiency: case report and literature review. *Clin Ophthalmol* 2012; 6:389–395.

Stübgen JP. A literature review on optic neuritis following vaccination against virus infections. *Autoimmun Rev.* 2013;12(10):990-7.

Waldman AT, Stull LB, Galetta SL, Balcer LJ, Liu GT. Pediatric optic neuritis and risk of multiple sclerosis. *J AAPOS.* 2011; 15:441-446.

ÇOCUKLUK VE ERGENLİK DÖNEMLERİNDE GÖRÜLEN MERKEZİ SINIR SİSTEMİNİN OTOİMMÜN HASTALIKLARI

Arzu Çoban, Erdem Tüzün

Çocuk ve Ergenle Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Enfeksiyon sonrası görülen merkezi sinir sistemi otoimmün hastalıkları

1.1. Sydenham koresi

Çocukluk çağında streptokok enfeksiyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkan, otoimmün nöropsikiyatrik hareket bozukluğudur. Kore streptokok faranjitinden ortalama 3 ay ya da daha sonra ortaya çıkabilir. Bu tablodan önce emosyonel labilite, anksiyete, obsesif-kompulsif davranışlar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite belirtileri ya da tik bozuklukları ortaya çıkabilir. Daha nadir olarak hipotoni ve konuşma bozukluğu görülebilir. Tedavide tanı sonrasında ortalama 10 gün penisilin verilmesi ve antibiyotik profilaksisine ortalama 40 yaşına kadar devam edilmesi önerilmektedir. Diğer tedavilere yanıt alınmadığında immünoterapi verilebilir.

1.2. Streptokok enfeksiyonu ile ilişkili çocukluk çağının nöropsikiyatrik hastalığı (PANDAS)

Streptokok enfeksiyonundan ortalama 2-3 hafta sonra ortaya çıkan, daha çok prepubertal dönemde başlayan tik, koreiform hareketler, obsesif-kompulsif davranışlar ile karakterizedir. Ayrıca alevlenme-yatışmalarla giden istemsiz motor hiperaktivite, gece korkuları, öğrenme güçlükleri, kişilik değişiklikleri, uyku bozuklukları, sık idrar yapma da eşlik eden diğer semptomlardır. Her ikisinde de otoimmün etiyoloji olduğu için Sydenham koresi'nden ayrımı kolay olmayabilir. Tedavide tartışmalı olmakla birlikte antibiyotik profilaksisi, tonsillektomi ya da immünoterapinin etkili olduğuna ilişkin sonuçlar bildirilmiştir.

1.3. Akut postenfeksiyöz serebellar ataksi (APSA)

Sıklıkla 2-4 yaş arasında aşılama ya da suçiçeği, kabakulak, kızamık gibi çocukluk çağı enfeksiyonlarından ortalama 10 gün sonra ortaya çıkan çocukluk çağı akut ataksilerinin en sık sebebidir. Akut olarak başlayan gövde ve ekstremitate ataksisi, dengesizlik, nistagmus, dizartri, hipotoni ile ortaya çıkan klinik tablo stabil seyrederek bir kaç hafta içinde hızlı bir iyileşme gösterir. Tanı diğer ataksi sebeplerinin dışlanmasıyla koyulur. Tedavi genellikle gerekmemekle birlikte birkaç hafta içinde iyileşmeyen vakalarda immünoterapi başlanması düşünülebilir ve nadir olarak tekrarlayabilir.

1.4. Akut Postenfeksiyöz veya postimmünizasyon ensefaliti

Üst solunum yolu enfeksiyonu ya da aşılama sonrasında akut olarak ortaya çıkan bulantı, kusma, baş ağrısı gibi kafa içi basıncı artışı bulguları, bilinç değişiklikleri, meningismus, serebellar belirtiler, hidrosefali ve serebellar fitikleşmeye kadar gidebilen ciddi bulgularla karakterize serebelluma lokalize bir ensefalittir. Tedavide uygun antibiyotiğe ek olarak kortikosteroid başlanması uygundur.

1.5. Post-HSV N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR) ensefaliti

Çocuklarda HSV enfeksiyonundan birkaç hafta sonra sıklıkla koreik ya da koreoatetoid hareketler olmak üzere, uyku bozuklukları, ajitasyon, iritabilite, bilinç ve bellek bozuklukları görülebilir. Olgular sıklıkla anti-viral tedaviye cevap vermezler ve genellikle BOS'da HSV-PCR negatif saptanır. Bazı vakalarda NMDAR antikorunun pozitif olması, semptomların HSV enfeksiyonunun tetiklediği sinaptik otoimmünite ile ilişkilendirilmesine yol açmıştır. İmmünoterapiye cevabın iyi olmasından dolayı uzamış, kötüleşen ya da tekrarlayan belirtilerin olduğu bu olgularda NMDAR antikorlarına bakılması önemlidir.

2. Merkezi sinir sistemini etkileyen paraneoplastik sendromlar

Paraneoplastik sendromlar, sıklıkla erişkinlerde olmakla birlikte çocukluk çaığında da görülebilmektedir. Çocuklarda en sık paraneoplastik sendroma yol açan tümör nöroblastomadır. Hodgkin lenfoma, timoma, lösemi, lenfoproliferatif hastalıklar, over teratomu da paraneoplastik sendroma yolaçabilen çocukluk çağı tümörleridir. Klinikte subakut ilerleyici seyir ve ağır nörolojik bulgularla karakterizedirler. Beyin omurilik sıvısında inflamatuvar değişikliklerin yanında beyin görüntüleme incelemelerinde anormal sinyal artışları görülebilir. Tanıda nöronal antijenlere karşı gelişen antikorlar yol göstericidir.

2.1. Limbik ensefalit (LE)

LE olgularında sıklıkla amnezi, nöbetler, bilinç değişiklikleri, bellek bozuklukları, psikiyatrik bulgular ve uyku problemleri görülür. EEG, beyin omurilik sıvısı ve kraniyal görüntüleme incelemelerinde ensefalitle uyumlu bozukluklar saptanabilir. Çoğu vakada tabloya bir tümör eşlik etmemektedir. Çocukluk çağı LE olguları sıklıkla NMDAR, voltaj bağımlı potasyum kanal (VGKC) kompleksi [leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1), contactin-associated protein 2 (CASPR2), kontaktin 2] antikorları ile birliktelik gösterirken; daha az olarak glutamik asid dekarboksilaz (GAD) enzimine karşı gelişen antikorlar ile ilişkili olgular da vardır. NMDAR ensefaliti çocuk ve ergenlik döneminde görülen LE'lerin yaklaşık % 40'ını oluşturur. Bellek bozuklukları, hareket bozuklukları NMDAR ensefalitine sıklıkla eşlik eden bulgular olmakla birlikte konuşma ve bilinç bozuklukları, otonomik bulgular, nöbetler, psikiyatrik bozukluklar da tabloya eşlik edebilir. VGKC ile ilişkili LE olgularında uzamış nöbetler sık olarak görülürken otonomik bulgular ve hiponatremi de eşlik edebilirler. Anti-GAD antikoruyla ilgili vakalarda ise epileptik nöbetler ve ataksi ön plandadır. Tedavide immünoterapiye yanıt oldukça iyidir.

Daha çok erişkin LE olgularında saptanan Hu, Ma2, CV2 ve amffizin antikorları çocuk hastalarda oldukça nadir olarak gözlenir (Tablo 1).

2.2. Letarjik ensefalit

Sıklıkla çocuk ve ergenlik dönemlerinde görülen baş ağrısı, letarji, insomni ve oftalmopleji ile karakterize bir tablodur. Bazı vakalar akut fulminan hastalığa bağlı kaybedilirken bazılarında da parkinsonizm, okulojirik kriz, kore, miyokloni, mutizm, katatoni ya da davranışsal problemler görülebilir. Letarjik ensefalit tablosu, immün aracılı bazal ganglia hastalığının bir spektrumudur. Hastaların önemli kısmında üst

Tablo-1. Çocuk ve ergenlik dönemlerinde sık görülen paraneoplastik sendromlar, ilişkili antikorlar ve tümörler

| Antikor | Sendrom | Kanser | Klinik tablo |
|---|-------------------------------------|------------------------------|--|
| Hu | Limbik ensefalit, serebellar ataksi | Akciğer kanseri | Bellek ve hareket bozuklukları, konuşma ve bilinç bozuklukları, otonomik bulgular, nöbetler, psikiyatrik bozukluklar |
| Ri | Opsoklonus-miyoklonus-ataksi | Nöroblastom, Hodgkin lenfoma | Opsoklonus, miyoklonus, ataksi, irritabilite, ensefalopati, uyku bozuklukları, kişilik değişikliği |
| NMDAR | Limbik ensefalit | Over teratomu | Bellek ve hareket bozuklukları, konuşma ve bilinç bozuklukları, otonomik bulgular, nöbetler, psikiyatrik bozukluklar |
| VGKC-kompleksi | Limbik ensefalit | Timoma | Uzamış nöbetler, otonomik bulgular, hiponatremi, uyku bozuklukları |
| GAD | Limbik ensefalit | Timoma | Epileptik nöbetler, ataksi |
| NMDAR: N-metil-D-aspartat reseptörü, VGKC-kompleksi: voltaj bağımlı potasyum kanalı kompleksi, GAD: glutamik asit dekarboksilaz | | | |

solunum yolu enfeksiyonu ya da tonsillit geçirme öyküsü vardır. NMDAR antikoru saptanan olgular bildirilmiştir. İmmünoterapiye olumlu cevap alınabilir.

2.3. Opsoklonus-Miyoklonus-Ataksi

Sıklıkla ilk 4 yaş içinde görülebilen, opsoklonus, gövde/ekstremitte ataksisi ve miyoklonustan oluşan klinik tabloya irritabilite, ensefalopati ve uyku bozuklukları da eşlik edebilir. Çocukların yarısında postenfeksiyöz ya da postvaksinal etiyojisi sorumluymken; diğer yarısında ise paraneoplastik etiyojisi söz konusudur. Paraneoplastik olanlarda sıklıkla nöroblastom daha az oranda da Hodgkin lenfoma görülürken, anti-Ri antikoru çok nadiren saptanabilir. Paraneoplastik olanlarda varsa tümör çıkarılmalı ve beraberinde immünoterapi verilmelidir. Tedavi ile oküler bulgular ve miyoklonusta azalma gözlenirken; bazı hastalarda psikomotor gerilik, dil bozuklukları, davranış ve uyku bozuklukları sekel olarak kalabilir.

3. Vaskülitler ve merkezi sinir sistemini etkileyen sistemik otoimmün hastalıklar

3.1. Primer merkezi sinir sistemi vaskülit

Çocukluk çağında nadir olan bu tablo, akut/subakut başlayan ilerleyici nörolojik ve psikiyatrik bulgularla ortaya çıkar. Sıklıkla şiddetli baş ağrısı, fokal nörolojik bulgular, motor bozukluklar, kranial sinir tutulumları ve bilişsel bozukluklar tabloya eşlik edebilir. Sıklıkla orta serebral arter ve dallarının etkilendiği patolojide tanı; yeni ortaya çıkan nörolojik bulgular, bu bulguların başka patoloji ile açıklanamaması ve anjiyografik bulguların varlığı ile koyulabilir. Anjiyografinin negatif olduğu durumlarda tanı için beyin biyopsisi gereklidir. Tedavide uzun süreli kombine immünoterapi verilebilir. Çocuklarda prognoz çok iyi değildir.

3.2. Sistemik vaskülitler

3.2.1. Kawasaki hastalığı

Sıklıkla bebeklik ve çocukluk döneminde rastlanan bir sistemik vaskülitir. Artralji, kardit, aseptik menenjit, multipl beyin infarktlarına bağlı akut ataksi, fasyal paraliz, okular motor paraliz ve hemipleji görülebilir. Artmış sedimentasyon, CRP, kompleman ve globulin düzeyleri ile deri biyopsisi tanıda önemlidir. Kesin etkili bir tedavi metodu yoktur.

3.2.2. Henoch-Schoenlein purpurası

Çocukluk çağında sık olarak görülen bu tabloda baş ağrısı, hemipleji, hemianestezi, hemianopsi, afazi, davranış değişiklikleri ve EEG bozuklukları görülebilir. Tedavide altta yatan hastalığa yönelik olarak kortikosteroid kullanılabilir.

3.2.3. Takayasu Arteriti

Genellikle 15-20 yaşları arasında başlamasına rağmen, erken çocukluk çağında da görülebilir. Hastaların % 10'unda fokal nöbetler ve hemipleji ile karakterize olan inme

ön plandadır. Yüksek doz IV kortikosteroid ve azatioprin ile erken ve agresif tedavi hayat kurtarıcı olabilir.

3.2.4. Poliartiritis Nodosa (PAN)

Merkezi ve periferik sinir sistemi tutulur. Kranial nöropati, ensefalopati, konvülsiyon, serebellar belirtiler, beyin sapı ve omurilik lezyonları sık görülen bulgulardır. Görüntüleme yöntemleri ile iskemik ve hemorajik alanlar gösterilebilir.

3.2.5. Wegener Granülomatozu

Çocukluk çağında sıklıkla periferik sinir sistemi tutulumu görülürken, merkezi sinir sistemi daha geri planda tutulur. Kronik hipertrofik pakimeningit, hipofiz tutulumu ve serebral vaskülit olmak üzere üç klinik formu vardır. Kranial sinir felçleri, baş ağrısı, ensefalopati ve konvülsiyonlar sık görülen bulgulardır.

3.2.6. Churg-Strauss sendromu

Çocukluk çağında sıklıkla periferik nöropati ve mononöritis multipleks bulgularıyla ortaya çıkarken; intrakranial tutulum daha geri planda olarak inme, kranial sinir tutulumları ve daha az olarak kore ile kendini gösterir.

3.3. Kollajen vasküler hastalıklar

3.3.1. Sistemik lupus eritematosus (SLE)

Baş ağrısı, nöbet, serebrovasküler hastalık, periferik nöropati, papilödem, vertigo ve miyelopati en sık rastlanan belirti ve bulgulardır. Depresyon, konsantrasyon güçlükleri ve psikoz gibi psikiyatrik bulgularda sıklıkla tanı sonrası ilk yıl içinde ortaya çıkabilir. Ek olarak optik nörit, demiyelinizan sendrom, aseptik menenjit ve kranial sinir tutulumları da görülebilir. Lupus ile ilişkili kore, çocuklarda sistemik bulguların ortaya çıkmasından yaklaşık 3 yıl sonra nadir ve hastalığın başlangıç bulgusu olarak ortaya çıkabilir. Ortalama 3 ay süre ile devam edebilen kore daha sonra tekrarlayabilir. Kore ortaya çıktıktan sonra diğer nörolojik bulgular da eklenebilir. Tedavide yüksek doz kortikosteroid kullanılmasında rağmen çocukluk döneminde tedaviye cevap ve prognoz iyi değildir.

3.3.2. Behçet hastalığı

Çocukluk döneminin Behçet hastalığı'nda erişkinlerde olduğu gibi sinir sistemi tutulabilir. Prognozun daha iyi olduğu serebral sinüs ven trombozuna bağlı kafa içi basınç artışı erken dönemde görülür. Aseptik menenjit, kranial sinir tutulumları, dizartri, bilinç değişiklikleri, transvers miyelit, serebral infarktlar ile karakterize olan parankimal tutulum daha geç dönemde ortaya çıkar.

3.3.3. Sjögren sendromu

Çocukluk döneminde yaklaşık % 5 oranında merkezi ve periferik sinir sistemi tutulumu olur. Aseptik menenjit, nöbet, bilişsel bozukluklar, tetraparezi, ataksi, miyelit,

optik nörit, diğer kraniyal sinir tutulumları, poliradikülönörit, periferik nöropati ve psikiyatrik bozukluklar başlıca bulgular arasındadır. Çocuklarda sık tekrarlayan parotit atakları Sjögren sendromu açısından dikkate alınmalıdır.

3.4. Sarkoidoz

Erken çocukluk döneminde ve ergenlik döneminde başlayabilir. Tek ya da iki yanlı fasiyal sinir tutulumu en sık görülen bulgudur. Buna ek olarak nöbetler, baş ağrısı, motor bulgular, periferik nöropati, hipotalamus-hipofiz tutulumuna ait bulgular görülebilir. Erişkinlere göre çocukluk çağıında nöbet ve kitle lezyonları daha sıktır. Yüksek doz kortikosteroid ile tedaviye hızlı ve iyi cevap alınır.

3.5. Hashimoto ensefalopatisi

Çocukluk döneminde nörolojik ve psikiyatrik bulgularla ortaya çıkan ve antitiroid antikörlerin yüksek olduğu bir ensefalopatidir. Konfüzyon, nöbet, halüsinasyon, bilişsel işlevlerde bozulma, baş ağrısı, ajitasyon, ataksi başlıca belirti ve bulgulardır. Hastaların büyük kısmı yüksek doz kortikosteroidde cevaplıdır. Tedavisiz çocuk olgularda sıklıkla dirençli nöbetler ve bilişsel işlevlerde bozulma ortaya çıkabilir. Steroid tedavisine dirençli vakalarda diğer immünoterapi seçenekleri kullanılabilir.

4. Olası otoimmün veya inflamatuvar hastalıklar

4.1. Rasmussen ensefaliti

Sıklıkla 6-8 yaşlarında görülen tek yanlı hemisferik atrofiye yol açan inflamatuvar bir ensefalopatidir. Dirençli nöbetler, bilişsel işlevlerde bozukluk, hemiparezi, hemianopsi ve afazi görülebilir. Tedavide yüksek doz kortikosteroid ve IVIG ile semptomatik düzelme olabirse de, hemisferektomi ile uzun vadede iyi sonuçlar alınabilir.

4.2. Ateşli enfeksiyon ile ilişkili epilepsi sendromu ("Febrile infection-related epilepsy syndrome")

Nonspesifik ateşli bir enfeksiyondan bir kaç gün sonra sağlıklı çocuklarda gelişen dirençli status epileptikus şeklindeki nöbetlerle karakterizedir. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu bulguları yoktur. Hastaların yarısında ketojenik diyetle cevap alınması haricinde nöbetler diğer antiepileptik tedavi seçeneklerine dirençlidir. Bir kaç hafta veya ay sonra nöbetler azalır ancak kalıcı bilişsel fonksiyon bozuklukları, dil ve bellek bozuklukları görülebilir. Antiinflamatuvar ve immünomodülatuar tedaviler denenebilir.

4.3. İdiyopatik hemikonvülsiyon hemipleji ve epilepsi sendromu (IHHE)

Sıklıkla ilk 2 yıl içinde görülen, tek yanlı konvülsif status epileptikusla karakterize geçici ya da kalıcı aynı tarafta hemiplejinin görüldüğü bir sendromdur. Tek yanlı hemisferik atrofi gelişir ve çeşitli derecelerde bilişsel fonksiyon bozuklukları eşlik edebilir. Nöbetler standart antiepileptiklere dirençlidir. Antiinflamatuvar ve immünsüpresan tedaviler denenebilir.

NMDAR: N-metil-D-aspartat reseptörü, VGKC-kompleksi: voltaj bağımlı potasyum kanalı kompleksi, GAD: glutamik asit dekarboksilaz

Kaynaklar

Desai J, Mitchell WG. Acute cerebellar ataxia, acute cerebellitis, and opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Child Neurol.* 2012;27:1482-1488.

Hacohen Y, Wright S, Waters P, et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:748-755.

Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010;133:1655–1667.

Punukollu M, Mushet N, Linney M, et al. Neuropsychiatric manifestations of Sydenham's chorea: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2015 Apr 28. doi: 10.1111/dmcn.12786.

Vincent A, Bien CG, Irani SR, et al. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011;10:759–772.

LÖKODİSTROFİLER ve GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ

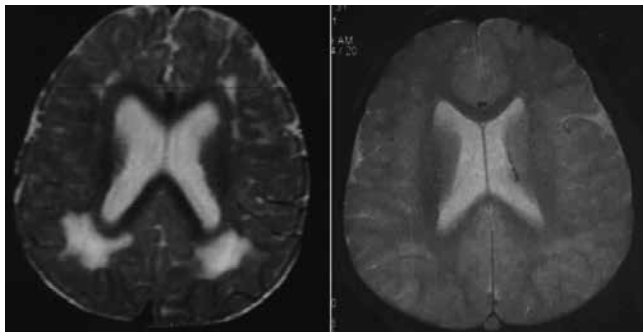
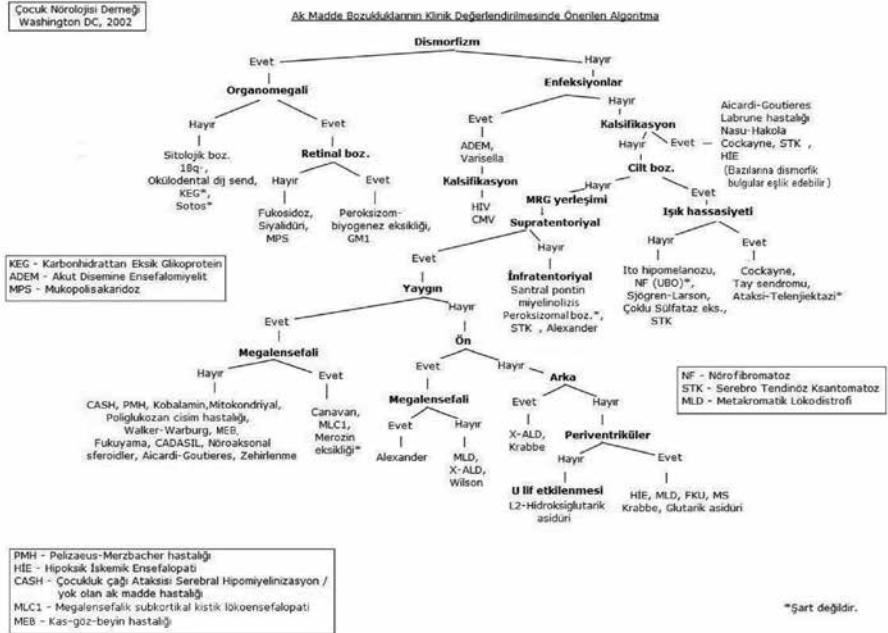
Cengiz Yalçınkaya

Çocuk ve Ergen Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

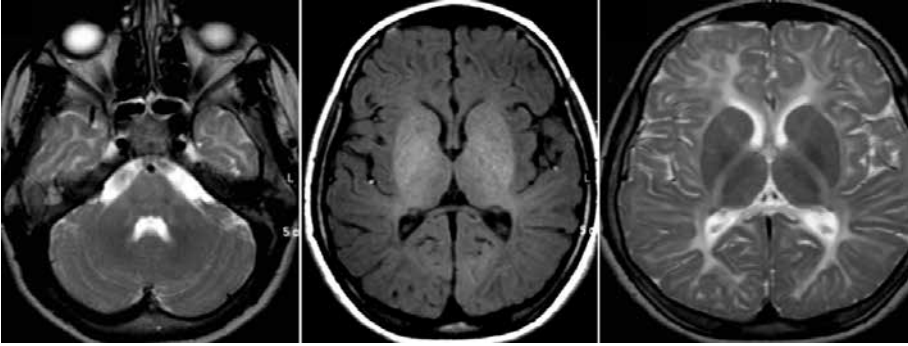
Lökodistrofler, oldukça farklı klinik bulgular gösteren, santral sinir sistemini ve bazen de yanı sıra periferik sinir sisteminin ak maddesini tutan kalıtsal, heterojen bir hastalık grubudur. Nöropatolojik tutulum primer olarak oligodendrosit, astrosit ve diğer nöron dışı yapıları kapsar. Yine de bir kısmında mekanizma bilinmemekte olup, belirgin aksonal patolojiden şüphe edilmektedir. MR görüntülemesinde, tutuk ak madde T2 hiperintens ve T1 hipointens ise demiyelinizan lökodistrofi, eğer T1 kortekse göre hafif hipo-, izo ya da hiperintens ise hipomiyelinizan lökodistrofi söz konusudur. Serebral korteks ya da diğer gri madde yapılarının primer tutulumunu gösteren hastalıklar, keza ak madde tutulumuna yol açan ve yanı sıra sistemik organları tutan herediter metabolik hastalıklar lökodistrofler içine alınmaz. Bu nedenle lökodistroflerden ayrı tutulan bu grup hastalıklar “genetik lökoensefalopatiler” terimi altında toplanmaktadır. Lökodistrofler, santral sinir sisteminin multipl skleroz ve ilişkili diğer edinsel miyelin hastalıklarını, enfeksiyöz ve post-enfeksiyöz, toksik ya da genetik olmayan vasküler hastalıklarını kapsamaz. Bu hastalıklara klinik yaklaşım nasıl olmalıdır? İyi alınmış bir anamnez, ak madde hastalığının kalıtsal veya edinsel olduğu hakkında bilgi verir. Anahtar semptomlar diye nitelendirdiğimiz ayırıcı tanının sınırlarını daraltan sistemik bulguların, dismorfizm, makrosefali, deri, göz, diş bulguları, organomegali, işitme ve görmenin değerlendirilmesi çok önemlidir (Tablo 1).

Çocukluk döneminde MR görüntülerinin değerlendirilmesi sırasında yaşa göre normal miyelin gelişiminin ve bunun radyolojik yansımalarının iyi bilinmesi gerekmektedir. Birbuçuk yaşındaki bir çocuğun serebral ak maddesinin T2 ağırlıklı kesitlerde sinyal artışı göstermesi anormaldir. Bu miyelinin yapımının geciktiğini, devamlı miyelin eksikliğini yani hipomiyelinizasyonu ya da demiyelinizasyonu gösterir. T1 ağırlıklı kesitlerde sinyal değişiklikleri miyelinin muhtevası ile ilişkilidir ve ilk bir yıl içinde normal görünüme ulaşır. Miyelin eksikliğinin derecesine göre T1 ağırlıklı kesitlerde sinyal gri maddeye göre düşük ya da izointens olur. Gecikmiş miyelin (Resim 1 a,b) ile hipomiyelinizasyonu ayırt etmek için en az altı ay ara ile çekilmiş iki MR görüntülemesinin mukayesesi gerekir. Eğer iki yaşından büyük bir çocukta halen hipomiyelinizasyon varsa, ileriki yaşlarda miyelinin yapımının beklenmesi ihtimal dışıdır. Hipomiyelinizasyona eşlik eden, bazal gangliyon ve serebellar atrofiye, korpus kallozumun inceliğine dikkat etmek gerekir. Radyolojik

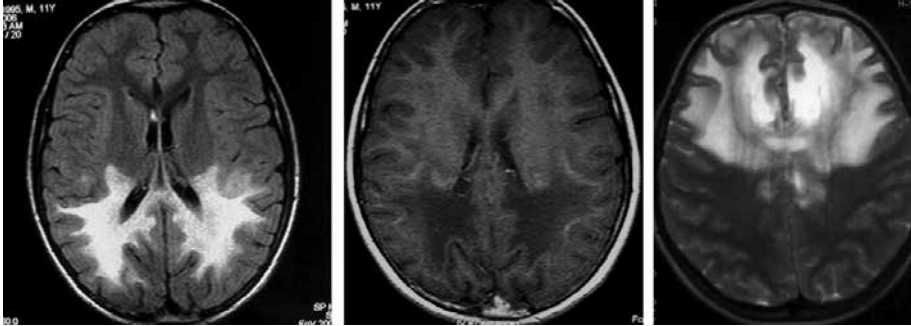
Tablo 1. Klinik ve MRG Algoritması



Resim 1. (a) Miyelin gecikmesi, Axial T2 bilateral sinyal artışı, ventrikül ile sinyal artışı olan alan arasında normal miyelin (b) Bir yıl sonra ak madde belirgin düzelmiş



Resim 2. Pelizeus-Merzbacher benzeri hastalık, 12 yaşındaki bir kız çocuğunun MR görüntülerinde miyelin eksikliğine bağlı T1 aksiyal kesitlerde sinyal azalması ve T2 aksiyal kesitlerde diffüz, simetrik sinyal artışı izlenmektedir. Serebellumda ılımlı atrofi vardır.

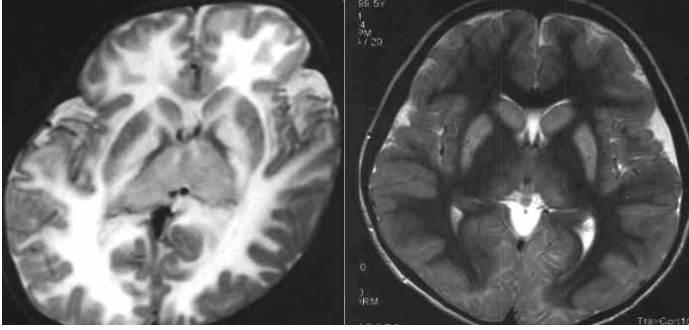


Resim 3. X-Adrenolökodistrofi, genellikle parieto-okspital yerleşimli olup, kontrast tutan bir lökodistrofidir, düşük bir oranda frontal başlangıç gösterebilir

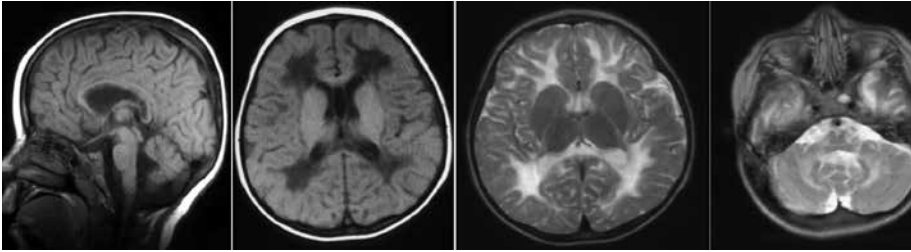
bulguların, klinik ile korele edilmesi sonucu, konjenital katarakt ile hipomiyelinizasyon ya da hipogonadotrofik hipogonadizm ve hipodontinin eşlik ettiği 4H sendromu gibi hastalıklar tanımlanmıştır.

Ayrırcı tanıya gidişte önemli rol oynayan diğer edinsel olmayan ak maddenin MR görüntüleme karakteristikleri Schiffmann ve van der Knaap'ın 2009 yılında Neurology dergisinde yayınladıkları yazılarından alıntılanan Tablo 6'da verilmiştir.

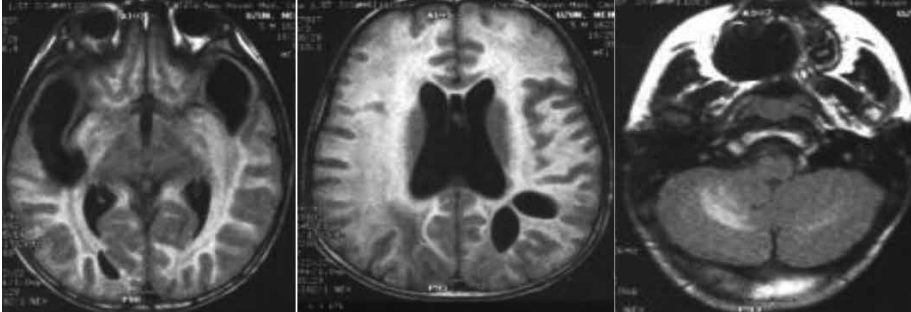
Lökodistrofiler üzerine en son gelişmelere "Molecular Genetics and Metabolism" dergisinin 2015 yılı,114. Sayısındaki GLIA konsorsiyumu adına yazılan literatürlerden ulaşabilirsiniz.



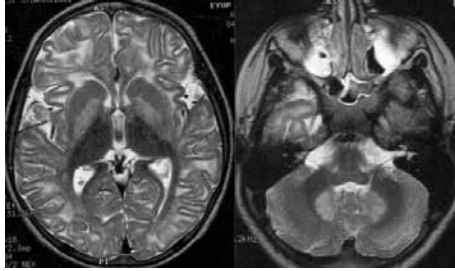
Resim 5. (a) Canavan hastalığı, subkortikal alanı tutarken, b) İlimli Canavan hastalığında bazal ganglion tutulumu ön plandadır, her ikisinde de MRS'te NAA piki görülür



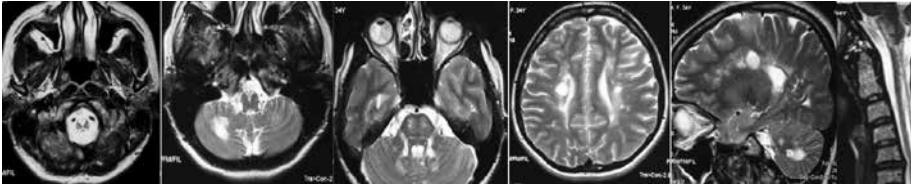
Resim 6. Yok olan ak madde hastalığının, kranial MR görüntülerinde, T1 ağırlıklı kesitlerde ak maddede difüz, simetrik sinyal azalışı görülmekte olup, T2, FLAIR ve proton ağırlıklı kesitlerde ak maddenin intensitesinin BOS gibi olduğu dikkati çeker.



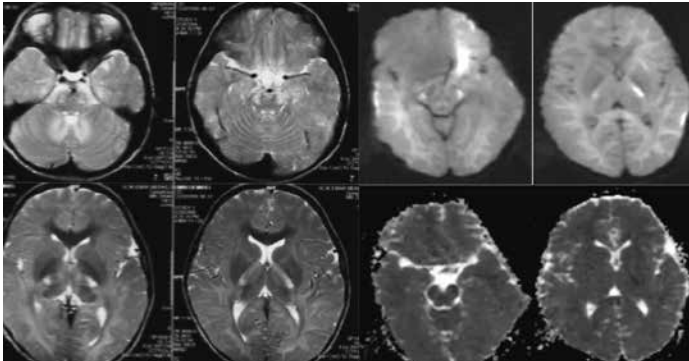
Resim 7. Megalensefalik subkortikal kistik lökoensefalopatinin, kranial MR görüntüleri, bilateral yaygın şiş supratentoriyel ak madde değişikliği ve fronto-temporal bölgelerde subkortikal kistler gösterir.



Resim 8. L-2 OH glutarik asidüri, ak maddenin periferden başlayan multifokal tutulumu, bazal ganglion ve serebellumda dentat nuklaeusların bilateral tutulumu çok tipiktir



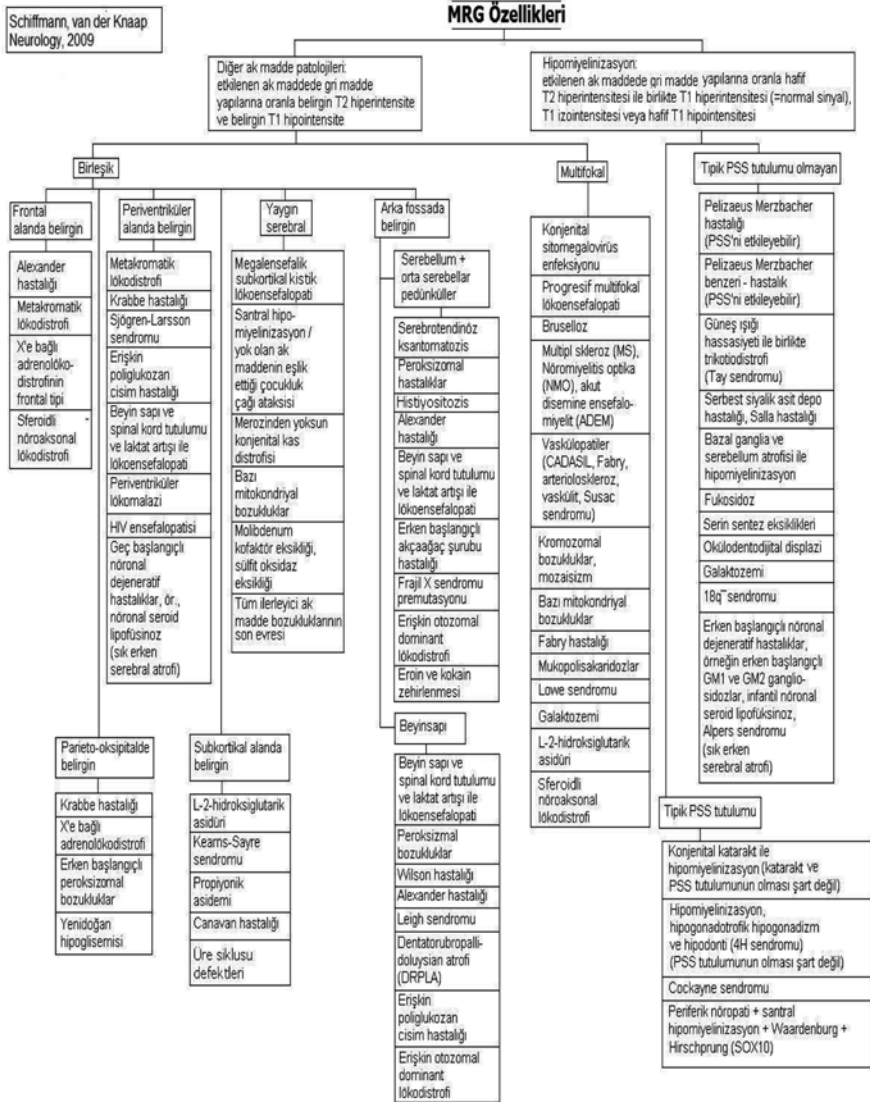
Resim 9. Beyin sapı ve spinal kord tutulumu ve artmış laktatlı lökoensefalopatinin, Serebral ak madde nonhomojen, piramidal traktüs, arka kordon,mediyal lemniskus, inferior ve superior serebellar bağlantılar, trigeminal sinirin intraparenkimal trajesi tutuktur



Resim 9. Klor iyon kanalı CIC-2-ilişkili hastalıkta, serebral ve kısmen serebellar hipomiyelinizasyon vardır, bilateral kapsula interna arka bacağı, mezensefalonda serebral pedinkül, ponsta piramidal traktus, santral tegmental traktus, orta serebellar pedinkül tutulur, DWI'da ADC karşılığı olan difüzyon kısıtlanması: miyelinin vakuolleşmesi (sitotoksik ödem ve miyelin ödemi) gösterir

Tablo 5. MRG Algoritması

Schiffmann, van der Knaap
Neurology, 2009



Tablo 6. Spesifik MRG tutulumları

| |
|--|
| 1. Kistik ak madde dejenerasyonu |
| Çocukluğun ataksisi ve santral hipomiyelinizasyon / yok olan ak madde hastalığı (vanishing white matter) (Resim 6) |
| Mitokondriyal defektler |
| Alexander hastalığı |
| İnkontinensiya pigmenti |
| 2. Anterior temporal kistler |
| Megalensefalik subkortikal kistik lökoensefalopati (Resim 7) |
| Megalensefalisiz kistik lökoensefalopati |
| Merosinden yoksun konjenital musküler distrofi |
| Aicardi-Goutières sendromu |
| 3. Megalensefalik lökoensefalopatiler |
| Alexander hastalığı |
| Megalensefalik subkortikal kistik lökoensefalopati |
| Canavan hastalığı (Resim 5) |
| İnfanfil lizozomal depo hastalıkları |
| L-2-hidroksiglutarik asiduri (Resim 8) |
| 4. Genişlemiş perivasküler alanlar veya küçük kistler |
| Mukopolisakkaridozlar |
| Kromozomal veya genetik mozaik bozuklukları |
| Lowe sendromu |
| 5. Ek gri madde lezyonları |
| Kortikal displazi |
| Zellweger sendromu |
| Diğer erken başlangıçlı peroksizomal bozukluklar |
| Konjenital musküler distrofiler |
| Konjenital sitomegalovirus infeksiyonu |
| Kortikal lezyonlar |

Tablo 6'nın devamı. Spesifik MRG tutulumları

Mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz ve strok benzeri ataklar (MELAS)

Alpers hastalığı (POLG1 mutasyonları)

Üre siklusu defektleri

Multipl skleroz (MS), akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)

 Bazal ganglion lezyonları

Mitokondriyal defektler

Wilson hastalığı

Alexander hastalığı

Sulfit oksidaz eksikliği / molibdenum kofaktör eksikliği

Canavan hastalığı

L-2-hidroksiglutarik asidüri

Diğer aminoasidopatiler ve organik asidüriler

GM1 and GM2 gangliosidozlar

Fukosidoz

Kalsifikasyonlu kistik lökoensefalopati (LCC)

Bazal ganglion ve serebellum atrofi hipomiyelinizasyon (HABC)

Dentatorubropallidoluysiyen atrofi (DRPLA)

6. Kontrast tutulumu

Alexander hastalığı

Mitokondriyal bozukluklar

Serebral X-geçişli adrenolökodistrofi (X-ALD) (Resim 3)

Kalsifikasyonlu kistik lökoensefalopati (LCC)

7. Kalsiyum depolanması

 Fenilketonüri

Aicardi-Goutières sendromu

Cockayne sendromu

Kalsifikasyonlu kistik lökoensefalopati

8. Mikrokanamalar

Tablo 6'nın devamı. Spesifik MRG tutulumları

Kollajen IV A1 defekti

Serebral otozomal dominan arteriopati, subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati (CADASIL)

9. Medulla spinal tutulumu

Alexander hastalığı

Beyin sapı ve medulla spinal tutulumu ile seyreden artmış laktatlı lökoensefalopati (LBSL) (Resim 9)

Mitokondriyal defektler

10. Zamansal gelişim

Stabil:Kromozomal bozukluklar, mozaik

Progresif:Hemen hemen tüm genetik lökoensefalopatiler

Kaynaklar

- Lyons, G., et al., Leukodystrophies clinical and genetic aspects. *Top Magn Reson Imaging*, 2006.17:219-242
- van der Knaap, M.S., Magnetic resonance in childhood white matter disorders. *Dev. Med. Child Neurol*, 2001. 43: 705-12
- van der Knaap, M.S., et al., Leukoencephalopathy with swelling and a discrepantly mild clinical course in eight children. *Ann Neurol*, 1995. 37: 324-334
- van der Knaap, M.S., et al., A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology*, 1997. 48: 845-855
- van der Knaap, M.S., et al., A new leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate. *Ann Neurol*, 2003. 53(2): 252-8
- Schiffmann, R. and van der Knaap M.S, The latest on leukodystrophies. *Curr Opin Neurol*, 2004. 17(2): 187-92
- Schiffmann, R and van der Knaap, M.S. Invited Article: An MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology*, 2009.72: 750-759.
- Yalcinkaya C., et al., Atypical MRI findings in Canavan disease: a patient with a mild course. *Neuropediatrics*, 2005. 36: 336-9
- Vanderver A., et al, on behalf of the GLIA consortium: Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies. *Mol.Genet.Metab*.2015. 114: 494-499
- Parikh S., et al., A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies. *Mol.Genet.Metab*.2015. 114:501-515

MİTOKONDİRİYAL HASTALIKLAR

Özgül Ekmekci

Mitokondriyal hastalıklar bozulmuş enerji üretimi ile karakterize olan hem klinik hem de genetik özellikleri heterojenlik gösteren hastalıklardır. Mitokondriyal DNA (mtDNA) veya nükleer DNA (nDNA) mutasyonları sonucunda solunum zincirinin ve oksidatif fosforilasyonun etkilenmesi adenozin trifosfat (ATP) üretiminde azalmaya neden olur. Mitokondriyal hastalıklar herhangi bir yaşta görülebilir ve birçok organı etkileyebilir. Santral sinir sistemi ve iskelet kası gibi enerji ihtiyacı fazla olan dokular daha fazla etkilenir. Klinik görünüm bazen sendromik (örneğin Kearns Sayre sendromu, MELAS) olabileceği gibi, non-sendromik de olabilir. Epidemiyolojik çalışmalar prevalansının 7634 canlı doğumda 1 ve yaşam boyu gelişme riskinin yaklaşık 1/5000 olduğunu bildirmektedir.

Patofizyoloji ve Mitokondriyal Genetik

ATP üretimi iç mitokondriyal membranda oksidatif fosforilasyon ile yapılmaktadır. Bu süreç mitokondri ve nükleus arasındaki işbirliği ile yönetilir. Dört majör enzim kompleksi (Kompleks I-IV), ATP sentetaz aktivitesi (Kompleks V) ve protein yapısındaki kofaktörler elektron transport zincirini oluşturur. Kompleks II dışındaki tüm kompleksler hem mitokondri hem de nükleer olarak kodlanır. Kompleks II yalnızca nükleer DNA'da kodlanır. Ayrıca elektron transport zincirindeki birçok subunit nükleer DNA'da kodlanır. Nükleer genom aynı zamanda mtDNA'nın stabilitesini de sağlar.

Her bir hücrede multipl sayıda mtDNA kopyası bulunur, bu durum mitokondriyal hastalıkların genotip-fenotip varyasyonlarına ve mutasyonların aktarımındaki kompleksliğe neden olur. Hücredeki tüm mtDNA kopyalarının aynı olması homoplazmi olarak isimlendirilir, mutasyon aynı hücredeki mtDNA'ların yalnızca belli bir kısmını etkilediğinde bu heteroplazmi olarak isimlendirilir. Heteroplazmi mutant mtDNA'ların belli bir eşik miktarda olduğunda hastalığın ortaya çıkmasını sağlar. Bu eşik değer bireyler arasında, doku tiplerine göre ve spesifik mtDNA mutasyonlarına göre değişkenlik gösterir. Ancak % 100 mutant mtDNA taşıyan bireylerde de bazen hastalık ortaya çıkmayabilir, bu durumda diğer genotipik ve çevresel faktörlerin etkisinin olabileceği öne sürülmektedir. Mutant mtDNA zamanla saf normal homoplazmiye veya saf mutant homoplazmiye kayış gösterebilir, doku dağılımı değişebilir (Mitotik segregasyon teorisi). mtDNA mutasyonları maternal geçiş ile aktarılır.

Çocukluk döneminde mitokondriyal hastalıkların % 70-75'i nDNA mutasyonlarına bağlıdır, Mendelian geçiş sıklıkla da otozomal resesif geçiş gözlenir. Ancak çocukluk döneminde de mtDNA mutasyonlarına bağlı hastalıklar ortaya çıkabilir. nDNA mutasyonları solunum zinciri komplekslerini kodlamayı etkileyen strüktürel mutasyonlar ya da mtDNA replikasyonu, tamiri ve mitokondri bütünlüğünü etkileyen non-strüktürel mutasyonlar şeklinde olabilir. Bu non-strüktürel gen mutasyonlarından mitokondriyal polimeraz gamma (POLG1) mutasyonu en sık görülen mutasyondur.

Klinik Görünüm

Mitokondriyal hastalıklarda enerji ihtiyacı fazla olan hücre ve organ sistemleri daha sıklıkla tutulur. Hastalık tek bir organ tutulumu ile görülebileceği gibi (örneğin tek başına sensörinöral işitme kaybı), multisistemik de olabilir ya da multisistemik tutulum zaman içinde gelişir. Klinik görünüm antenatal dönemde intrauterin gelişme geriliği, poli/hidroamniyos, doğumsal anomaliler, vertebra-ekstremitte anomalileri, artrogripozis, ventiküler septal defekt, hipertrofik kardiyomiyopati, yenidoğan döneminde keto/laktik asidotik koma, apne atakları, şiddetli hipotoni, nöbet, hepatomegali, hepatik yetmezlik, renal tubulopati, sideroblastik anemi, kardiyomiyopati, miyopati, bebeklerde gelişme geriliği, kronik diyare, rekürren miyoglobinüri, proksimal tubulopati, nefrotik sendrom, karaciğer yetmezliği, Leigh sendromu, daha büyük çocuklarda nöbet, psikomotor gerileme, distoni, ataksi, ensefalopati, strok benzeri ataklar, progressif miyopati, kronik eksternal oftalmoparezi/pitöz, kardiyomiyopati, multipl endokrinopati, retinopati, katarakt ve sensörinöral işitme kaybına dek değişebilir. Çocuklarda en sık görülen semptomlar ensefalopati, strok benzeri ataklar, nöbet, baş ağrısı, ataksi, psikomotor gerilemedir. Semptomlar ilerleyici olabileceği gibi rekürrensler, kısmi düzelmeler ve kötüleşmelerle gidebilir. Bazen enfeksiyon, açlık, cerrahi girişimler, ilaç kullanımı tetikleyici olabilir. Özellikle multisistemik tutulumun olduğu tüm hastalarda mitokondriyal hastalık ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Tablo 1'de mitokondriyal hastalığı düşündüren semptom ve bulgular gösterilmiştir.

Erişkinde miyopati daha sık görülürken, çocukluk döneminde santral sinir sistemi ve diğer organ tutulumu daha sık görülmektedir. Çocuklukta en sık mitokondriyal bozukluk Leigh Sendromudur. Tablo 2'de sık görülen mitokondriyal sendromların özellikleri gösterilmiştir.

Tanı

Mitokondriyal hastalıkların tanısında çoğu kez spesifik gen mutasyonlarının saptanması dışında yardımcı incelemeler spesifik ve sensitif değildir. Tanıda klinik görünüm ve ayrıntılı dışlayıcı ayırıcı tanı önemlidir.

Serum ve beyin omurilik sıvısında yüksek laktat düzeyi destekleyicidir ancak sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Organik asit profili de hastalık gruplarına göre değişkenlik gösterebilir, spesifik ve sensitif değildir ancak uygun klinik özelliklerle tanıya yardımcı olabilir (örneğin Barth sendromunda 3 metil glutakonik asit yüksekliği görülür, ancak tanı genetik olarak doğrulanmalıdır).

Tablo 1 Mitokondriyal Hastalığı Düşündürücü Semptom ve Bulgular

| Semptom | Uyarıcı Özellik |
|---|--|
| Strok benzeri atak | Nonvasküler dağılım |
| Bazal ganglion ve beyin sapı lezyonları | Bilateral simetrik (Leigh Sendromu için tipik) |
| Ensefalopati-hepatopati | Valproat kullanımı tetikleyebilir, karaciğer yetmezliği |
| Epilepsi | Epilepsia partialis continua, miyoklonus, status epileptikus |
| Kognitif kötüleşme | |
| Ataksi | |
| Okuler bulgular | |
| Sensorinöral işitme kaybı | Epilepsi veya diğer sistemik bulgularla birliktelik |
| Kardiak iletim bozukluğu | |
| Kardiomyopati | Optik atrofi, oftalmopleji, pitoz, retinopati |
| Glomerulopati | Erken yaşta başlangıç, diğer sistem tutulumları |
| Proksimal tubulopati; Fanconi sendromu | Wolf - Parkinson- White sendromu, bloklar |
| Pankreatik disfonksiyon | İskelet kası tutulumu eşlik etmesi |
| Tiroid disfonksiyonu | Steroide dirençli |
| Gastrointestinal dismotilite | Renal tubular asidoz; tubulointerstisyel nefrit |
| Hepatopati | Diabetes mellitus |
| | Hipotiroidi |
| | Kronik intestinal psödoobstrüksiyon |
| | Ensefalopati eşlik eder |

Görüntüleme özellikle ayırıcı tanı ve nöbet ya da akut ensefalopati ile başvuran olgular için önemlidir. MR bulguları hastanın yaşı, hastalığın evresi, süresi, şiddetine bağlı olarak heterojenlik gösterebilir. Ancak belli sendromlarda MR bulguları iyi tanımlanmıştır. Kortikal, subkortikal gri cevher, bazal gangliyonlar, beyin sapı ve daha az sıklıkta talamusta etkilenme görülmüştür. Beyaz cevher tutulumu özellikle Kearns Sayre ve MINGIE gibi bazı sendromlar için tipiktir. MELAS'ta özellikle pariyetal ve oksipital loblarda infarktı taklit eden ancak damar alanına uymayan reversibl olan bazen ileri de atrofi ile sonuçlanan sinyal değişiklikleri görülebilir. Leigh sendromu için bilateral simetrik bazal gangliyon ve beyin sapı tutulumu tipik olarak bildirilmektedir. MR spektroskopisi beyin metabolizmasının gösterilmesinde, progresyonun izleminde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır. N Asetil aspartat (NAA) pikinde azalma ve laktat artışı tipik bulgular olarak bildirilmiştir.

Tablo 2 Mitokondriyal Sendromlar

| | |
|--|--|
| Kronik progressif eksternal oftalmopleji (CPEO) | Pitoz ve oftalmoparezi Orofaringeal, fasyal ve proksimal miyopati bulunabilir Kas biyopsisinde RRF (ragged red lifler) |
| Kearns Sayre Sendromu | Pitoz ve oftalmoparezi Pigmenter retinopati 20 yaşından önce başlangıç en az bir tanesi (BOS proteininin 100mg/dL'den fazla olması, kardiyak iletim defekti, ataksi) Kas biyopsisinde RRF |
| Mitokondriyal ensefalomiyopati, laktik asidoz, strok benzeri ataklar (MELAS) | strok benzeri ataklar Ensefalopati (demans, nöbetler, veya her ikisi) Laktik asidoz / biyopside RRF'ler veya her ikisi |
| Miyoklonik epilepsi 'ragged red' lifler (MERRF) | Miyoklonus Epilepsi Ataksi RRF'ler ile miyopati |
| Nöropati, ataksi ve retinitis pigmentoza sendromu (NARP) | Periferik nöropati Ataksi Retinitis pigmentoza |
| Leber'in herediter optik nöropatisi (LHON) | Subakut ağrısız optik nöropati Maternal geçiş Peripapiller telenjiektaziler |
| Leigh Sendromu | Bebeklik veya çocukluk döneminde başlangıç Psikomotor gelişmede gerilik veya kötüleşme Derin gri madde yapılarını etkileyen akut/ subakut ensefalopati Ataksi, distoni, hipotoni, nistagmus, disfaji, optik atrofi, santral solunum disfonksiyonu Ataklar arasında parsiyel düzelmeler olabilir MR'da bilateral bazal ganglion ve beyin sapı lezyonları Kanda ve/veya BOS'ta artmış laktat, piruvat düzeyleri Mitokondriyal disfonksiyonun gösterilmesi (solunum zincir aktivitesinde veya mtDNA mutasyonu) |
| Alpers-Huttenlocher Sendromu/ Hepatoensefalopati | Bebeklikte başlangıç Ensefalopati, agresif nöbetler, spastisite, hepatik disfonksiyon |

Doku biyopsisi (kas, karaciğer gibi) ile solunum zincirinde etkilenen enzim aktivitesinin ölçülmesi yol göstericidir. Ancak uygun dokunun seçilmesi önemlidir. Miyopati bir hastada kas dokusu uygunken, hepatoserebral etkilenmeli bir hastada karaciğer dokusu daha uygundur.

Kas biyopsisinde histopatolojik incelemede nikotinamid adenin dinukleotid tetrazolium reduktaz (NADH-TR) boyamasında subsarkolemmal mitokondriyal birikimi, süksinat dehidrogenaz (SDH) aktivitesi ve 'ragged red' lifler (RRF) mitokondriyal hastalık için tipik bulgulardır. Sitokrom C oksidaz boyaması ile COX (-) liflerin varlığı gösterilebilir. 'Ragged red' lifler, Gomori trikrom boyamasında görülen subsarkolemmal ve intermyofibriler mitokondri birikimleridir, mitokondriyal kompanzatuvar proliferasyonuna bağlı oluşurlar. MELAS, MERRF ve Kearns Sayre'de daha fazla olmak üzere, kronik progressif eksternal oftalmoplejide (CPEO) de görülür. Ancak RRF'lerin görülmemesi mitokondriyal hastalık tanısını dışlamamalıdır. Sitokrom C oksidaz (COX) boyaması sitokrom oksidaz enzim aktivitesini (solunum zinciri Kompleks IV aktivitesini) göstermede önemlidir. Bu enzim hem nükleer hem de mitokondriyal DNA'da kodlanır. COX (-) liflerin varlığı mitokondriyal hastalığın tanısı için önemlidir. COX (-) RRF'ler anormal Kompleks IV fonksiyonuna karşın artmış mitokondriyal proliferasyonu gösterir, genellikle mtDNA delesyonları veya transfer RNA mutasyonlarında görülür. Nükleer DNA defekti olan olgularda COX(-) lifler görülürken, RRF'ler bulunmaz. Mitokondriyal proliferasyonu gösteren bir diğer boyama da SDH boyamasıdır. Bu enzim yalnızca nükleer DNA'da kodlanır, mitokondriyal hastalıklarda aktivite artışı görülür. MELAS'ta perivasküler düz kaslarda ve endotelial hücrelerde artmış mitokondriyal proliferasyona bağlı SDH reaktif kan damarları gözlenmesi özel bir bulgudur. Ancak çocuklarda bu kas biyopsisi bulgularının zaman içinde gelişebileceği unutulmamalıdır.

Genetik incelemeler mtDNA mutasyonuna bağlı olgularda heteroplazmi nedeniyle zor olabilir, dokuda mutasyon bakılması gerekebilir.

Tedavi

Tedavide akut dönemde ensefalopati ve nöbet ile başvuran olguda yoğun bakım koşullarında, nöbetlerin durdurulmasına yönelik antiepileptik tedavi, sedasyonun sağlanması, laktik asidoz saptanan olgularda sıvı replasmanı ve bikarbonat uygulaması önerilir. Tetikleyici enfeksiyon gibi faktörler mutlaka tedavi edilmelidir. Strok benzeri ataklarda intravenöz L-Arjinin uygulamalarının yararlı olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir.

Kronik dönemde tedavi semptomlara yöneliktir. Epilepsi tedavisinde Valproat kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Karbamazepin ve levetirasetam birinci seçenek olarak önerilmektedir. Distoni, spastisiteye yönelik semptomatik tedavi ve rehabilitasyon uygulanmalıdır. İşitme kaybı olan çocuklarda cihaz kullanımı, kohlear implant uygulamaları önerilebilir. Bazı sendromlarda kardiyak, endokrin tutulum gibi diğer sistem etkilenmeleri zaman içinde gelişebilir, olgular bu açıdan izlenmelidir.

Toksik metabolitleri uzaklaştırmak, ATP üretimini arttırmak amaçlı vitamin (Riboflavin, vitamin E gibi), Coenzim Q 10, ubiquinon verilmesi gibi destek tedavi denemeleri vardır.

Anestezi

Genel anestezinin bazı olgularda metabolik dekompanzasyon ile kötüleşmeye neden olduğu bildirilmiştir. Miyopatili olgularda nöromusküler bloke edici ajanlara duyarlılık, kardiyomiyopatili olgularda aritmi riski açısından dikkatli olunmalıdır.

Genetik Danışmanlık

mtDNA mutasyonuna bağlı durumlarda genetik danışmanlık karmaşıktır. mtDNA'daki delesyonlar genellikle de novo olarak ortaya çıkar. Maternal geçiş ve heteroplazmi nedeniyle kan örneklerinde mutasyonun gösterilmesi mümkün olmayabilir. Prenatal tanı, koryon villüs biyopsisi heteroplazmik mtDNA mutasyonlarında uygun değildir.

Kaynaklar

- Ekmekci O, Karasoy H, Yüceyar N. Mitokondriyal Bozukluğu Olan Hastalarda Klinik ve Histopatolojik İnceleme. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)* 2012;29 (4):810-818
- Goldstein AC, Bhatia P, Vento JM. Mitochondrial disease in childhood: nDNA encoded. *Neurotherapeutics* 2013;10:212-226.
- Kisler JE, Whittaker RG, McFarland R. Mitochondrial diseases in childhood: a clinical approach to investigation and management. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52:422-433.
- Saneto RP, Sedensky MM. Mitochondrial disease in childhood: mtDNA encoded. *Neurotherapeutics* 2013;10:199-211.
- Sofou K, Steneryd K, Wiklund LM, Tulinius M, Darin N. MRI of the brain in childhood-onset mitochondrial disorders with central nervous system involvement. *Mitochondrion* 2013;13: 364-371.

TUBEROSKLEROZ

Zuhal Yapıcı

Nörokütane sendromlar (NKS) hem cilt hem de sinir sisteminin konjenital patolojilerinin sıklıkla bir arada görüldüğü tablolardır. Ektodermin genetik ve gelişimsel anomalilerini içeren bu tablolarda nörolojik, dermatolojik, oftalmolojik ya da birden fazla sistemle ilişkili belirtiler çeşitli yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Bu sendromlar arasında Tuberoskleroz (TS), Nörofibromatoz (NFM), Sturge-Weber-Dimitri sendromu (SWS), Ito'nun Hipomelanozu, İnkontinentiya Pigmenti gibi pek çok tablo bulunmaktadır. Günümüzde çok sayıda NKS tanımlanmış olsa da TS, NFM ve SWS hem göreceli olarak daha sık rastlanır hem de ciddi epileptik nöbetlere neden olduklarından nörolojide önemlidir.

TS başlıca MSS ve cilt belirtileri ile kendini gösteren, yanısıra başka organ sistemlerinde de hamartom ve displazilere yol açan otozomal dominant geçişli multisistemik bir hastalıktır. Prevalansı 1/30.000-50.000 dir. İnsidansı 1/ 5800-10000 olarak tahmin edilmektedir. Klinik spektrum sadece hafif cilt lezyonlarından ciddi kognitif problemler, dirençli nöbetler ve renal yetmezliğe kadar değişken olup bunlardan biri ya da birkaçı birarada aynı kişide olabilir.

Tanı

Teşhis en erken intrauterin dönemde konabilir. Merkezi sinir sisteminde (MSS) periventriküler kalsifikasyonlar da prenatal dönemde saptanabilir. Hastalık ilk bir yaş ile erişkin yaşlara kadar geniş bir yaş spektrumunda teşhis edilebilmekle birlikte genellikle ilk 5 yaşta tanı konulmaktadır.

TS'de organ tutulumu

Organ Lezyon

Deri Depigmente maküller ('shleaf spots', hipomelanotik makül), 'shagreen lekesi', adenoma sebaceum, periungual fibroma (tırnak fibromu)

Kalp Rabdomiyomalar, kardiyak ileti anomalileri, ileti blokları

Retina Hamartomlar

Böbrek Anjiomiyolipomalar, kistler

Göz Retinal hamartomlar ve depigmente lekeler

MSS Kortikal tuber/hamartom, periventriküler subependimal nodüller (sıklıkla kalsifiye), subependimal dev hücreli astrositoma, lineer displaziler (radial migrasyon çizgileri)

TS tanı kriterleri

Majör

Minör

Fasiyal anjiyofibromalar, alın plakları

Mine tabakasında lezyon

Nontravmatik periungual fibromalar

Rektal polipler

Hipomelanotik makül (3'ten fazla)

Kemik kistleri

'Shagreen patches' Serebral migrasyon çizgileri (lineer displaziler)

Multipl retinal hamartomlar

Gingival fibromalar

Kortikal tuberler/hamartomlar

Renal olmayan hamartomlar

Subependimal nodüller

Retinal akromik lezyon

Subependimal dev hücreli astrositoma

Farklı deri lezyonları

Lenfanjiyoleiyomiyoma

Multipl renal kist

Kardiyak rabdomiyoma

Renal anjiyomiyolipoma

Kesin tanı için 2 major veya 1 major ve 2 minör kriter gereklidir. Muhtemel/olası (probable) tanı için 1 majör ve 1 minör kriter; mümkün/olabilir (possible) tanı için ise 1 majör veya 2' den fazla minör özellik aranır.

Tüm olguların % 50-75'i sporadiktir. TS için iki gen gösterilmiştir ve hastaların % 90'ı bu iki genden birini taşır. 'Tuberous sclerosis complex' TSC1 geni 9q34'te ve TSC2 geni 16p13.3'te haritalanmıştır. TSC1 geni hamartin adlı proteini kodlarken TSC2 geni tuberini kodlamaktadır. TS genlerinin tümör baskılayıcı gen olarak çalıştığı düşünülmektedir. Karşılaştırma yapıldığında TSC1'de nöbet frekansı, subependimal nodül ve kortikal tuber sayısı, böbrek tutulumu ve fasiyal anjiyofibroma sayısı daha azdır. Aynı aile içinde farklı bireylerde farklı klinik özellikler saptanabilir.

Cilt, böbrek ve diğer organların tutulumları

Bir veya iki hipomelanotik makül TS olmadan da insanlarda siktir, ama üç yada daha fazla hipomelanotik makül en sık ve en kolay TS'de görülür. Fasiyal anjiyofibromalar % 74 oranında saptanmış, ancak ilk bir yaşından önce hiç bir çocukta görülmemiştir. "Shagreen patch" rastlanma sıklığı ise % 48 olarak belirlenmiştir.

Renal neoplazmlar/multipl anjiomyolipoma ve renal kistler TS hastalarının rutin abdominal USG incelemelerinde görülmektedir. Anjiomyolipomaların yaşla görülme oranı artar ve 14- 18 yaş arasında %92 oranında rastlanmaktadır. Renal anjiomyolipomalar özellikle erişkinlerde TS'de morbidite ve mortalitenin majör nedenlerindedir. TSC2 mutasyonlu kişilerde malignite geliştirme riskinin fazla olduğu düşünülmektedir.

Retinal hamartomlar iki yaşın altında % 8'dir ve sıklıkla önemli bir komplikasyon oluşturmazlar. Ekokardiyografi ile kardiyak tümör oranı iki yaş altında % 83 olup yaşla sıklık azalır. Ancak kardiyak tümörler çok az klinik öneme sahiptir. Karaciğer (KC) anjiomyolipomaları yine yaşla artan oranda ve % 5-40 arasında saptanmış ancak hiç birinde hepatik disfonksiyon bulgusu belirlenmemiştir. Lenfanjiyoleiyomyomatosis progresif akciğer hastalığıdır ve TS'li hastaların sadece yaklaşık %1'inde gelişir.

Cilt ve sistemik bulguların tanıda pratik önemi

TS için dikkatli bir cilt muayenesi tanı için hala en kolay yöntemdir. Birçok kütanöz lezyon arasından sadece fasiyal anjiyofibromalar ve periungual fibromalar patognomoniktir. Ama ne yazık ki fasiyal anjiyofibromaların çoğunluğu 2-5 yaş arası görülmeye başlarken tırnak fibromaları da ancak ergenlik yaşlarında kendini göstermektedir. Yeni doğanlarda cilt ve viseral lezyonların çoğunluğu gelişmemiş olduğu için TS tanısı güç olabilir. Fakat 4-6 aylar arası başlayan infantil spazmlar ve hipomelanotik maküllerin görülmesi TS tanısını şiddetle düşündürür ve bu aşamada tanı son derece kolaylaşır. Daha büyük çocuklarda kütanöz ve viseral bulguların çoğu görüldüğü için tanı koymak zor olmaz. Renal anjiyofibromalar kaybolmazlar, aksine büyüme gösterirler.

Nörolojik özellikler

TS'de MSS tutulumu değişik serilerde % 90'a kadar ulaşmaktadır. Epileptik nöbetler, mental yıkım ve davranış problemleri en sık rastlanılan nörolojik klinik özelliklerdir. Hastalık ne kadar erken ortaya çıkarsa tablonun da daha ağır olma eğilimi vardır. Her iki cins eşit derecede etkilenir. Epilepsi % 60-80 ve mental gerilik % 50-60 gibi oranlarda karşımıza çıkmaktadır. Nöbetler genellikle 15 yaşından önce başlar, yaşamın ilk iki yılı değerlendirildiğinde bir yaşından önce % 63, iki yaşından önce % 70 oranında nöbetler başlamıştır. Nöbetlerin erken başlaması ve ilaca dirençli olmasının kognitif olarak kötü prognoz ile yakın ilişkisi vardır.

Yaşamın ilk yıllarında en sık görülen epilepsi türü infantil spazmlardır. Bazen parsiyel nöbetler daha sık olabilir. Ancak bunlar tipik hipsaritmi ile birlikte olan klasik infantil spazmlardan klinik ve elektroensefalografik olarak biraz farklı olabilir. Epilepsi oranının yüksek olduğu TS'li hastalarda infantil spazmların dışında basit ve kompleks parsiyel nöbetler, jeneralize tonik-klonik, tonik, atonik, miyoklonik ve atipik absans nöbetleri tek ya da değişik kombinasyonlar halinde görülebilir.

TS'nin EEG bulguları arasında sıklıkla düzensiz yavaş dalgalara karışan fokal veya mültifokal diken dalga deşarjları izlenir. Bazı çocuklarda tipik hipsaritmi, kimilerinde

modifiye hipsarritmi infantil spazm kliniğine eşlik eder. Yaşamın sonraki dönemlerinde EEG, Lennox-Gastaut sendromuna benzer bulgular gösterebilir. Farklı derecelerde kognitif etkilenme, otizm, davranış problemleri ve nöropsikiyatrik bozukluklar görülür. Bu durum dirençli epilepsisi olanlarda daha sıktır.

Görüntüleme özellikleri

TS'de yenidoğan döneminde bile BT'de kalsifiye periventriküler nodülleri saptamak mümkündür. Beyinde en karakteristik MRG bulguları kortikal tuberler, subependimal nodüller ve dev hücreli tümörlerdir. Kortikal tuberler % 95-100 oranında saptanır ve % 95'i ikiden fazladır.

Kortikal tuberler erişkinlerde T1'de izointens olurken T2, PD ve FLAIR'de hiperintens olmak üzere hem kortekste hem de subkortikal ak maddede saptanabilir. Subependimal nodüller ise iki yaş altında % 97 oranında saptanabilmektedir. Çoğunlukla lateral ventrikül duvarında ve kalsifiedir. Tek ya da çok sayıda olabilirler. Dev hücreli astrositomalar (subependimal giant cell astrositoma-SEGA) % 5-10 arasında görülür. Çapı 12 mm. üzerinde, lokalizasyonu foramen Monro komşuluğunda ise ve kontrast tutma özelliği de varsa karakter değiştirme riskine girdiğinden mutlaka klinik ve radyolojik takibi gerekir.

Tedavi

Nöbetler çoğunlukla AEİ'lara dirençlidir. Vigabatrin (VGB), TS'de infantil spazm ve parsiyel nöbeti olan hastalarda ilk tercih edilen etkili bir ilaçtır. ACTH, diğer infantil spazmlarda olduğu gibi VGB etkili değilse burada da mutlaka denenmelidir. VGB dışındaki diğer ilaçların birinin diğerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır ve bu nedenle kolay erişilebilen, tolerabilitesi ve fiyatı uygun olan ilaçlar nöbet tipine göre tercih edilebilir. Ketojenik diyet 80 yıldır bilinen ve uygulanan bir tedavi şeklidir. İlaça dirençli epilepsisi olan kişilerde efektif olduğu birçok prospektif ve retrospektif çalışmada belirlenmiştir. TS'de ketojenik diyet ile yapılmış ayrı bir çalışma yoktur. Ancak tedavi seçeneği olarak kullanılmasında bir kontrendikasyon da bulunmamaktadır. Son yıllarda hem tümoral büyümelerde hem de epilepsi tedavisinde heyecan veren bir medikal tedavi de everolimusdur. Yapılan kontrollü çalışmalarda hem dev hücreli astrositomalara, hem anjiyomiyolipomalara hem de dirençli epilepsilere iyi geldiği gösterilmektedir.

Epilepsi cerrahisi ilaca dirençli olgularda düşünülmesi gereken diğer bir tedavi yöntemidir. İyi lateralize ve/veya lokalize edilemeyen nöbetler için seçilmiş hastalarda subdural ve derinlik elektrotları konarak invazif video EEG monitorizasyonu çok yararlıdır. Böylece nöbetlerin başlangıç yerleri belirlenir. Tek bir tuberin nöbetten sorumlu olduğunu gösteriyorsa ve kraniyal MRG, EEG ve diğer fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden elde edilen sonuçlar birbiri ile uyumlu ise ameliyat kararı alınmaktadır. Kortikal tuberlerin rezeksiyonu dışında korpus kallozotomi ve vagal sinir stimülasyonu diğer tedavi seçenekleri olabilir. TS'de diğer bir cerrahi endikasyon da SEGA büyümesi ile hidrosefali kliniği gelişmesidir. Beyin lezyonlarından sadece SEGA çok genişler ve progresif nörolojik disfonksiyona neden olur. TS için patognomonik olan

bu lezyonlar karakteristik olarak foramen Monro'ya yakın yerleştiği için bir veya her iki lateral ventrikül obstrüksiyonuna bağlı sıklıkla intrakraniyal basınç artışına neden olur. SEGA, TS'ye bağlı ölümlerin % 25'ini oluşturur. Bu tümörler histolojik olarak selim olmasına rağmen, lokal olarak invaziftirler. Eğer total olarak çıkarılırsa tekrarlama riski düşüktür.

Prognoz

Kortikal tuber sayısını serebral tutulumun bir biyomarkeri olarak değerlendirenler vardır. Bir TS hastasının çok sayıda kortikal tuberi varsa MRG'sinde daha az tuberi olanlara göre orta/ciddi mental gerilik 6 kat daha fazla ve dirençli nöbet ise 18 kat daha fazla saptanmıştır. Bir hasta için tek başına MRG'de tutulum olması prognozu belirlemek için yeterli değildir. TS olup dirençli nöbetleri de olan hastalarda değişken derecelerde mental retardasyon mutlaka vardır. TS'de genel olarak mortalite ve morbiditeyi arttıran başlıca faktörler ise obstrüktif hidrosefali, status epileptikus, renal (renal kanama, renal yetmezlik, karsinoma), pulmoner ve erken kardiyak etkilenmeye bağlı olaylardır.

Kaynaklar

- Barkovich AJ. The phakomatoses. Barkovich AJ editör. Pediatric Neuroimaging Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2005; 4. Baskı, s. 440-505.
- Carbonara C, Longa L, Grosso E. 9q34 loss of heterozygosity in a tuberous sclerosis astrocytoma suggests a growth suppressor-like activity also for the TSC1 gene. Hum Mol Genet. 1994; 3: 1829-1832.
- Curatolo P, Cusmai R. Magnetic resonance imaging in Bourneville's disease: relation to the EEG. Neurophysiol Clin. 1988; 18: 459-467.
- Curatolo P, Cusmai R, Cortesi F. Neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis. Ann NY Acad Sci. 1991; 615: 8-16.
- Curatolo P, Brinchi V. Antenatal diagnosis of tuberous sclerosis. Lancet. 1993; 341: 176-177.
- Cusmai R, Moavero R, Bombardieri R, Vigeveno F, Curatolo P. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. Epilepsy Behav. 2011; 4: 735-739.
- Curran MP. Everolimus: in patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. Paediatr Drugs. 2012; 14: 51-60.
- Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2 compared with TSC1 disease in multiple organs. Am J Hum Genet. 2001; 68: 64-80.
- Ganji S, Hellman CD. Tuberous sclerosis: long term follow-up and longitudinal electroencephalographic study. Clin Electroencephalogr. 1985; 16: 219-224.
- Goodman M, Lamm SH, Engel A. Cortical tuber count: a biomarker indicating neurologic severity of tuberous sclerosis complex. J Child Neurol. 1997; 112: 85-90.
- Guerreiro MM, Andermann F, Andermann E. Surgical treatment of epilepsy in tuberous sclerosis: strategies and results in 18 patients. Neurology. 1998; 51: 1263-1269.

- Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol.* 1999; 14: 71-74.
- Józwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of Diagnostic Criteria of Tuberous Sclerosis Complex in Pediatric Patients. *J Child Neurol.* 2000; 15: 652-659.
- Karenfort M, Kruse B, Freitag H, ve ark. Epilepsy surgery outcome in children with focal epilepsy due to tuberous sclerosis complex. *Neuropediatrics.* 2002; 33: 255-261.
- Krueger DA. Clinical Impact of mTOR Inhibitors on the Management of Subependymal Giant Cell Astrocytomas in Tuberous Sclerosis Complex. *Int J Clin Rev.* 2011; 8: 10.
- Miller SP, Tasch T, Sylvain M, Farmer JP, O’Gorman AM, Shevell MI. Tuberous Sclerosis Complex and Neonatal Seizures. *J Child Neurol.* 1998; 13: 619-623.
- Osborne JP, Fryer A, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci.* 1991; 615: 125-127.
- Povey S, Burley MW, Attwood J. Two loci for tuberous sclerosis: one on 9q34 and one on 16p13. *Ann Hum Genet.* 1994; 58: 107-127.
- Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain.* 1995; 118: 629-660.
- Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol.* 1998; 13: 624-628.
- Roach ES, Smith M, Huttenlocher P, Bhat M, Alcorn D, Hawley L. Diagnostic criteria, tuberous sclerosis complex: report of the Diagnostic Criteria Committee of the National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol.* 1992;7; 221-224.
- Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 2004; 19: 643-649.
- Sparagana S, Roach ES. Tuberous Sclerosis Complex. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 115-119.
- Torres O, Roach E, Delgado M et al. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis. *J Child Neurol.* 1998; 13: 173–177.
- van Eeghen AM, Black ME, Pulsifer MB, Kwiatkowski DJ, Thiele EA. Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20 (5): 510-515.
- van Slenchtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, ve ark. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science.* 1997; 277: 805-808.
- Weiner DM, Ewalt DH, Roach ES et al. The Tuberous Sclerosis Complex: A Comprehensive Review. *J Am Coll Surg.* 1998; 187: 548-560.
- Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition as a potential antiepileptogenic therapy: From tuberous sclerosis to common acquired epilepsies, *Epilepsia.* 2010; 51: 27-36.
- Yapici Z, Dortcan N, Baykan BB, et al. Neurological aspects of tuberous sclerosis in relation to MRI/ MR spectroscopy findings in children with epilepsy. *Neurol Res.* 2007; 29: 449-454.
- Yapici Z, Dinçer A, Eraksoy M. Proton spectroscopic findings in children with epilepsy owing to tuberous sclerosis. *J Child Neurol.* 2005; 20: 517-522.

NÖROFİBROMATOZİS

Zeliha Matur

Nörokutanöz sendromlardan (diğer adıyla konjenital nöroektodermal diplaziler) en sık görüleni olan nörofibromatozis (NF), hiç de seyrek olmayarak ortaya çıkan, otozomal dominant kalıtımla geçen konjenital bir bozukluktur. Genetik, patolojik ve klinik olarak farklı özellikler taşıyan iki tipi vardır: NF1 (von Recklinghausen hastalığı) ve NF2 (santral nörofibromatozis, bilateral akustik nörofibromatozis).

Nörofibromatozis Tip 1

NF1, café au lait lekeleri ve çiller, Lish nodülleri, nörofibromlar, optik gliom, iskelet deformiteleri başta olmak üzere çok sayıda sistemik bulguyla seyreden genetik bir hastalıktır. Ortalama 2500-4000 canlı doğumda 1 görülür. Çok hafif belirtilere sahip bazı olgular tanınmadığından gerçek sıklığının daha fazla olduğu düşünülmektedir. İlk olarak 1881'de von Recklinghausen tarafından "nörofibroma"lar tanımlanmıştır. 1988'de "The National Institutes of Health Consensus Development Conference" toplantısında klinik tanı kriterleri belirlenmiş (Tablo 1.1), 1990'da NF1 geni klonlanmıştır.

Hastalık 17. kromozomun uzun kolunda (17q11.2) yer alan ve nörofibromin proteinini kodlayan NF1 geninde mutasyon sonucu gelişir. Nörofibromin, GTPaz aktive edici bir proteindir ve ras-aracılı⁽¹⁾ hücre proliferasyonunu inhibe eder. Genin farklı bölgelerinde 250'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. En ağır tablo bu genin tam delesyonu (%4-5 oranında görülür) sonucu oluşur. Penetransı yüksektir. Klinik tablo aynı ailedeki hasta bireylerde bile çok değişkendir. De novo mutasyon olguların % 50'sinde görülür. Bir veya iki adet café au lait lekesinin normal popülasyonda da % 10 oranında görüldüğü unutulmamalıdır. Üç-beş arası café au lait lekesi olan çocuklar ise NF1 genindeki somatik mutasyon sonucu ortaya çıkan mozaik NF açısından takip edilmelidir. Vücudun bir segmentini etkileyen ve embriyolojik gelişim sırasında ortaya çıkan bu tabloda NF1 komplikasyonları çok nadirdir ve genellikle hastaların çocuklarına aktarılmaz.

Klinik belirtilerin bir kısmı doğumdan itibaren ortaya çıkabilir; diğerleri ise erken çocukluk döneminde ya da daha geç olarak gelişir. İlk olarak cilt lezyonları dikkati

⁽¹⁾ras hücrede sinyal geçişini sağlayan "küçük GTPaz proteinleri"nin alt grubunda yer alan bir protein ailesi olup hücre büyümesi, çoğalması ve hayatiyetini sürdürmesinde görev alır.

Tablo 1.1. Nörofibromatozis Tip 1 tanı kriterleri 1988'de bu alandaki uzmanların ortak görüşleri ile belirlenmiştir.***Nörofibromatozis Tip 1 Tanı Kriterleri**

Aşağıdakilerden herhangi ikisi veya daha fazlası

≥6 sayıda café au lait lekeleri (puberte öncesi 0,5 cm, puberte sonrası 1,5 cm'den büyük)

≥2 sayıda kutanöz/subkutanöz nörofibromlar veya 1 adet pleksiform nörofibrom

Aksiller (koltukaltı) veya inguinal (kasık) çiller

Optik sinir gliomları (optik gliom)

≥2 sayıda Lisch nodülü (iris hamartomları; yarık lamba muayenesiyle görülür)

Kemik displazileri (sfenoid kanat displazisi, uzun kemiklerde eğilme ± psödoartroz)

NF1'li birinci derecede akraba varlığı

*National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement:

Neurofibromatosis Arch Neurol Chicago. 1988;45:575–578.

çeker. NF1'li hastalardaki başlıca klinik gösterilerin sıklığı ve başlangıç yaşı Tablo 1.2'de özetlenmiştir. Genellikle, ilk 10 yaş içinde klinik tanı kriterlerini dolduracak belirtiler çıkmamışsa, NF1 gelişme ihtimali çok düşüktür.

NF1'de Görülen Klinik Belirti ve Bulgular**Deri belirtileri**

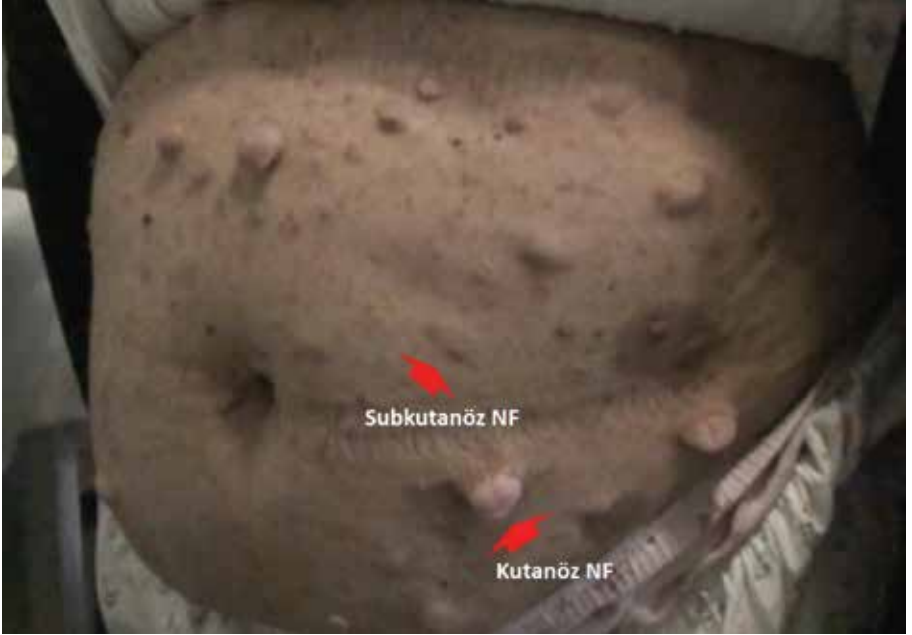
Café au lait lekeleri ve çiller (Resim 1), en sık görülen cilt bulguları olup farklı şekil ve büyüklükte, açıktan koyu kahverengiye kadar değişen renkte olabilir. Tipik olarak doğumda mevcuttur, hayatın ilk birkaç yılında şekil ve sayı olarak artış gösterirler. Hipopigmente maküller, düzensiz kenarlı açık renkli lekeler olup café au lait lekeleri ile birlikte ve benzer dağılımda görülebilir. Çocukluğun ileri dönemlerinde deri kıvrım yeri çilleri 1-3 mm arasında değişen çaplarda genellikle aksilla ve inguinal bölgelerde gözlenir. Nevüs anemikus ve selim kiraz angiomlar (Campbell de Morgan lekeleri), yaştan bağımsız olarak, toplum geneline göre daha sık görülür.

Juvenil ksantoganülomlar, genç çocukların % 1'inde baş ve gövdede geçici olarak kümeler halinde ortaya çıkan selim portakal rengi papüllerdir. Bu papülleri olan NF1'li hastalarda kronik miyeloid lösemi sıklığının arttığı iddia edilmiş ancak bu gösterilememiştir.

Nörofibromlar (Resim 2), periferik sinir kılıflarından gelişen selim tümörlerdir. Bu tümörler ağırlıklı olarak schwann hücreleri ve fibroblastlardan oluşur. Fokal kutanöz veya subkutanöz, diffüz ya da nodüler pleksiform lezyonlardır. Kutanoöz veya subkutanöz nörofibromların sayıları kişiler ve aileler arasında değişkenlik gösterir. Doğumda



Resim 1. Nörofibromatozis Tip 1'li bir genç hastada Café au lait lekeleri (Uz. Dr. Semih Ayta'nın arşivinden, izinle)



Resim 2. Nörofibromatozis Tip 1'li bir kadın hastada kutanöz ve subkutanöz nörofibromlar. NF: Nörofibrom.

Tablo 1.2. Nörofibromatozis Tip 1'in başlıca klinik belirti ve bulgularının sıklığı ve başlangıç yaşı.*

| Klinik belirti ve bulgular | Sıklık (%) | Başlangıç yaşı |
|---|--|---|
| Café au lait lekeleri | >99 | Doğum - 12 yaş |
| Deri kıvrım yerlerinde çiller | 85 | 3 yaş - ergenlik |
| Lisch nodülleri | 90-95 | >3 yaş |
| Kutanöz nörofibromlar | >99 | >7 yaş (genellikle ergenliğin geç dönemi) |
| Pleksiform nörofibromlar | 30 (gözle görülür) -50 (görüntüleme ile) | Doğum - 18 yaş |
| Şekil bozukluğuna yol açan fasiyal pleksiform nörofibromlar | 3-5 | Doğum - 5 yaş |
| Habis periferik sinir kılıfı tümörü | 2-5 (hayat boyu risk % 8-13) | 5 - 75 yaş |
| Skolyoz | 10 | Doğum - 18 yaş |
| Cerrahi gerektiren skolyoz | 5 | Doğum - 18 yaş |
| Tibianın psödoartrozu | 2 | Doğum - 3 yaş |
| Renal arter stenozu | 2 | Hayat boyu |
| Feokromositoma | 2 | >10 yaş |
| Ciddi kognitif bozukluk (IQ<70) | 4-8 | Doğum |
| Öğrenme problemleri | 30-60 | Doğum |
| Epilepsi | 6-7 | Hayat boyu |
| Optik gliom | 15 (sadece %5'i semptomatik) | Doğum - 7 yaş (30 yaşa kadar) |
| Serebral gliomlar | 2-3 | Hayat boyu |
| Sfenoid kanat displazisi | <1 | Konjenital |
| Akuadukt stenozu | 1,5 | Hayat boyu |

*Ferner et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. Journal of Medical Genetics. 2007;44(2):81-88.

nadirdirler, çoğunlukla geç çocukluk döneminde gelişirler, pubertede ve gebelikte boyut ve sayıları genellikle artar. Pleksiform nörofibromlar daha diffüz lezyonlardır, bir sinir boyunca büyüyüp onun dallarını ve pleksusları tutabilir. Lokal invazyon yapabilir ve oldukça derin olabilir; kemik erozyonu ve ağrıya yol açabilirler. Üzerlerindeki ciltte hiperpigmentasyon ve hipertikoz görülebilir. On yaşından önce baş, yüz veya boyunda pleksiform tümör gelişen hastaların prognozu kötüdür. Pleksiform nörofibromların hayat boyu habis dejenerasyon göstererek habis periferik sinir kılıfı tümörlerine (HPSKT) dönüşme riski %5'tir.

NF1'li hastalarda hayat boyu HPSKT gelişme riski % 8-13'tür, çoğunlukla 20-35 yaşları arasında ortaya çıkar. Bu kanserlerin saptanması zordur, çoğunlukla yaygın metastaz yaparlar ve kötü prognoz işaretidirler. Radyoterapi tedavisi görmüş olanlar, kendisinde ve ailesinde kanser öyküsü olanlar, optik sinir gliomu, tam gen delesyonu, çok sayıda subkutanöz nörofibromları ve nörofibromatöz nöropatisi bulunanların HPSKT geliştirme riski artabilir, bu nedenle takip ederken dikkatli olunmalıdır.

Glomus tümörleri ile NF1 arasında ilişki olduğu bildirilmiştir⁽²⁾. Tek ya da çok sayıda olabilirler. En sık tırnak yatağında görülür; lokal ağrı-hassasiyet ve soğuğa duyarlılığa sebep olur.

Göz bulguları

Lisch nodülleri, iris hamartomlarıdır. NF1 için patognomik olup tanı için değerlidirler. Çoğunlukla erken çocuklukta belirgin olmadıklarından saptanmamaları NF1 tanısından uzaklaştırılmaz. Herhangi bir belirti vermezler. Açık renkli gözlerde bazen doğrudan da görülebilmekle birlikte yarık-lamba muayenesi ile tanınırlar. Ayrıca NF1'li çocuklarda nadiren, yine belirti vermeyen, retinal hamartomlara da rastlanılabilir.

Optik yol gliomları, histolojik olarak düşük dereceli pleositik astrositomlar olup %15-20 oranında görülür; tek veya iki yanlı olabilir. Büyüme hızları farklılık göstermekle birlikte NF1'li hastalarda daha az agresif davranma eğilimindedir. Optik yol gliomlarının % 30-50'si belirti verebilir; asimetrik progresif görme kaybı, renkleri ayırt etme güçlüğü, görme alanı defektleri, ağrı veya proptozis gibi belirtilere neden olur. NF1'li çocuklarda kiazmatik optik sinir tümörlerinin en sık başlangıç bulgusu puberte prekoksstur. Bazı NF1'li çocuklar optik tümörleri olmasa bile puberte prekokssta prezente olabilir.

Retinal vazoproliferatif tümörler ve nörovasküler glokom, NF1'li hastalarda daha az görülen oküler bulgulardır.

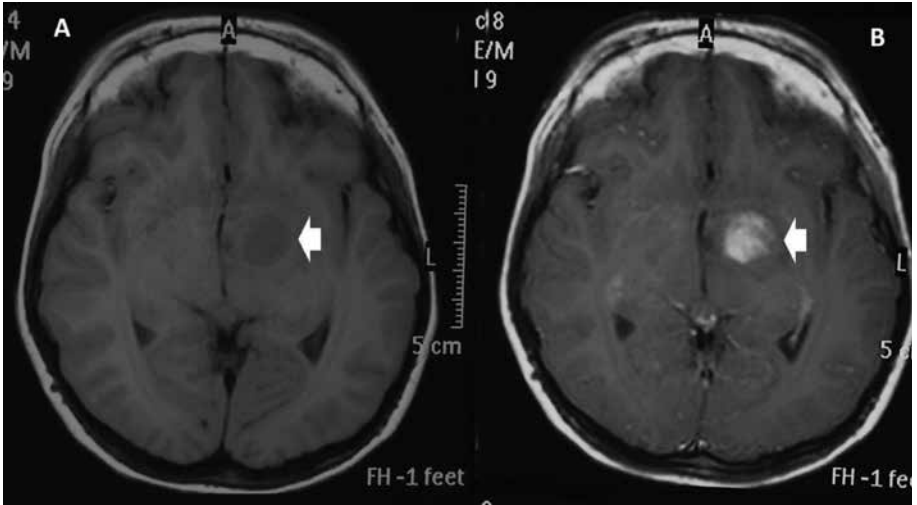
⁽²⁾ Glomus cisimleri, küçük, deriye ait, kapsüllü arteriovenöz anastomozlardır. En sık parmak uçlarında bulunur, periferik kan akımını ve vücut sıcaklığını ayarlarlar.

Nörolojik problemler

NF'li hastaların nörolojik muayeneleri dikkatle ve düzenli olarak yapılmalıdır. Nörolojik belirtilerin çoğu tümörler ile arteriyel displazi, akuadukt stenozu gibi malformasyonların yol açtıkları komplikasyonlardan kaynaklanır.

Yukarıda bahsedildiği gibi periferik sinir sisteminde selim ve habis sinir kılıfı tümörleri gözlenir. Olguların % 15'inde MSS tutulur. MSS'de en sık görülen tümörler optik sinir gliomlarıdır. MSS'nin ependimom, meningiom ve astrositomaları (Resim 3) NF1'li hastalarda NF2'li hastalara oranla daha nadir görülür. Nörofibromlar ve schwannomlar sıktır, kranial sinirler ve spinal sinir köklerinde gelişebilirler, fakat her zaman belirti vermeyebilirler. Bu tümörlerin rahatsızlık hissi, ağrı, uyuşukluk, kuvvetsizlik ve bağırsak/mesane işlev bozukluğu gibi belirtileri, büyüklük, yerleşim veya büyüme hızları ile orantılıdır. NF1'li bazı hastalarda, sıklıkla çok sayıdaki sinir kökü tümörünün bir sonucu olarak, yaygın polinöropati gelişebilir. Özellikle HPSKT olan hastalar yüksek risk altındadır.

NF1'li hastaların çoğunun zekâsı normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte % 50-75'inde okulda öğrenme güçlükleri ve bozuklukları görülür. Zihinsel işlevlerde bariz bozukluk olması, toplumun geneline göre iki kat yüksek olup % 6-7'dir. NF1'li çocukların % 30'unda otizm spektrum bozukluğu özellikleri mevcuttur. Ön planda görsel-mekânsal



Resim 3. Nörofibromatozis Tip 1'li bir hastaya ait T1 ağırlıklı aksiyel kontrastsız (A) ve kontrastlı (B) manyetik rezonans görüntüleme kesitleri. Sol anterior talamusta 1,5 cm çapında kontrast tutan, hafif kitle etkisi olan lezyon. (Uz. Dr. Semih Ayta'nın arşivinden, izinle).

Tablo 1.3. Nörofibromatozis Tip 1 ayırıcı tanısında yer alan bazı sendromlar*

| |
|---|
| Diğer nörofibromatozis formları |
| Segmental/mozaik NF1 |
| Watson sendromu |
| Otozomal dominant geçişli, tek başına café au lait lekeleri |
| Nörofibromatozis 2 |
| Schwannomatozis |
| Café au lait lekeleriyle seyreden diğer durumlar |
| Legius sendromu |
| McCune-Albright sendromu |
| DNA onarım sendromları |
| Hereditör non-polipozis kolon kanseri geninin homozigotluğu |
| NF1 ile karışabilecek pigmente maküllerle seyreden durumlar |
| LEOPARD sendromu |
| Nörokutanöz melanozis |
| Peutz-Jeghers sendromu |
| Piebaldizm |
| Lokalize aşırı büyüme sendromları |
| Klippel-Trenauny-Weber sendromu |
| Proteus sendromu |
| Nörofibromlarla karışabilecek tümörlere sebep olan durumlar |
| Lipomatozis |
| Banayan-Riley-Ruvalcuba sendromu |
| Fibromatoses |
| Multipl endokrin neoplazi tip 2B |

*"Ferner et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. Journal of Medical Genetics. 2007;44(2):81-88."den değiştirilerek alınmıştır.

işlevler, sosyal yetenek, dikkat olmak üzere motor işlevler, yürütücü işlevler, bellek ve dil alanlarında bilişsel işlev bozuklukları erişkin döneme kadar devam edebilir.

NF1'li hastaların yaklaşık % 60 ile 78'inde T2-ağırlıklı MRG'lerde bazal gangliyonlar, talamus, beyinsapı ve serebellumda artmış sinyalli lezyonlar izlenir. Bu alanlar BT ile rutin olarak görülmezler. Bu radyografik lezyonların kaynağı ve önemi kesin değildir. "Tanımlanamayan parlak objeler" (UBO; unidentified bright objects) olarak isimlendirilmişlerdir. MRG'deki bu lezyonların kognitif bozulma ile ilişkisi net değildir.

NF1'li hastalarda epileptik nöbetler toplum geneline göre daha sık olup % 6-7 sıklığında ortaya çıkar. Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, genellikle hafiftir ve fokal nöbetlerdir. Tümör veya infarktlerden kaynaklanırlar. UBO'lar ile ilişkileri saptanmamıştır.

İnternal karotis, orta ve anterior serebral arterlerin darlığı/tıkanması, hemoraji ve anevrizmayı kapsayan serebrovasküler hastalıklar NF1 vaskülopatisinin bir sonucudur. Darlık bölgesindeki telenjektazik küçük damarlar, serebral anjiyografide "Moya-Moya" görüntüsüne neden olur. Uyku bozukluğu, migren dahil baş ağrıları da NF1'li hastalarda daha siktir. Sabah uyanınca ortaya çıkan, kusma ve bilinç değişikliklerinin eşlik ettiği baş ağrıları intrakraniyal basınç artışını gösterdiğinden nörolojik acil olarak ele alınmalıdır.

Kas-iskelet sistemi bozuklukları

NF1'in en sık iskelet anomalisi kısa boy ve makrosefalidir. Makrosefali, bu bozuklukta izlenebilen akuaduktal stenoza eşlik eden hidrosefaliden bağımsızdır. Diğer iskelet anomalileri patolojik kırıklar ve psödoartrozla sonuçlanan uzun kemiklerin displazisi (en sık tibia ve fibulanın, genellikle tek yanlı) skolyoz ve komşu tümöre sekonder kemik lezyonudur. Sfenoid kanat displazisi tesadüf olarak bulunabilir veya strabismusa, noftalmusa sebep olabilir.

Diğer bulgular

Kardiyovasküler bozukluklar nadiren görülebilir. Özellikle pulmoner stenoz olmak üzere konjenital kalp hastalıkları, aort koarktasyonu, arteriyel displazilere rastlanır. Renal arter stenozu (% 2 oranında görülür) sistemik hipertansiyona neden olur. Arteriyel anevrizmalar da gelişebilir. Feokromositoma NF1'li hastaların % 2'sinde görülür ve % 12'si habistir.

Tanı

Tanı, birçok karakteristik özellik bulunuyorsa ve özellikle ailenin başka bir ferdi de etkilenmişse kolaydır. Ancak klinik özellikler tipik değilse ve aile öyküsü negatirse zor olabilir. Yine çok küçük çocuklarda daha az sayıda bulgu olabildiğinden tanı zorlaşabilir. Tanısı şüpheli olguları çözmede ya da prenatal tanı amacıyla genetik testlerden yararlanılır. Fakat, NF1 gen taraması teknik olarak zordur, çünkü gen çok büyüktür ve birden fazla sayıda mutasyon bulunabilir.

Görüntüleme

MRG, pleksiform nörofibromları, optik sinir gliomları ve diğer MSS tümörlerini göstermek ve takip etmek için en uygun görüntüleme yöntemidir. MRG ile bu tümörlerin yerleşimi, eksoftik yayılımı, vasküler yapılarla olan ilişkisi, tümör içi kanamaların varlığı ve tipi gösterilebilir. Yine NF1'li hastaların yapısal kranial anomalileri ve serebrovasküler hastalık bulgularını görüntülemeye MRG tercih edilir. MR/BT anjiyografi NF1 vaskülopatisinde yararlıdır. Konvansiyonel radyografik incelemeler, iskelet deformitelerini göstermek için kullanılır; fakat cerrahi tedavi planlanıyorsa BT/üç boyutlu BT rekonstrüksiyonu yapılmalıdır. PET, selim habis periferik sinir kılıfı tümörlerinin ayırımına yardımcı olabilir ama kesin tanı için histolojik tanı şarttır.

Ayrırcı Tanı

NF1'in café au lait lekeleri ve diğer özelliklerini barındıran 100'den fazla genetik konjenital anomali sendromu bildirilmiştir. Bunlardan çok azı NF1 ile karışır. Legius sendromu bunlardan en sık görüleni olup, çok sayıda café au lait lekeleri, intertrijnoz çiller, lipomlar, makrosefali, öğrenme güçlükleri, ADHD ve gelişim gerilikleri ile karakterizdir. Nörofibromlar ve NF1'e özgü diğer tümörler görülmez. SPRED1 geninde mutasyon sonucu gelişir. NF1 ayrırcı tanısında yer alan diğer sendromlar Tablo 1.3'te özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Nörofibromatozis Tip 2 tanı kriterleri.* (Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) kriterlerine ek kriterler ile birlikte)

Nörofibromatozis Tip 2 Tanı Kriterleri

Ana Kriterler

İki yanlı VS veya NF2'ye ait aile öyküsü +

Tek yanlı VS veya

Meningiom, gliom, nörofibrom, schwannom ve posterior subkapsüler lentiküler opasitelerden herhangi ikisi

Ek Kriterler

Tek yanlı VS + meningiom, gliom, nörofibrom, schwannom ve posterior subkapsüler lentiküler opasitelerden herhangi ikisi veya

Çok sayıda meningiom (≥ 2 sayıda) + tek yanlı VS veya gliom, nörofibrom, schwannom ve kataraktan herhangi ikisi

*Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. Orphanet J Rare Dis. 2009;4:16.

Tedavi

NF1'li hastalar, bu konuda deneyimli bir ekip tarafından yılda bir değerlendirilmelidir. Düzenli olarak mental-motor gelişimleri takip edilmeli, göz muayeneleri yapılmalı, kan basıncı takip edilmelidir.

NF1'li hastaların ortalama ömrünün toplum geneline göre 8 yıl daha az olduğu saptanmıştır. Kadınlarda, gebelik sırasında nörofibromların sayısı ve büyüklüğü genellikle artar, yine hipertansiyon gelişme riski daha yüksektir.

Kutanöz nörofibromlar ve café au lait lekeleri lazer ile tedavi edilebilir. Subkutanöz nörofibromlar cerrahi olarak çıkartılır. Küçük çocuklarda yüzeysel pleksiform nörofibromların, henüz çok küçükken çıkarılmasının nörolojik defisitleri önleyebileceği gösterilmiştir. Büyük ve derin pleksiform nörofibromlar genellikle tam çıkartılamazlar ve nüks ederler. Radyoterapiden, HPSKT gelişme riskini arttırdığı için kaçınılmalıdır. Optik sinir gliomları cerrahi olarak çıkartılır; bunlarda da uygulama bölgesinde malignite ve Moya-Moya gelişimini tetikleyebildiği için radyoterapiden kaçınılmalıdır.

Pleksiform ve spinal nörofibromların medikal tedavisinde klinik araştırmalar devam etmektedir. Ön çalışmalar, karboplatin, imatinib (tirozin kinaz inhibitörü), sirolimus ve mTOR inhibitörlerinin faydalı olabileceğini göstermiştir.

Nörofibromatozis Tip 2

NF2, tümör gelişimine yatkınlıkla seyreden genetik bir hastalık olup çok sayıda meningiom ve schwannomla karakterizedir. İnsidansı 25000 canlı doğumda 1 civarındadır. 22. Kromozomda bulunan NF2 genindeki (22q12.2) mutasyon sonucu oluşur. NF2 geninin protein ürünü schwannomin diğer deyişle merlin'dir. NF2 geni işlev bozukluğu çok sayıda MSS tümörünün oluşumundan sorumludur. NF2 geni pek çok farklı mutasyona sahiptir. Kliniğin şiddeti NF2 mutasyonun şekliyle ilişkilidir; missense mutasyonları daha hafif klinik form oluşturan protein fonksiyonuna, "frame shift" ve "nonsense" mutasyonlar protein üretimini durdurma kodonları üreterek ciddi hastalık formlarına neden olur.

NF2 belirtileri tipik olarak ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde oluşur fakat çocuklukta da başlayabilir. NF2'li hastalarda kutanöz lezyonlar daha az görülür ve hafif olma eğilimindedir. Bunun yerine genellikle çeşitli tiplerde MSS tümörleri izlenir. Hastaların çoğunda sekizinci kranial sinirin süperior vestibüler dalını tutan bilateral schwannom gelişir. Vestibüler schwannomlar (VS) işitme kaybı, kulakta çınlama ve denge kaybıyla prezente olurlar. Hastalığın erken evrelerinde işitme kaybı genellikle tek taraflıdır. Büyük VS'ler işitme kaybı, tinnutus, vertigo, fasiyal kuvvetsizlik, dengesizlik ve baş ağrısı yakınmalarına neden olur.

NF2'li hastalarda VS dışında görülen diğer tümörler: Diğer kraniyal, spinal ve periferik sinirleri tutan schwannomlar; intrakraniyal (bilateral optik sinir meningiomu dahil) ve intraspinal meningiomlar; endimom ve düşük dereceli gliomlardır. Mültipl kalıtsal schwannomlar, meningiomlar ve endimomlardan oluşan tabloya MISME sendromu denir. Bu tümörlerin klinik özellikleri primer olarak beyin ve omurilik içindeki lokalizasyonlarına bağlıdır. % 20-30 hastada intrakraniyal meningiomlara bağlı epileptik nöbetler görülebilir.

Erişkinlerde VS'ye bağlı belirtilerle başlangıç daha azdır, % 15-30 kadardır. Hastalık mononöropati şeklinde özellikle de fasiyal paralizi ile ortaya çıkar. % 3-5 hastada daha yaygın bir tutulum sebebiyle polinöropati gelişir. Bazı çocuklarda, alt ekstremitelerde asimetrik kas kuvvetsizliği ve erimesiyle seyreden polio benzeri bir tablo görülebilir.

Lisch nodülleri sık değildir ancak bazı hastalarda presenil subkapsüler kataraktlara rastlanır. NF1 ve NF2 aynı ailenin farklı üyelerinde izlenmez. Çünkü her biri farklı genlerin mutasyonları sonucu ortaya çıkar.

NF2 için tanı kriterleri Tablo 2.1'de sıralanmıştır. Hastaların çoğunda bilateral VS görülür. Klinik ve aile öyküsü yanı sıra tanı için beyin ve spinal MRG, işitme ve göz muayeneleri yapılmalıdır. Aile öyküsü olanlarda tanı kolaydır, ancak hastaların % 50'si sporadik vakalar olduğu için tanıda erken evrelerde güçlük yaşanabilir. Ayırıcı tanıda NF1, meningiom, endimom ve beyinsapı gliomu yer alır.

NF2'li hastalar bu konuda uzmanlaşmış ekipler tarafından değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Tedavi esas olarak tümörlerin çıkartılmasına dayanır. NF2'li hastalardaki vestibüler schwannom üzüm salkımı şeklinde mültifokal olup cerrahisi sporadik olanlara göre daha zordur. Komplikasyon riski yüksek olanlarda ya da cerrahi istemeyen hastalarda mikrocerrahi ve radyoterapi tercih edilebilir. Mikrocerrahi tekniklerine rağmen bu hastalarda işitme kaybı neredeyse kaçınılmazdır. İşitme kaybı için koklear implantlar ve işitme rehabilitasyonu kullanılır.

Kaynaklar

- Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:16. Evans DG. Neurofibromatosis 2. *Genet Med*. 2009;11:599-610.
- Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, ve ark. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *Journal of Medical Genetics*. 2007;44(2):81-88.
- Gutmann D, Aylsworth A, Carley J, Korf B, Marks J, Pyeritz R, ve ark. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA*. 1997;278: 51-57.
- Hsieh DT, Rohena LA. Neurofibromatosis Type 1. *Emedicine içinde*. Bölüm editörleri: Neumeyer AM, Talavera F, Mack KJ. Editör: Kao A. <http://emedicine.medscape.com/article/1177266>

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Neurofibromatosis. Arch Neurol Chicago. 1988;45:575-578.

Nörokutanöz sendromlar. Neurology in clinical practice içinde. Editörler: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Çeviri editörleri: Tan E, Erdem-Özdamar S. Veri Medikal Yayıncılık, İstanbul 2008. Sayfa 1827-1831.

GEVŞEK BEBEK SENDROMU (FLOPPY INFANT)

Hatice Karasoy

Gevşek bebek sendromu, yenidoğandan itibaren süt çocukluğu döneminde jeneralize hipotoni ile ortaya çıkan pekçok etiyojijiyi kapsayan ve tanı güçlüğü yaratabilen bir hastalık grubudur. "Floppy infant" veya "hipotonik bebek" olarak da tanımlanır."Gevşek" terimi; a) kas tonusunda azalma (hipotoni), b) kas gücünde azalma (güçsüzlük), c) eklem hareket sınırlarında artmayı (ligaman laksitesi) kapsar, bu 3 bulgu değişik kombinasyonlarda klinik sendromu oluşturabilir. Anatomik lokalizasyon sinir sisteminin her düzeyinde olabilir. Geniş ayırıcı tanı listesi arasında doğru tanıya ulaşmak için sistematik yaklaşım önemlidir.

Hipotoni yenidoğan döneminde farkedilebilir veya çocuğun normal gelişim basamaklarının geri kalması nedeniyle incelendiğinde daha sonraki dönemde tanınabilir.

Hipotoniye yol açan hastalıklar genel olarak iki ana gruba ayrılır: 1) Belirgin kas güçsüzlüğünün eşlik etmediği nonparalitik grup (Santral hipotoni) 2) Kas güçsüzlüğünün klinik tabloya hakim olduğu paralitik grup (Periferik hipotoni). Ancak bazı multisistemik hastalıklarda hem santral hem de periferik hipotoni birlikte olabilir. Santral hipotoni ile daha sık karşılaşılır, yaşamın ilk yılında gevşek bebek sendromu tanısı alan olguların % 60-80'inde santral hipotoni, %15-30'unda periferik hipotoni saptanır.

Klinik görünüm

Hipotonik bebek sırtüstü yatarken kurbağa postüründe bacakları dışa dönük yatar, kollarından tutulup çekildiğinde baş geriye düşer, koltuk altlarından vertikal süspansiyonda tutulurken elden kayma hissi olur; yüzükoyun horizontal süspansiyon postüründe ise bez bebek gibi baş ve bacaklar yerçekimi etkisiyle aşağı sarkar. Hipotoniye güçsüzlük eşlik ettiğinde özellikle yerçekimine karşı hareketler azalır veya kaybolur.

Tanısal yaklaşımda ilk adım hipotoniye neden olan lezyonun lokalizasyonunu belirlemek olmalıdır. Ayrıntılı pre-peri-postnatal öykü, kalıtsal özellikler, detaylı fizik ve nörolojik bakı ile saptanan diğer bulgu ve belirtiler birlikte değerlendirilince hipotoninin santral mi yoksa periferik mi olduğu çoğu olguda ayırdelebilir.

Santral hipotoni düşündüren klinik özellikler arasında; motor geriliğe eşlik eden mental ve sosyal gelişim geriliği, çevresel uyarılara yanıtlarda azalma, kas gücü göreceli korunmuş, tendon reflekslerinin normal veya artmış olması, üst motor nöron etkilenme bulguları, epileptik nöbetler, elde yumruk postürü, vertikal süspansiyon sırasında bacaklarda makaslanma eğilimi, serebral anomalilerle birlikte bazı dismorfik özellikler, mikro-veya makrosefali sayılabilir.

Periferik hipotonide motor gelişim basamaklarında geriliğe karşın çocuğun sosyal ve kognitif gelişimi normaldir. Yerçekimine karşı hareketler çok azdır veya yoktur, yatarken kurbağa postürü belirgindir, ağır güçsüzlük nedeniyle spontan hareketler de azalır. DTR azalmıştır veya alınmaz. Miyopatik yüz görünümü (açık ağız, mimik az, pitoz), zayıf sesle ağlama, emme-yutma güçlüğü, kaslarda fasikülasyon ve atrofi, nöromüsküler hastalık düşündüren bazı dismorfik özellikler (kubbe damak, uzun yüz, ince yapı) görülebilir. Aile öyküsünde nöromüsküler hastalık tanımlanabilir.

Tanı

Taniya yönelmede ikinci adım ayırıcı taniya yönelik yardımcı incelemelerin seçilmesidir. Genelde hekim olabildiğince az masraflı ve noninvazif yöntemlerle taniya ulaşılmaya çalışılır. Hipotonili olguların hepsinde tam kan sayımı, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri, serum CK düzeyi rutin bakılmalıdır. Santral etkilenme düşünülen olgularda beyin görüntüleme (MR veya BT) mutlaka yapılır. Serebral malformasyonlar, beyaz cevher ve bazal gangliyon anomalilerinin varlığı taniya yönelmede önemlidir. Bazı nörometabolik hastalıklarda MR görüntüleme ile birlikte MR spektroskopiden yararlanılabilir. Kromozom anomalisi lehine dismorfik özellikleri olan hastalarda uygun sitogenetik incelemeler (Down, Prader-Willi sendromu gibi) taniyu doğrular. Gereken olgularda genetik danışmanlık ve diğer testler yapılır. Nöbet ve ensefalopatisi olanlarda EEG, bazı olgularda oftalmolojik bakı yararlıdır. Toksikolojik tarama, TORCH taraması yapılabilir. Mültisistem tutulum olan bebeklerde doğumsal metabolizma hataları açısından tarama testleri, amonyak, laktik-pirüvik asit, kan gazları, plazma ve idrar amino asitleri, karnitin-açilkarnitin profili, idrar organik asitleri, serumda çok uzun zincirli yağ asit düzeyleri incelenir. Periferik hipotoni düşünülen bebekte yukarıda belirtilen CK dahil rutin kan incelemeleri yanında elektrofizyolojik incelemeler önem taşır. Motor-duysal sinir iletim incelemeleri, ardışık uyarı çalışması, tek lif EMG ve iğne EMG yapılarak motor üniten etkilenen kısmı belirlenir. Taniya yönelmede klinik ve elektrofizyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi gerekir. Geni bilinen bir hastalık kuşkusu olduğunda uygun moleküler genetik testle (SMA için SMN1 geni, konjenital miyotonik distrofi için CTG tekrar sayısı) taniya gidilir. Primer kas hastalığı düşünülen olgularda kas biyopsisi histokimyasal, immunohistokimyasal bulgular, enzim analizi ve gereğinde elektron mikroskopik inceleme tanı sağlar. Kardiyak etkilenme düşünülen olgularda EKG ve EKO gibi uygun tetkikler yapılır. Bazı periferik sinir hastalıklarında sinir biyopsisi yardımcıdır.

Gevşek bebek sendromlu olguların yarısından çoğunda sadece öykü ve klinik muayene ile tanıya ulaşmak mümkündür. Uygun-seçilmiş yardımcı incelemelerle tanı doğrulanır. Gevşek bebek sendromununun başlıca nedenleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Anne baba akrabalığı resesif kalıtmı bir hastalık için ipucu olabilir. Ailede benzer hastalık öyküsü tanıya yönelmede yardımcıdır. Fetus hareketlerinin az olması, polihidramniyoz intrauterin başlangıç düşündürür. Doğum travması, hipoksi, düşük APGAR skorları hipoksik iskemik beyin hasarı lehine yorumlanabilir. Ancak yenidoğanda hipoksik-hemorajik hasar hipotoninin hem nedeni hem de sonucu olabilir. Down ve Prader-Willi sendromu gibi bazı hastalıklarda tipik klinik özellikler, fasyal dismorfizm saptanınca karyogram, PWS metilasyon analizi gibi testlerle tanı konabilir. Bebeğin mental durumu yaşına uygun, çevreyle sosyal-emosyonel

Tablo 1. Gevşek bebek sendromununun başlıca nedenleri.

Santral hipotoni nedenleri

*Akut başlangıçlı olanlar: Hipoksik iskemik ensefalopati, travma, intrakraniyal hemoraji, hipoglisemi, enfeksiyöz ve toksik ensefalopatiler, spinal kord hasarı

*Kronik: Serebral malformasyonlar, kromozom anomalileri, doğumsal metabolizma hataları, peroksizomal bozukluklar, gangliosidozlar, hipotiroidizm, endokrin-metabolik bozukluklar (hipotiroidizm, raşitizm, renal tubuler asidoz)

Periferik hipotoni nedenleri

*Ön boynuz: Spinal müsküler atrofi tip I ve II, poliomiyelit, koksaki enfeksiyonu

*Periferik sinir: Dejerine-Sottas hastalığı, konjenital hipomiyelinizan nöropati, GBS (çok ender)

*Nöromüsküler bileşke: Neonatal geçici miyasteni, botulizm, konjenital miyasteni

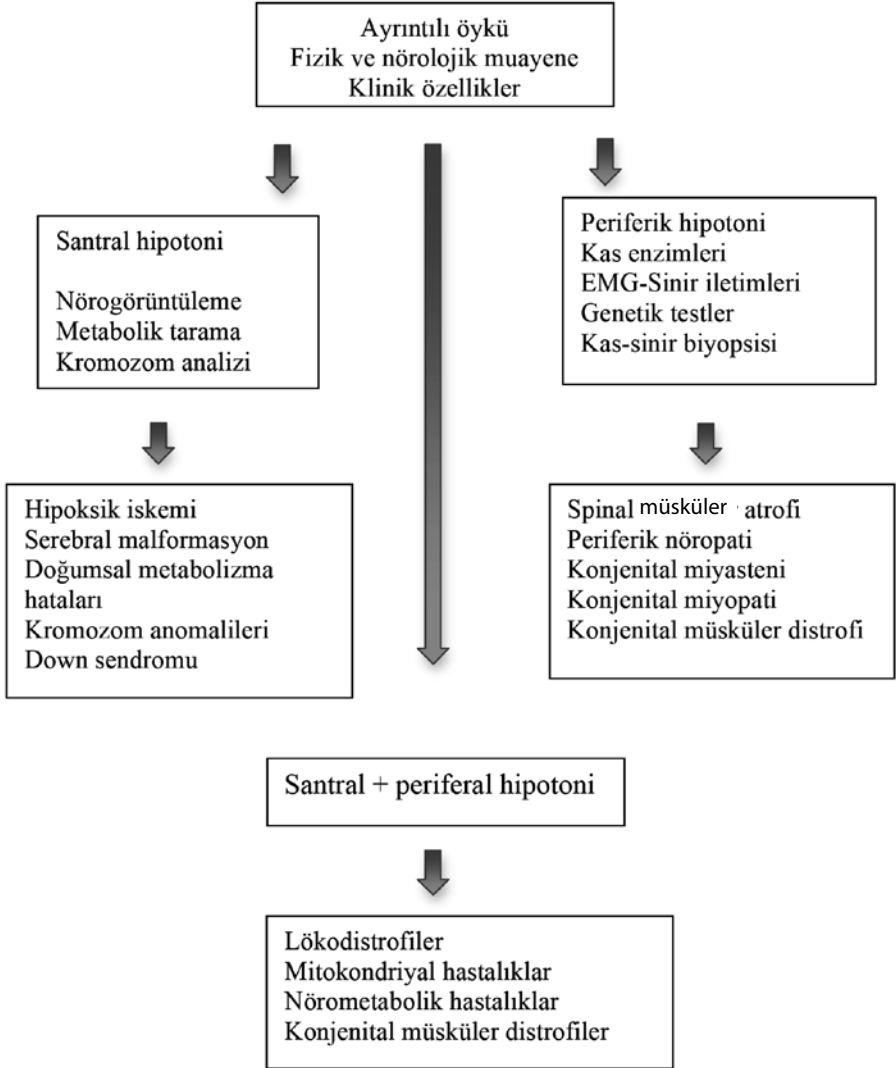
*Kas: Konjenital müsküler distrofler, konjenital miyotonik distrofi, konjenital miyopatiler, bazı metabolik miyopatiler, infantil inflamatuvar miyopati

Diğer nedenler

*Bağ dokusu bozuklukları: Ehlers-Danlos sendromu, Marfan sendromu, Osteogenezis imperfekta, konjenital ligaman laksitesi

*Kombine SSS ve motor ünit bozuklukları: Lökodistrofler, mitokondriyal hastalıklar, konjenital müsküler distrofler (Walker-Warburg, Kas-göz-beyin hastalığı, Fukuyama konjenital MD)

*Benign konjenital hipotoni (santral?) Tüm diğer nedenler dışlanarak izlemde tanı konabilir.



Şekil 1.Gevşek bebekte genel tanısal yaklaşım.

iletişimi iyi iken ağır proksimal güçsüzlük ve hipotoni olması, zayıf ağlama, yutma ve solunum sıkıntısı, dilde atrofi ve faskülasyon olması, DTR kaybı spinal müsküler atrofiyi düşündürür, SMN1 gen analizinde homozigot delesyon saptanmasıyla tanı doğrulanır. Distalde daha belirgin güçsüzlük, atrofi ve DTR kaybı periferik nöropatiyi düşündürür, elektrofizyolojik inceleme ve ailenin taranması sonrasında genetik analiz ile tanı konabilir. Erken bebeklikte edinsel nöropati çok enderdir, sinir biyopsisi nadiren gerekir. Okülobulber egemen fluktuasyon gösteren güçsüzlük konjenital miyasteniyi akla getirir. Antikolinesteraz ilaca yanıt, ardışık uyarı ve tek lif EMG incelemeleri tanıyı destekler. Genetik incelemeyle moleküler defekt belirlenebilir. Hipotonik bebekte pitoz, oftalmoparezi, midriyazis, disfaji, konstipasyon ve güçsüzlük infantil botulizm nedeniyle görülebilir, dışkı kültürü ve dışkıda toksin saptanmasıyla tanınabilir. Bilateral ağır fasiyal güçsüzlük, tente veya ters V şeklinde açık ağız, yutma ve solunum güçlüğü konjenital miyotonik distrofiyi akla getirir. Annede hafif şiddette miyotoni, fasiyal güçsüzlük, diyabet ve katarakt olabilir, annenin EMG incelemesi ve sonrasında moleküler DNA testinde CTG tekrarına bakılarak tanı konabilir. Konjenital müsküler distrofilerde proksimal ağırlıklı genel güçsüzlük ve DTR azalması görülür. Merozin eksikliğinde mental gelişim normaldir, beyinde periventriküler beyaz cevher tutulumu olabilir. İskelet deformiteleri ve kontraktürler gelişir. Kas-göz-beyin mültisistem tutulum bulguları konjenital glikolizasyon defektleriyle oluşan konjenital müsküler distrofilerde bulunur. Ağır hipotonik bebekte makroglossi, kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği Pompe hastalığını düşündürür, EKG ve EKO'da tipik bulgular vardır, kuru kan ve fibroblast kültüründe GAA enzim eksikliği saptanır.

Gevşek bebek tedavisi

Hastalık nedeni belirlendikten sonra varsa nedene yönelik tedavi yapılır. Hipotiroidizm, konjenital miyastenik sendromların bir kısmı, raşitizm gibi pek az hastalıkta spesifik tedavi yapılabilir. Bazı metabolik hastalıklar özel diyet uygulamalarından yararlanabilir, Pompe hastalığında enzim yerine koyma tedavisi prognozu değiştirir. Diğer hastalıklarda sadece semptomatik ve destek tedavi mümkün olmaktadır. Her olguya fizik tedavi ve rehabilitasyon programı uygulanır, kontraktürlerin oluşması önlenir. Postür ve işlevsel iyileştirmeye yönelik uygulamalarla günlük aktiviteler kolaylaştırılmaya çalışılır. Ortopedik girişimler (skolyoz ve deformitelerin düzeltilmesi), gereğinde solunum desteği, beslenme sorunu olan olgularda beslenmenin sağlanması (nazogastrik tüp, gastrostomi), enfeksiyonlardan korunma, kardiyak değerlendirme ve uygun tedavi, öğrenme güçlüğü olanlara eğitim desteği önemlidir.

Kaynaklar

- Birdi K, Prasad AN, Prasad C, Chodirker B, Chudley AE. The floppy infant: retrospective analysis of clinical experience (1990–2000) in a tertiary care facility. *J Child Neurol.* 2005;20: 803–808.
- Bodensteiner JB. The Evaluation of the Hypotonic Infant. *Semin Pediatr Neurol.* 2008;15:10-20 .
- Harris SR. Congenital hypotonia: clinical and developmental assessment. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50:889-892.

- Igarashi M. Floppy Infant Syndrome. *J Clin Neuromusc Dis.* 2004;6:69–90.
- Jain RK, Jayawant S. Evaluation of the floppy infant. *Pediatrics & Child Health.* 2011;21:495-500.
- Laugel V, Cossee M, Matis J, de Saint-Martin A, Echaniz-Laguna A, Mandell JL ve ark. Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates. *Eur J Pediatr.* 2008;167:517-523.
- Lisi EC, Cohn RD. Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53:586-99.
- Paro-Panjan D, Neubauer D. Congenital Hypotonia: Is There an Algorithm? *J Child Neurol.* 2004;19:439-442.
- Prasad AN, Prasad C. Genetic evaluation of the floppy infant. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine.* 2011;16:99-108.
- Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain Dev.* 2003;25:457- 476.
- Peredo DE, Hannibal MC. The Floppy Infant: Evaluation of Hypotonia. *Pediatr. Rev.* 2009;30:e66-e76.

MÜSKÜLER DİSTROFİLER

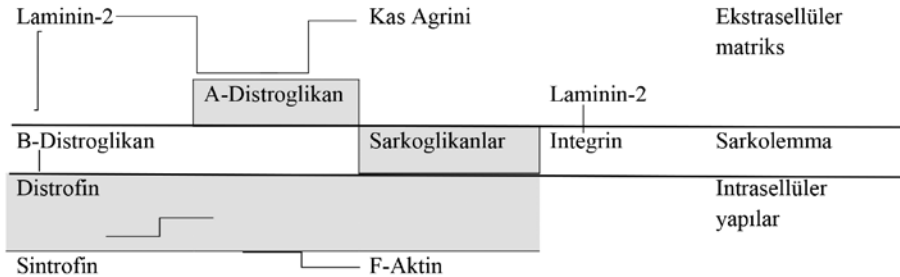
Melis Sohtaoglu Sevindik, Meral E. Kızıltan

Müsküler distrofiler (MD), kalıtsal, progresif, miyopatik hastalıklar olup günümüzde kasın yapısal bir proteininde oluşan noksanlık sonucu ortaya çıkan tüm genetik miyopatiler olarak tanımlanmaktadır. Bir çok distrofide sorumlu anormal gen ve genin ürünü bilinmektedir. Yapısal proteinler, ekstrasellüler matriks, transmembran ve membrana bağlı proteinler ve organel, sarkomer ve çekirdekle bağlı sitoplazmik proteinleri içermektedir. Aşağıda listelenen hastalıklar en iyi bilinenlerdir.

- X kromozomuna bağlı olanlar (DMD, BMD, EDMD)
- Uzun-kavşak tipi MD (Otozomal dominant LGMD 1 ve otosomal resesif LGMD2)
- Distal miyopatiler
- Diğer otozomal dominant MD (Fasiyoskapulohumeral, okülofaringeal, skapuloperoneal, miyotonik distrofi I ve II)
- Konjenital MD (otozomal resesif)

Kas distrofileri genetik geçişin şekli, başlama yaşı, ilerleme hızı, tutulan kasların dağılımı, eşlik eden diğer bulgular (miyotoni gibi) ve CK düzeyi gibi farklarla ayrılırlar. Çoğunlukla X'e bağlı geçiş söz konusudur. Bu grup hastalar arasında en iyi bilinen

Şekil 1. Kas lifindeki temel yapısal proteinler



| Tablo 1. Otozomal dominant ve resesif geçişli kavşak tipi kas distrofileri | | | |
|---|------------------------------------|-------------------------|---|
| LGMD Tipi | Lokasyon | Protein | Klinik |
| Otozomal dominant | | | |
| LGMD-1A | 5q31.2 | Miyotilin | Başlangıç yaşı değişken, distal/proksimal simetrik güçsüzlük (düşük ayak sık), miyaljiler, DTR kaybı |
| LGMD-1B | 1q21.2 | Lamin A/C | <20 yaş, simetrik proksimal bacak güçsüzlüğü, yavaş seyirli, kardiyomiyopati sık |
| LGMD-1C | 3p25.3 | Kaveolin-3 | Başlangıç: 5 yaş ile erişkin, yürüme güçlüğü, kalp hipertrofisi ve egzersiz krampları |
| Emery-Dreifuss distrofi (EMD 2) | 1q22 | Lamin A/C | 1. ve 2. dekatta başlangıç, skapuloperoneal güçsüzlük, kontraktürler, kalp atrofisi, kardiyak aritmiler sık |
| Bethlem miyopatisi | Tip IV kollojen geni, 21. kromozom | Kollojen IV | İlk iki yılda kontraktürler ve güçsüzlük, fetal hareketlerde azalma, hipotoni de olabilir, yavaş ilerleyici, kardiyomiyopati görülmez, yaşam beklentisi normaldir |
| Otozomal resesif | | | |
| LGMD-2A | 15q | Capain 3 | 8-15 yaş arası başlangıç, prognoz değişken |
| LGMD-2B | 2p13-16 | Disferlin | Ergenlikte başlangıç, hafif güçsüzlük, Miyoshi miyopatisi ile aynı gen lokusu |
| LGMD-2C | 13q12 | Sarkoglikan | Duchenne-benzeri ağır çocukluk çağı otozomal resesif müsküler distrofi (SCARM1) |
| LGMD-2D | 17q21 | A-sarkoglikan (adhalin) | Duchenne-benzeri ağır çocukluk çağı otozomal resesif müsküler distrofi (SCARM2) |
| LGMD-2E | 4q12 | B-sarkoglikan | DMD ve BMD arası fenotip |
| LGMD-2F | 5q33-34 | Sarkoglikan | Yavaş ilerleyici, eşlik eden büyüme geriliği |

Duchenne MD ve Becker MD hastalığında Dystrophyn, Emery-Dreifuss MD'de Emerin (bir nükleer zarf proteini) ve Skapuloperoneal MD'de FHL-1 proteininde kusur saptanmıştır.

Duchenne ve Becker tipi MD

Duchenne (DMD) ve Becker (BMD) müsküler distrofileri, distrofin genindeki mutasyona bağlı oluşmakta ve bu nedenle "distrofinopatiler" olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 2. Belirleyici klinik özelliklere göre miyopatiler

| | |
|-----------------------------|--|
| Baldır hipertrofisi | DMD, BMD, hipotiroidizm, amiloidoz, sarkoidoz, glikojen depo hastalıkları, LGMD |
| Kontraktür | Emery-Dreifuss MD, Konjenital MD, Bethlem miyopatisi, LGMD |
| Klinik miyotoni | Miyotonia konjenita, Miyotonik MD |
| Disfoni | LGMD |
| Pitoz ve/veya oftalmoparezi | 'Central core' hastalığı, Sentronükleer miyopati, Miyotonik distrofi, Nemaline miyopatisi, Okülofaringeal MD, Mitokondriyal miyopati |
| GIS motilite bozukluğu | Distrofinopatiler, Mitokondriyal miyopatiler (MNGIE), Miyotonik distrofi |
| Baş düşmesi | Karnitin eksikliği, Konjenital miyopatiler, Dermatomyozit, Polimiyozit, FSHD, Miyotonik MD, Hiperparatiroidizm |
| Kardiyomiyopati | Müsküler distrofler, Miyotonik MD, Metabolik miyopatiler, İnflamatuvar, toksik/enfeksiyöz ve endokrin miyopatiler |
| Asimetrik kas tutulum | İnklüzyon cisimcikli miyopati, FSHD, Miyoshi miyopatisi, Skapuloperoneal miyopati |
| Skapuloperoneal tutulum | Skapuloperoneal miyopati, Emery-Dreifuss MD, Asit maltaz eksikliği, Nemaline miyopatisi, 'Central core' miyopatisi |
| Humeroperoneal tutulum | Emery-Dreyfus MD, LGMD |
| Solunum kaslarının tutulumu | Asit maltaz eksikliği, Karnitin eksikliği, sentronükleer miyopati, Distrofinopati, Emery-Dreifus MD, LGMD, Miyotonik MD, Polimiyozit |

Distrofinopatiler X'e bağlı resesif kalıtmı hastalıklar olup hastalığın tipine göre farklı şiddetlerde kas güçsüzlüğüne neden olurlar. Kasın distrofin içeriği DMD'de normalin % 0-5'i, BMD'de % 5-20'sidir. DMD insidansı erkek doğumlarda 1/3500'dür.

DMD için motor gelişim geriliği genellikle 3 yaş çevresinde belirti vermekte, yürüme, koşma, merdiven çıkma güçlüğü, sık düşme ilk belirtiler olarak görülmektedir. Kavşak kasları (pelvis>omuz) öncelikle tutulmakta, lomber lordoz artmakta, kısa zamanda kök kaslarında atrofi geliştiği görülmektedir. Kavşak kaslarında ilerleyici kas güçsüzlüğüne karşın baldırlarda psödohipertrofi dikkati çeken bir bulgudur; 6-9 yaşlarda iskelet deformiteleri ve kırıklar olabilmekte; 9-13 yaşlarında ambulasyon kaybı olmakta ve 15-25 yaşlarında yaklaşık % 90 olgu kaybedilmektedir. Özellikle 15 yaşından itibaren gelişen dilate kardiyomiyopati, daha ender olarak paralitik ileus, gastrik dilatasyon ve tonik mesane gibi diğer düz kas içeren organ tutulumları ve mental retardasyon (IQ~88) eşlik edebilmektedir.

Günümüzde mutasyon analizi tanıda altın standarttır. Ancak tanıya; serum CK düzeyinin çok yüksek saptanması, EMG' de kas tutulum belirtileri, kas biyopsisinde endomisyal fibroz, kas lifi yıkımı, kas lifi çap değişkenliği, segmental nekroz, rejenerasyon gibi bulgular ile örneğin distrofin boyası ile boyanmaması yardımcı olmaktadır.

Distrofinopatiler içinde daha iyi seyirli ve geç başlangıçlı olan BMD'de ise başlangıç yaşı 5-20'li yıllarda, çok defa 12 yaş civarındadır ve yaşam oldukça uzundur. Klinik fenotip DMD ile çok benzemekte, ancak daha hafif olup kalp ve bilişsel işlevler daha az tutulmaktadır. Yürüme kaybı 16-80 yaşlarında olabilir. Klinik belirtilerin çok hafif olduğu bazı olgularda CK seviyeleri DMD'ye göre daha alt düzeylerde olmakla beraber egzersizle tetiklenebilen epizodik CK yükselmeleri hatta miyoglobülinüri veya rabdomiyoliz BMD olgularında tanımlanmıştır.

Genetik ve patofizyoloji

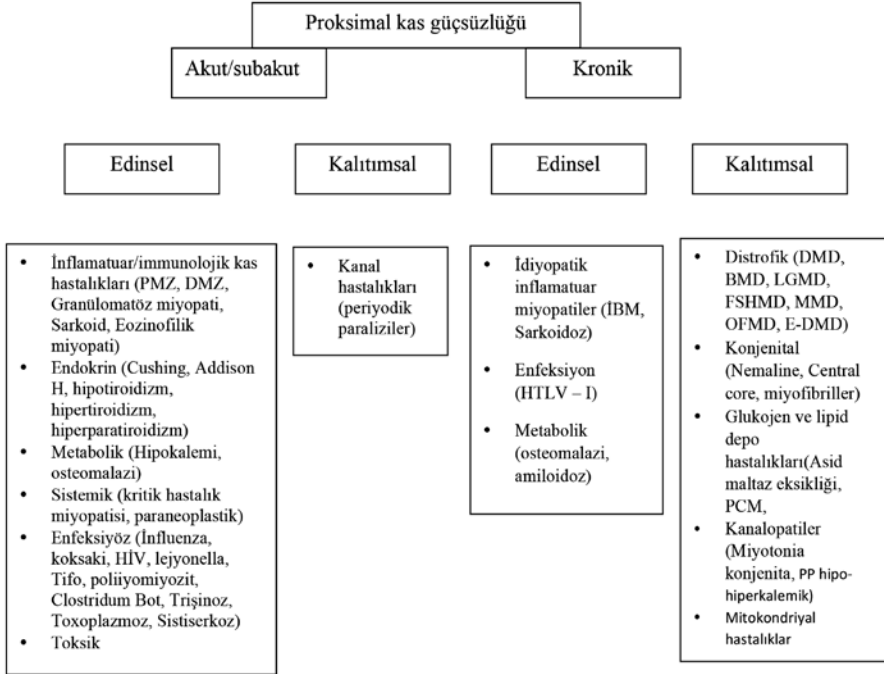
Distrofin geni Xp21.2'de yer alan, bir kas proteini olan distrofinin üretiminden sorumlu, insanda günümüze dek tanımlanmış en büyük gendir. Hastaların %72-85'inde distrofin gen delesyonları görülmekte olup, parsiyel gen duplikasyonları (% 6-10) ve kodlama bölgesinde ya da kesilme (splicing) alanlarında nokta mutasyonları da (%15-20) bildirilmektedir. Hastalığın fenotipi distrofinin okuma çerçevesinin bozulup bozulmamasına bağlı olup, DMD'de bu çerçeve bozulurken, BMD'de amino asit kodlama sekansı korunmaktadır.

Distrofin kas liflerinin plazma membranının sitoplazmik yüzünde yerleşen bir glikoprotein kompleksidir. Normal şartlarda görevi sarkolemmanın güçlendirilmesi ve glikoprotein kompleksinin stabilizasyonu ve yıkımdan korunmasıdır. Yokluğu, glikoprotein komplekslerin proteazlar ile parçalanmasına, kas liflerinin dejenerasyonuna ve sonuç olarak kas güçsüzlüğüne neden olmaktadır. Glikoprotein kompleksinin bir başka görevi de nöronal nitrik oksid sentaz (nNOS) fonksiyonlarının sürdürülmesidir. Sarkolemmal nNOS kas yorgunluğunda vazodilatasyonu ve kasa artmış kan akımını

sağlayan bir protein olup, disfonksiyonunda (DMD/BMD) egzersiz ile ilişkili kas yorgunluğuna yol açmaktadır. DMD patofizyolojisinde hücre içine kalsiyum girişinin düzenlenmesinin bozulması, kalpainlerin aktiveleşerek kas proteolizinin tetiklenmesi de yer almaktadır.

Tedavi

İyileştirilebilen bir hastalık olmamakla beraber yeni tedavi olasılıkları ortaya çıkmaktadır. Glukokortikoidler, etki mekanizmaları net bilinmemekle beraber tedavinin temelini oluşturmakta, 5 yaşından büyük ve motor becerilerinde kayıp gelişen erkek çocuklarda kullanılmaktadır. En sık görülen yan etkileri kısa boy, puberte gecikmesi, cushingoid yüz görünümü, osteoporozdur. Prednizolon tedavisi ile (0,75 mg/kg/gün ya da 10 mg/kg haftada iki gün) merdiven çıkma, 9-metre yürüme ya da oturup kalkma gibi zamanlı fonksiyonel testlerde, zorlu vital kapasitede (FVC) ve ortalama kas gücünde belirgin düzelmeye bildirilmiştir. BMD hastalarında ise glukokortikoidlerin etkileri iyi bilinmemektedir. Kardiyak, pulmoner ve ortopedik komplikasyonların da takibi ve tedavisi önemlidir. Gerekteğinde kalsiyum ve vitamin D preparatları ile kemik yapının korunması, submaksimal egzersiz ile kas atrofisinin önlenmesi, kilo takibi faydalı



olmaktadır. Nonsense mutasyonu gösterilen çocuklarda (DMD hastalarının yaklaşık %10-15'i) Ataluren (PTC124) tedavisi ile kas gücünde fonksiyonel düzelmeler gösterilmiştir.

Uzuv-Kavşak Tipi Kas Ditrofileri (LGMD)

Otozomal dominant ve resesif geçişli, genel özellikleri kavşak kaslarında güçsüzlük olan, bir çok alt tipin oluşturduğu bir grup hastalığı ifade etmektedir.

Miyotonik Distrofler

Miyotonik distrofler, otozomal dominant kalıtmı (19. Kromozom, trinükleotid tekrar hastalığı), mültisistemik hastalıklar olup, sıklıkla ergenlikte miyotoni (kontraksiyondan sonra gevşeme kusuru), daha sonralarda da yüz ve uzuv distallerinde güçsüzlük, katarakt, frontal kellik, çok sayıda endokrinopatiler ile karakterizedir. Genellikle çocuklukta bile muayene ya da EMG ile miyotoni saptanabilir. Tanı klinik özellikler, aile öyküsü, moleküler genetik çalışmalar ile konur. Genellikle EMG ve kas biyopsisine gerek duyulmamaktadır. Miyotoni membran stabilizatörleri (meksiletin, prokainomid, fenitoin) ile tedavi edilebilir. Genel tedavi destekleyicidir.

Konjenital müsküler distrofler de heterojen bir grubu oluşturan otozomal resesif geçişli, biyopsilerde distrofi özelliği bulunan ve doğumda veya kısa süre sonrasında kas güçsüzlüğü, hipotoni, eklem kontraktürleri ve gelişim geriliğinin olduğu hastalıklardır. Nadiren hipertoni görülebilir, tortikollis, spinal sertlik, skolyoz, kontraktürler eşlik edebilir. Solunum ile ilişkili sorunlar sık, kardiyomiyopati daha nadirdir. Yapısal veya işlevsel merkezi sinir sistemi tutulum bulguları, ak madde değişiklikleri, ağır zeka geriliği ile birlikte olan 'agryri' dahil olmak üzere görülebilir.

Kaynaklar

- Angelini C. The role of corticosteroids in muscular dystrophy: a critical appraisal. *Muscle Nerve*. 2007; 36:424.
- Bushby K, Finkel R, Wong B. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. 2014; 50:477.
- Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010; 9:77.
- Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, Rasmussen LJ, Dick KA, Kress W, ve ark. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology*. 2003;60:657-64.
- Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002; 359:687.
- Merlini L, Gennari M, Malaspina E. Early corticosteroid treatment in 4 Duchenne muscular dystrophy patients: 14-year follow-up. *Muscle Nerve*. 2012; 45:796.
- Moxley RT, Ashwal S, Pandya S, Connolly A. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2005; 64:13.
- Wicklund MP. The muscular dystrophies. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19(6 Muscle Disease):1535-1570.

KONJENİTAL MİYOPATİLER

Hacer Durmuş Tekçe

Konjenital miyopatiler (KM) nadir görülen, kalıtsal ve kas biyopsisinde özgün histopatolojik bulguları olan heterojen bir grup kas hastalığıdır. Hastalık, karakteristik olarak, bebekte ya da erken çocukluk döneminde hipotoni ve güçsüzlük ile başlar ve çoğunlukla belirgin bir ilerleme göstermez, ya da yaşla yavaş bir ilerleyiş gözlenir. Hastalığın ağırlığı değişkendir. Serum CK değeri normal ya da hafif yüksektir, EMG normal ya da miyopatik olabilir.

Konjenital miyopatiler kas biyopsisindeki histopatolojik özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır:

A) Protein birikimi ile seyreden miyopatiler: Nemalin miyopatisi, "Cap" hastalığı, "Reducing" cisimcikli miyopati, Hiyalin cisimcikli miyopati

B) Korlu miyopatiler: "Central core: sentral kor" miyopati (CCM), "Müli-Minikor" miyopati (MMN)

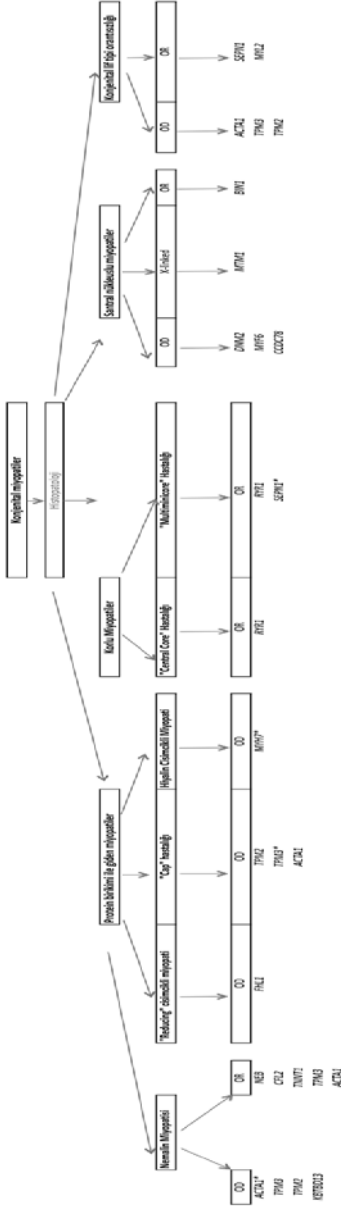
C) Santral nükleuslu miyopatiler: Sentronükleer miyopatiler

D) Lif tipi orantısızlığı ile seyreden miyopatiler: Konjenital lif tipi orantısızlığı miyopatisi

Konjenital miyopatilerin, Türkiye'deki epidemiyolojisi konusunda bilgilerimiz sınırlı olmakla birlikte, İngiltere'de yapılan bir çalışmada erişkin ve çocuklardaki prevalansının 1:135.000 olduğu saptanmıştır. Konjenital miyopatiler arasında en sık görülenler kor miyopatileridir (% 54), ikinci sırada nemalin miyopatiler (% 17) ve sentronükleer miyopatiler (% 13) yer alır.

Tanı

Konjenital hipotoni öyküsü olan ve yavaş ilerleyici kas zaafından yakınan, motor gelişim basamaklarında geri kalan çocuklarda, özellikle fasiyal zaaf varsa ayırıcı tanıda konjenital miyopatiler akla gelmelidir. Konjenital miyopati alt tipleri benzer klinik özellikler taşıyorsa da, bazı ipuçları ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Ağır alt yüz yarımı zaafi ve bulber tutulum, nemalinopatiler ve sentronükleer miyopatilerin özelliğidir. Oftalmoparezi ve pitoz, sentronükleer miyopatilerde sıklıkla görülebilir. Belirgin



aksiyal hipotoni ve zaaf, birçok farklı fenotipe neden olabilen RYR1 ve SEPN1 mutasyonlarını düşündürmelidir. Kognitif etkilene nadirdir, ancak konjenital lif tipi orantısızlığında görülebilir.

Serum CK düzeyi normal ya da hafif yüksek olabilir. Elektrofizyolojik incelemelerde miyopatik değişiklikler gözlenir; nadiren, özellikle ağır olgularda, nöropati eşlik edebilir. Kas manyetik rezonans incelemesi, ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Kas biyopsisindeki özgün değişiklikler tanıyı yönlendirir. Ancak, konjenital miyopatiler sahip olabildiklerinden spesifik tanı için genetik analiz gereklidir. Klinik ve özellikle histopatolojik özellikler genetik incelemeye rehberlik eder (şekil 1).

Günümüzde, KM'ye neden olabilen yirmiden fazla gen saptanmıştır. Ancak olguların % 25-50'si genetik olarak hala tam çözülmemiştir. Korlu miyopatiler, tüm toplumlarda en sık görülen miyopatilerdir ve RYR1 mutasyonu alta yatan en sık etkindir. İkinci sırada SEPN1 mutasyonu yer alır. RYR1 mutasyonları, "sentral kor" miyopatisi, "müliminör" miyopatisi ve ayrıca konjenital lif tipi orantısızlığı miyopatisine neden olur. SEPN1 mutasyonları, klasik MMN, konjenital lif tipi orantısızlığı ve "Mallory cisimcikli miyopati" ile ilişkilidir. Müliminör miyopatisinde en sık saptanan mutasyon SEPN1 mutasyonlardır. Nemalin miyopatilerin % 50'si NEB mutasyonu ile, %20-25'si ise ACTA1 mutasyonu ile ilişkilidir. Sentronükleer miyopatiler, otozomal dominant, resesif ve X'e bağlı olarak kalıtılabilir. X'e bağlı sentronükleer miyopati en sık görülendir ve MTM1 ile ilişkilidir. BIN1, RYR1, TTN ve SPEG otozomal resesif sentronükleer miyopati ile ilişkili iken,

DNM2, MYF6 ve CCDC78 otozomal dominant tipte sentronükleer miyopatiye neden olmaktadır. Konjenital lif tipi orantısızlığı miyopatisine neden olan en sık mutasyon ise, TPM3 mutasyonudur.

Ayrııcı tanıda; konjenital müsküler distrofiler, konjenital miyastenik sendromlar, metabolik hastalıklar ve spinal müsküler atrofi (SMA) yer almaktadır.

Takip ve Tedavi

Konjenital miyopatilerin, günümüzde kesin bir tedavisi bulunmadığından genetik danışmanlık vermek ve hastalığı önlemek önemlidir. Tüm korlu miyopatilerde anestezi sırasında malin hipertermi riski yüksek olduğundan hasta ve hastanın mutasyonu taşıma ihtimali olan birinci derece yakınları bu konuda uyarılmalıdır.

Solunum problemleri KM'de başlıca mortalite ve morbidite nedenidir. Solunum sıkıntısı hayatın herhangi bir döneminde başlayabilir ve ekstremiteler kas zaafının ağırlığından bağımsız olabilir. Tüm hastalar bu açıdan yakından takip edilmelidir. Alt yüz yarısı zaafi ve bulber tutulum nedeniyle özellikle yeni doğan döneminde beslenme problemleri ve aspirasyon gelişebilir, bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Hastaya özgü egzersiz programları düzenlenmeli, skolyoz ve kontraktür gelişimi açısından hastalar takip edilmelidir.

Kaynaklar

Congenital and other structural myopathies. Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence, Second edition. Chapter 28, 499-537.

Iannaccone ST, Castro D. Congenital muscular dystrophies and congenital myopathies.

Continuum (Minneapolis). 2013;19(6 Muscle Disease):1509-1534.

North KN, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, ve ark. International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. Neuromuscul Disord. 2014;24(2):97-116.

Romero NB, Clarke NF. Congenital myopathies. Handb Clin Neurol. 2013;113:1321-1336.

Ravenscroft G, Laing NG, Bönnemann CG. Pathophysiological concepts in the congenital myopathies: blurring the boundaries, sharpening the focus. Brain. 2015;138 (Pt 2):246-268.

ÇOCUKTA POLİNÖROPATİLERE TANISAL YAKLAŞIM

Elif Kocasoy Orhan, A. Emre Öge

Polinöropati birden fazla periferik sinirin yaygın bir şekilde etkilenmesi olarak tanımlanabilir. Periferik sinirleri etkileyen patofizyolojik süreç öncelikle hücre gövdesini etkilemişse nöronopati, esas olarak akson hasarına neden olmuşsa aksonopati veya miyelin kılıfı ön planda hasara uğratmışsa miyelinopati olarak sınıflandırılabilir.

En iyi nöronopati örneklerini spinal ön boynuz hücrelerini etkileyen ve sadece motor belirti ve bulgularla seyreden motor nöron hastalıkları ile spinal arka kök gangliyonlarını haraplayarak başlıca duyuşsal belirtilere neden olan inflamatuvar duyuşsal poligangliyonopatiler (arka kök gangliyoniti) oluşturur. Primer aksonal hasarla seyreden polinöropatileri ise uzun bir liste halinde sıralamak mümkündür. Toksik, metabolik ya da beslenme yetersizliğine bağlı polinöropatiler genellikle bu grupta yer alır. Miyelin kılıfının ön planda etkilendiği polinöropatiler akut ve kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiler, herediter motor ve duyuşsal nöropatilerin bazı formları ve difteriye bağlı polinöropati olarak sıralanabilir.

Polinöropatiler çok değişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir, ancak temel olan tedavisi olanaklı bir polinöropatinin doğru olarak belirlenmesidir. Bu nedenle hastada polinöropati varlığı saptandıktan sonra klinik ve laboratuvar verilerine dayanılarak nedenin araştırılmasına yönelik bir analiz yapılması gerekir. Polinöropatilerde klinik tanı, hastada polinöropati tablosunun varlığının gösterilmesi ve daha sonra bunun hangi nedene bağlı olduğunun ortaya konmasından ibarettir.

Çocuklarda saptanan başlıca polinöropatiler sıklıkla herediter ve inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiler ile daha nadiren görülen diğer hastalıklara (diyabet, diğer metabolik hastalıklar, nutrisyonel yetersizlik, toksinler ve kanser) bağlı polinöropatiler olarak sıralanabilir.

Polinöropatiler genellikle simetrik klinik bulgular ile ortaya çıkar. Patolojik süreç yaygın aksonal dejenerasyon şeklinde de olsa, Guillain-Barré sendromunda (GBS) olduğu gibi multifokal segmental demiyelinizasyonla da seyretse polinöropatinin motor ve/veya duyuşsal belirti ve bulguları sıklıkla simetrik olarak yerleşir. Tipik olarak klinik tablo alt ekstremitelerde başlayan duyuşsal yakınmalardır ve eklenen motor bulgular da genellikle yine distalden proksimale doğru bir yayılım gösterir.

Çocuklarda nadir olmayarak, özellikle inflamatuvar demiyelinizan polinöropatilerde alt ekstremite kavşak kaslarında güçsüzlük ilk bulgu olabilir. Bu şikayet bazen miyopati ön tanısı ile araştırmaların yapılmasına neden olmaktadır. Yine çocuklarda sık düşmeler, beceriksizlik, dengesizlik ve iyi lokalize edilemeyen ağrı gibi yakınmaların altında yatan neden polinöropati olabilir. Ayrıca, hastanın öykü ve muayene bulgularında saptanan bazı ayrıntılar ya da kural dışılıklar nedene yönelik tanıda yardımcı olacak ipuçları sağlayabilir.

Pediyatrik yaş grubunda görülen polinöropatileri klinik özelliklerine göre, etkilenen liflerin özelliğine göre ya da genetik özelliklerine göre sınıflandırarak incelemek mümkün olabilir.

Öykü ve muayeneye ilişkin özellikler

Birçok polinöropati, sistemik hastalıkların periferik sinir sistemini etkilemesi sonucunda ortaya çıkar. Hastanın öyküsündeki halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, çok iyi lokalize edilemeyen ağrı gibi özellikler sistemik bir hastalığa işaret edebilir. Hasta ve ailesinden altta yatması muhtemel sistemik hastalıklar (diyabet, hipotiroidizm, kronik böbrek yetersizliği, karaciğer hastalığı, intestinal malabsorbsiyon, habis hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları gibi), beslenme alışkanlıkları, toksik maddelere maruz kalma, geçirilmiş enfeksiyonlar gibi özellikler hakkında ayrıntılı bilgi alınmalıdır.

Nörolojik muayenenin yanı sıra yapılacak dikkatli bir sistemik muayene ile polinöropatiye yol açan hastalık hakkında ipuçları elde edilebilir. Sinirlerin palpe edilmesi bazen tanıya yararlı veriler sağlayabilir. Tek bir sinirin hipertrofisi lokalize hipertrofik nöropatiyi veya neoplastik bir oluşumu (nörofibrom, malin sinir kılıfı tümörü vb.) düşündürür. Genel veya mültifokal sinir hipertrofisi Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığı, Tip I ve III nörofibromatoz, lepra, akromegali, Refsum hastalığı ve nadiren kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP)'de görülür. Polinöropatili bir hastada bulunabilecek bazı deri belirtileri de tanı koydurucu olabilir. Talyum zehirlenmesinde ortaya çıkan alopesi, arsenik ve talyum zehirlenmesinde görülen transvers tirnak çizgileri (Mees çizgileri), Fabry hastalığında abdomen ve kalçalarda görülen telanjiektaziler, kriyoglobulinemilerdeki purpurik deri döküntüleri, POEMS sendromundaki deri hiperpigmentasyonu ve hipertrikoz örnek olarak sayılabilir. Çok ve farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığını bildiğimiz nöropatilerde klinik gösterilerin bir kaç maddede ele alınması basitleştirme gibi görünse de, Tablo 1'de yer alan bilgiler ayırıcı tanıya yaklaşım için yararlı olacaktır.

Klinik tablonun yerleşim şekli

Belirti ve bulguların başlangıç şekli, gelişme hızı ve seyri ile ilgili özellikler de ayırıcı tanı listesini daraltmakta çok yardımcı olur. Nörolojik tablonun akut (4 haftadan az), subakut (4-8 hafta) ya da kronik şekildeki (2 aydan uzun) yerleşimi; monofazik, progresif veya tekrarlayıcı seyri hakkında bilgi edinilmeye çalışılmalıdır. Guillain-Barré sendromu,

Tablo 1. Nöropatilerde 10 tutulma şekli (RJ Barohn)

Şekil 1: Duyu kaybı ile birlikte simetrik proksimal ve distal kuvvetsizlik

Düşünülmesi gereken: İnflamatuvar demiyelinizan polinöropati (GBS ve CIDP)

Şekil 2: Kuvvetsizliğin bulunduğu veya bulunmadığı simetrik distal duyu kaybı

Düşünülmesi gereken: Kriptojenik duysal polinöropati, metabolik hastalıklar, ilaçlar, toksinler, herediter (Charcot-Marie-Tooth, amiloidoz vb.)

Şekil 3: Duyu kaybı ile birlikte asimetric distal kuvvetsizlik

Müktipl sinir, düşünülmesi gereken: Vaskülit, herediter basınca duyarlılık nöropatisi (HNPP), mültifokal edinsel demiyelinizan duysal ve motor nöropati (MADSAM), enfeksiyöz (lepra, lyme, sarkoidoz, HIV)

Tek sinir veya tek bölge, düşünülmesi gereken: sinir kompresyonuna bağlı mononöropati veya radikülopati

Şekil 4: Duyu kaybı ile birlikte asimetric proksimal ve distal kuvvetsizlik

Düşünülmesi gereken: Karsinomatozis veya lenfomatozise bağlı, idiyopatik veya herediter (HNPP, familyal) poliradikülopati veya pleksopati.

Şekil 5: Duyu kaybı olmadan asimetric distal kuvvetsizlik.

Düşünülmesi gereken: Üst motor nöron bulguları varsa: motor nöron hastalığı

Üst motor nöron bulguları yoksa:

1. İlerleyici müsküler atrofi (PMA)
 - a. Brakial amiyotrofik dipleji
 - b. Bacak amiyotrofik diplejisi
2. Mültifokal motor nöropati (MMN)
3. Mültifokal edinsel motor aksonopati (MAMA)
4. Juvenil motor amiyotrofi

Şekil 6: Üst motor nöron tutulması bulguları ile birlikte simetrik distal duyu kaybı ve arefleksi

Düşünülmesi gereken: B12 yetersizliği ve diğer kombine sistem dejenerasyonu nedenleri.

Herediter hastalıklar (ALS, MLD, Friedreich)

Şekil 7: Duyu kaybı olmaksızın simetrik kuvvetsizlik

Düşünülmesi gereken: A. Proksimal ve distal kuvvetsizlik: Spinal müsküler atrofi
B. Distal kuvvetsizlik: Herediter motor nöropati

Tablo 1'in devamı . Nöropatilerde 10 tutulma şekli (RJ Barohn)

Şekil 8. Orta hatta fokal proksimal simetrik kuvvetsizlik

Düşünülmesi gereken: Boyun ekstensor kaslarında kuvvetsizlik: ALS, PLS

Bulber zaaf: ALS

Şekil 9: Kuvvetsizlik olmaksızın asimetrik proprioseptif duyu kaybı

Düşünülmesi gereken: Duyusal nöronopati (gangliyonopati), kronik immün duysal poliradikülopati.

Şekil 10: Otonom belirti ve bulgular

Düşünülmesi gereken: Otonom fonksiyon bozukluğu ile birlikte olan nöropatiler

porfiriye bağlı nöropati, vaskülitler, bazı toksik polinöropatiler, diyabetik lumbosakral radikülopleksopatiler akut-subakut seyir gösterirler. Tekrarlayıcı klinik seyir CIDP, akut porfiri, Refsum hastalığı, herediter basınca duyarlılık nöropatisi, ailesel brakiyal pleksus nöropatisi ve bazı toksinlere aralıklı maruz kalma hallerinde görülür. Yavaş kronik progresyonla seyir, herediter nöropatilerde ve birçok metabolik, toksik ya da nutrisyonel yetersizliğe bağlı polinöropatide görülebilir.

Belirti ve bulguların dağılımı

Periferik nöropatilerde ortaya çıkan belirti ve bulguların vücut üzerindeki dağılımı, lif seçimi özelliği ayırıcı tanıya yardımcı olabilir. Polinöropatilerde motor ve duysal belirtiler genellikle ekstremite distallerinde belirgin olan simetrik bir yerleşim göstermekle birlikte, bu kuralın dışında kalan ve bu özellikleri ile tanıya yardımcı olan durumlar vardır. Kas kuvvetsizliği ekstremite proksimal kaslarında hakimse ya da distal kaslara ek olarak bu kas gruplarını da tutuyorsa ön planda inflamatuvar demiyelinizan polinöropatileri (Guillain-Barré sendromu ve CIDP) düşünmek gerekir.

Distal simetrik polinöropatilerin uzunluğa bağımlı özelliği nedeniyle, belirti ve bulgular alt ekstremite distallerinde daha önce başlar ve daha baskındır. Bu kuralın dışına çıkarak üst ekstremitelerden başlayan nöropatiler arasında kurşun nöropatisi ('düşük el' tablosu ile başlangıç), mültifokal motor nöropati, Guillain-Barré sendromunun bazı varyantları, Charcot-Marie-Tooth hastalığının bazı alt tipleri ve nadir olarak porfiri sayılabilir.

Belirti ve bulguların asimetrik veya fokal dağılımı da ayırıcı tanı listesini daraltmada yardımcı olur. Kas kuvvetsizliği ve atrofinin duysal belirtiler olmaksızın bir ekstremitede baskın bir asimetriyle ortaya çıkması daha çok motor nöron hastalıklarını ya da mültifokal motor nöropatiyi akla getirir. Duyusal ve motor belirtilerin mültifokal ve asimetrik şekilde yerleştiği bir klinik tabloda ise vaskülitler başta olmak üzere mononöropati mültipleks nedenlerinin araştırılmasını gerektirir.

Hereditör polinöropatiyi düşündüren veriler

Hereditör nöropatiler, polinöropatiler içinde en sık rastlanan gruplardan birini oluşturur. Yıllar içinde çok yavaş bir seyirle ilerlemeleri, batma, iğnelenme, karıncalanma gibi pozitif duyuşal yakınmaların çoğu kez bulunmaması nedeni ile hastalar ve özellikle onların hafif belirtili akrabaları tarafından uzun süre fark edilmezler. Bu nedenle hastaların aile fertleri ve akrabalarında benzer bir hastalığın bulunmadığına ilişkin ifadeleri yanıltıcı olabilir. Hastanın yanı sıra ulaşılabilen akrabalarının nörolojik muayenesi, bu kişilerde çukur ayak, çekiç parmak deformitelerinin araştırılması ve sinir iletim incelemelerinin yapılması bir hereditör nöropatinin tanınmasını sağlayabilir. Tekrarlayan kompresyon mononöropatileri olan hastalarda hereditör basınca duyarlılık nöropatisi akla getirilmelidir.

En sık görülen hereditör polinöropati grubunu CMT'ler oluşturur. Ayrıca jenerelize nörodejeneratif bir hastalık olan metakromatik lökodistrofi de demiyelinizan polinöropati nedeni olabilir. Friedreich ataksisinde de ataksiye duyuşal ve otonom liflerin etkilendiği polinöropatiler eşlik edebilir. En sık görülen CMT alt grubu, CMT'lerin yaklaşık %70'ini oluşturan CMT 1'dir. Otozomal dominant kalıtılan bu grupta alt ekstremite distallerinde çok yavaş progresyon gösteren zayıf görülür. Semptomlar genellikle ilk ya da ikinci dekada ortaya çıkar. Derin tendon refleksleri alınamaz ya da hipoaktifdir, çukur ayak deformitesi sıklıkla eşlik eder. Bazı hastalarda kalınlaşmış periferik sinirler palpe edilebilir. Diğer bir alt grup CMT 2'dir ve bu grup erişkinlik dönemine kadar bulgu vermeyebilir. Otozomal dominant ve resesif kalıtılan alt tipleri vardır. CMT 2 grubu esas olarak akson kaybı ile seyredir. Diğer bir grup olan CMT 3 ya da diğer adı ile 'Dejerine-Sottas' hastalığı çok erken çocukluk dönemi de dahil olmak üzere her yaşta görülebilir. Motor gelişim basamakları gecikebilir. Muayenede hipotonisite, zayıf ve derin tendon reflekslerinin kaybı dikkati çeker. CMT X grubu ise aksonal ve demiyelinizan özellikler gösteren elektrofizyolojik bulgulara sahiptir. Taşıyıcı olan kız çocukları semptomatik olabilse de, CMT X grubu belirgin olarak erkek çocuklarda ortaya çıkar. Klinik olarak distal zayıf, atrofi, çukur ayak ve distal duyuş kusuru saptanır. Genetik çalışmalar sayesinde birçok CMT alt grubu saptanmakta ve ayrıntılı olarak klinik ve elektrofizyolojik özellikleri ortaya konmaktadır.

Motor, duyuşal ve otonom sinir liflerinin tutulması

Bazı nöropatilerde motor, duyuşal veya otonom fonksiyonlardan biri yalnız başına ya da diğerlerine oranla çok baskın şekilde bozulmuş olabilir.

Sadece motor belirti ve bulgularla (kas kuvvetsizliği, atrofi, fasikülasyonlar) seyreden, duyuşal bulguları olmayan bir periferik sinir sistemi hastalığı tablosunda motor nöron hastalığı-spinal kas atrofisi ya da çok daha nadiren mültifokal motor nöropati en kuvvetli tanı olasılıklarıdır. Bazı periferik nöropatilerde ise motor belirti ve bulgular baskın olmakla birlikte muayenede genellikle daha hafif düzeyde olan duyuşal bulgular da saptanır (Tablo 2).

Birçok duyuşsal veya duyuşsal-motor polinöropatide uyuşukluk, parestezi ve ağrı gibi yakınmalar ve muayenede ekstremitelerde belirgin duyu kusuru bulunur. Çocuklarda sadece duyuşsal liflerin etkilendiği polinöropatiler ise çok nadirdir. Ağrı çeşitli şekillerde polinöropatlilere eşlik edebilir. İyi tanımlanamayan yaygın ağrılar ya da başağrısının altında yatan neden polinöropati olabilir. Çocuklarda görölen duyuşsal ve motor liflerin etkilendiği polinöropatiler arasında diyabet, AIDS, B12 vitamini yetersizliği, sisplatin, talidomid ve pridoksin intoksikasyonuna bağlı polinöropatiler, paraneoplastik sendromlar ile, herediter ve idiyopatik duyuşsal polinöropatiler sayılabilir.

Yaygın rastlanırlmaları, duyuşsal belirti ve bulgulardan ayırıcı tanıda yararlanmamızı güçleştirmektedir. Tanıya yardımcı olabilecek diğer semptomlar arasında ağrı ve dengeşizlik yer almaktadır. Çocuk ve adolesanlar arasında diyabete bağlı distal simetrik polinöropati, ağrılı nöropatiler arasında en sık rastlanılanıdır. Hastalarda alt ekstremitelerde (tabanlar ve ayak parmakları) baskın, istirahatte ve geceleri belirginleşen ağrılar vardır. Vaskülitte bağlı nöropatilerde de tutulan ekstremitelerde belirgin olan distal ve asimetrik bir ağrı olabilir. Yine, Guillain-Barré sendromunda ekstremitelerdeki simetrik uyuşma ve parestezilere ek olarak iyi tanımlanamayan, yaygın, şiddetli bacak, sırt ve bel ağrısı ortaya çıkabilir. Herediter nöropatili hastalar özellikle egzersiz sonrası belirginleşen ağrılı kramplardan yakınabilirler.

Tablo 2. Ön planda motor belirtilerle seyreden nöronopati ve nöropatiler (RJ Barohn, EP Bosch ve BE Smith, değiştirilerek)

| |
|---|
| Motor nöron hastalığı* |
| Mülfokal motor nöropati* |
| Guillain-Barré Sendromu** |
| Akut motor aksonal nöropati* |
| Porfiriye bağlı nöropati* |
| Monomelik amiyotrofi (Hirayama sendromu)* |
| Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP)** |
| Osteosklerotik miyeloma** |
| Diyabetik lumbosakral radikülopleksopati** |
| Kurşun intoksikasyonu** |
| Herediter motor-duyuşsal nöropati (Charcot-Marie-Tooth hastalığı)** |

* Duyuşsal sinir iletimlerinin de normal ya da normale yakın olduğu saf motor sendromlar

**Muayenede genellikle duyuşsal bulgular da saptanır.

Ayrırcı tanı listesini daraltabilecek diğer bir semptom olan dengesizlik, özellikle zaaf ve duyu kaybının ağır olduğu çocuklarda ortaya çıkar. Ayrıca, GBS varyantlarından biri olan Miller Fisher Sendromu (MFS) da zaaf olmaksızın ataksi, arefleksi ve oftalmoparezi ile ortaya çıkar. Bu tipik klinik tablo oldukça tanı koydurucudur. Denge bozukluğu herediter polinöropatilerin de ilk semptomu olabilir. Friedreich ataksisinde olduğu gibi ataksiye duysal ve otonom liflerin etkilendiği polinöropatiler eşlik edebilir. Diğer duyu modalitelerinde daha geri planda bir azalma olabilir. Derin duyu bozukluğu, subakut kombine dejenerasyonda olduğu gibi, medulla spinalis arka kordonlarının tutulmasını da gösteren bir bulgudur. Ancak, arka kordon tutulmasındaki derin duyu bozuklukları genellikle duysal gangliyonopatilerde görülenlere oranla daha az belirgindir. Duysal nöronopatilerde klinik bulgular asimetrik olma eğiliminde iken arka kordon tutulmasında daha simetriktir. Arka kordon lezyonlarında sık olarak piramidal traktus tutulmasına bağlı bulgular da görülürken, duysal nöronopatilerde bu bulgulara genellikle rastlanmaz.

Daha genel bir yaklaşımla, belirli duyu modalitelerinin ön planda tutulmasına dayanarak polinöropatileri kalın lif ve ince lif nöropatileri şeklinde ayırıp tanı listesini daraltmaya çalışabiliriz. Periferik sinirlerde vibrasyon, pozisyon duysusu gibi derin duylar ve tendon refleks yayının aferent bölümü kalın miyelinli liflerle, buna karşılık ağrı ve ısı duysusu miyelinsiz ve ince miyelinli liflerle taşınır. Kalın miyelinli liflerin seçici olarak tutulduğu klinik tablolarda yaygın arefleksi, duysal ataksi, psödoatetoz, vibrasyon ve pozisyon duysusu kaybı olur. Bu hastalarda duysal ataksinin en göze çarpan klinik gösterisi Romberg belirtisidir. Hemen dikkati çekeceği gibi bu klinik özellikler duysal ataksik nöropatileri işaret etmektedir

İnce sinir liflerinin ön planda tutulduğu nöropatilerde ise altta belirgin olmak üzere ekstremitelerde ağrı ve ısı duysusu kaybı, ağırlı pareteziler ve otonom disfonksiyon görülür. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde diğer duyu modaliteleri, motor fonksiyonlar ve denge korunmuştur; tendon refleksleri de korunmuş olabilir. Periferik nöropatilerin gösterilmesi ve ayrırcı tanısında yaygın olarak kullanılan sinir iletim incelemeleri, ön planda kalın miyelinli sinirlerin işlevine dayandığından ince lif nöropatilerinde sıklıkla normal bulunur. Bu nedenle, ince sinir liflerinin seçici olarak tutulduğu nöropatilerde objektif verilerin elde edilmesi güçtür. Gereğinde kantitatif duysal test, otonom sinir sistemine yönelik yatak başı testleri ve elektrofizyolojik incelemelerden, sinir ve deri biyopsilerinden yararlanılabilir. İnce sinir liflerinin seçici olarak tutulduğu polinöropatilerin başlıcaları amiloid nöropatisi, herediter duysal-otonom nöropatiler, kriptojenik duysal polinöropati ve Fabry hastalığıdır. Bazı erken dönem diyabetik distal simetrik nöropati olgularında da benzer özelliklere rastlanabilir. Bir çok polinöropatide, özellikle hastalık progresyon gösterdikçe ilk tutulan duyu modalitesine diğerlerinin katıldığı izlenebilir.

Polinöropatilerde Laboratuvar İncelemeleri

Elektrofizyolojik testler

Sinir iletim incelemeleri ve iğne elektromiyografisi, polinöropatilerin tanısında çoğu kere vazgeçilemeyecek bir yere sahiptir. Günümüzde sağlık kuruluşlarında yaygın olarak bulunan cihazlarla yapılan bu testler, hafif bir polinöropatinin objektif olarak ortaya konmasını ya da bir hastada ortaya çıkan kas zaafının, polinöropatilerin de aralarında bulunduğu hangi nöromüsküler hastalık grubuna bağlı olduğunun belirlenmesini sağlarlar. Bu testler yardımı ile aksonal ve demiyelinizan nöropatiler arasında ayırım yapmak ve böylece ayırıcı tanı listesini önemli ölçüde daraltmak mümkün olur.

Aksonal polinöropatilerde sinir iletim hızları normal veya hafif yavaş, duysal ve bileşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdüleri düşüktür. Demiyelinizan polinöropatilerde ise (Tablo 3) sinir iletim hızları belirgin derecede yavaşlamıştır (normal alt sınırının %70'inden daha yavaş). Sinir iletim incelemeleri herediter ve edinsel demiyelinizan polinöropatilerin birbirinden ayrılmasında da yardımcı olur. Herediter polinöropatilerde sinir iletimlerinde homojen bir yavaşlama izlenirken, edinsel demiyelinizan polinöropatilerde (GBS, CIDP gibi) sinir iletim hızları aynı ekstremitelerde segmentindeki farklı sinirler, aynı sinirin farklı segmentleri ve karşılıklı iki ekstremitenin aynı isimli sinirleri arasında belirgin farklılık gösterir. Edinsel demiyelinizan nöropatilerde sinirler üzerinde

Tablo 3. Başlıca demiyelinizan polinöropatiler (CH Chalk ve RAC Hughes, değiştirilerek)

| |
|---|
| İmmün Kökenli |
| Guillain-Barré sendromu (GBS) ve varyantları |
| Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (CIDP) |
| Mültifokal motor nöropati |
| Paraproteinemik demiyelinizan polinöropatiler |
| Enfeksiyon |
| Difteri |
| Toksik |
| Perheksilen toksisitesi |
| Herediter |
| Charcot-Marie-Tooth hastalığı, Tip 1 ve diğer demiyelinizan formlar |
| Herediter basınca duyarlılık nöropatisi |
| Diğer genetik nedenler (Refsum hastalığı, metakromatik lökodistrofi gibi) |

iletim blokları gösterilebilir ya da GBS'nun erken döneminde olduğu gibi F yanıtlarının kaybolması, latanslarının uzayıp persistanslarının azalması başlıca elektrofizyolojik bulguyu oluşturabilir. İyi planlanarak yapılan elektrofizyolojik testler, klinik muayene ile saptanamayan asimetrik ve fokal sinir lezyonlarının ortaya konmasına da yardımcı olabilir.

Sinir biyopsisi

Periferik sinir biyopsileri oldukça az sayıdaki nöropati nedeninin tanısı için gereklidir. Sinir biyopsisinden bilgi verici sonuçlar alınabilmesi için gönderilen materyalin periferik sinir patolojisi konusunda uzmanlaşmış laboratuvarlarda incelenmesi gerekir. Bazen komplikasyonlara (yara kapanma güçlükleri, biyopsi yerinde enfeksiyon, sinir güdüğü nöromaları, biyopsi yapılan sinirin innervasyon alanında huzursuz edici duyuusal bozukluklar gibi) yol açabilen sinir biyopsilerinin polinöropati düşünülen her hastaya yapılmaması gerekir. Sinir biyopsisinin tanısız değer taşıdığı durumların başında vaskülitte bağlı nöropatiler ve amiloid nöropatileri gelir. Diğer birçok polinöropatide örneğin Charcot-Marie-Tooth hastalığı tip 1-A, herediter basınca duyarlılık nöropatisi, ailesel amiloidoz gibi durumlarda moleküler genetik tanı testleri biyopsiyi gereksiz kılabilir. Leprada aside dirençli mikroorganizmayı deri biyopsisinde göstermek sinir biyopsisi yapmaya oranla daha pratik olabilir.

Diğer Laboratuvar İncelemeleri

Ayrıntılı bir klinik muayene ve elektrofizyolojik testler, incelemede kullanılacak diğer laboratuvar testlerinin seçiminde yardımcı olur. Polinöropatili bir hastanın incelenmesinde yararlı olacak tarama amaçlı laboratuvar testlerinin başlıcaları arasında şunlar sayılabilir: Tam kan sayımı ve lökosit formülü, eritrosit sedimentasyon hızı, genel kan biyokimyası parametreleri (özellikle açlık kan şekeri ve glikozile hemoglobin, kreatinin), T4 ve TSH, romatoid faktör, anti-nükleer antikor (ANA), vitamin B12 düzeyi, serum protein elektroforezi, serum (ve mümkünse idrar) immunelektroforezi (immunofiksasyon ile). İmmün kökenli nöropatilerden bazı GBS varyantları ve multifokal motor nöropati ile ilintili antigangliozid antikorlarının varlığının gösterilmesi tanıya yardımcı olabilir. Ön planda ince lif tutulumu olduğu düşünülen hastalarda otonom testler, kantitatif duyu testleri ve deri biyopsileri yapılabilir.

Polinöropati nedeninin açıklanabilmesi için laboratuvar incelemelerinin kolay ve ucuz olanlarından başlayarak daha güç ve pahalı yöntemlere doğru ilerlenmesi genel bir prensip olarak kabul edilmelidir.

Lomber ponksiyon

İnflamatuvar demiyelinizan poliradikülonöropatiler (GBS ve CIDP) ve sinir köklerinde tutulmanın olduğu diğer bazı periferik nöropatilerde BOS proteini artar. Meningeal karsinomatozis ve lenfomatozise bağlı poliradikülopati ile seyreden olgularda BOS'ta habis hücrelere rastlanabilir.

Görüntüleme Yöntemleri

Benzer şekilde inflamatuvar demiyelinizan poliradikülopatilerde kontrastlı spinal MR incelemesinde sinir kökleri ve cauda equinanın kontrast tuttuğu gösterilebilir ancak bu bulgular spesifik değildir. Ayırıcı tanıda çok yardımcı olmaz, ancak tanıyı destekleyebilir.

Periferik sinir ultrasonografisi yeni bir inceleme yöntemidir. Bu alandaki bilgi ve deneyim birikimi arttıkça bazı periferik nöropatilerin ayırıcı tanısında rol alacağı düşünülebilir.

Genetik İncelemeler

Genetik incelemeler özellikle herediter polinöropatilerin tanınması, anlaşılması ve sınıflandırılmasında yardımcı olmaktadır.

Kaynaklar

- Barohn RJ. Evaluation of patients with peripheral neuropathy and neuronopathy: a pattern recognition approach. American Academy of Neurology. Syllabi-on-CD- ROM. AAN, 2006.
- Bosch EP, Smith BE. Disorders of peripheral nerves. İçinde: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (Eds). Neurology in Clinical Practice. 4. Baskı. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2004: 2299-2402
- El-Abassi R, England JD, Carter GT. Charcot-Marie-Tooth disease: an overview of genotypes, phenotypes, and clinical management strategies. 2014 Apr;6(4):342-55.
- Hughes RAC. Peripheral neuropathy. Brit Med J. 2002;324:466-9
- Mulkey SB, Glasier CM, El-Nabbout B, Walters WD, Ionita C, McCarthy MH, Sharp GB, Shbarou RM. Nerve root enhancement on spinal MRI in pediatric Guillain-Barré syndrome. Pediatr Neurol. 2010 Oct;43(4):263-9.
- Pestronk A. (2008). Polyneuropathy differential diagnosis. <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/naltbrain.html>
- Rinaldi R, Patel A. Inherited polyneuropathies. PM R. 2013 May;5(5Suppl):S63-73.Epub 2013 Mar 28.
- Smith BE. Approach to the patient with peripheral neuropathy. American Academy of Neurology. Syllabi-on-CD- ROM. 2FC 003. Peripheral neuropathy. AAN, 2008.
- Öge AE, Parman Y. Periferik sinirlerin yaygın ve çok odaklı hastalıkları. <http://www.itfnoroloji.org/pnp/pnp.htm>

HEREDİTER NÖROPATİLER

Banu Taşçı-Fresko, Yeşim Gülşen-Parman

Hereditör nöropatiler nadir görülen hastalıklardır. Bazılarına merkezi sinir sistemi tutulumu da eşlik edebilir. Fenotipik özellikler aileden aileye değişebilir veya aynı aile içinde de değişkenlikler görülebilir. Hereditör nöropatilerin bir bölümü Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu bölümde başlıca tüm hereditör nöropatiler içinde en sık görülen Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığından söz edilecektir. CMT hastalığının prevalansı 1/2500'dir. Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında Charcot, Marie ve Tooth (CMT) tarafından tanımlanmasından bu yana, moleküler biyoloji alanındaki gelişmelerin en çok aydınlatılabildiği hereditör nöropati grubudur. Bu alanda olan önemli gelişmeler CMT hastalığının bir bölümüne tanı konmasını kolaylaştırmıştır. Klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik temellere dayandırılan sınıflamaların yerini artık genetik sınıflama almaktadır. Bulunan genetik defektler ayrıca hücre biyolojisinde rol oynayan proteinlerin işlevleri konusunda önemli ipuçlarına ulaşmamızı sağlamaktadır. Günümüzde artık bu proteinlerin hücre içinde üstlendikleri fonksiyonlar ve birbirlerini nasıl etkiledikleri konusunda daha çok bilgiye sahibiz, bu sayede de tedavi ile ilgili adımlar atılmaya başlanmıştır. Son yıllarda araştırmalar ağırlıklı bu yönde ilerlemektedir.

Genetik olarak heterojen bir hastalık olduğu bilinmektedir, buna karşılık klinik fenotip daha homojendir. Alt ekstremitelerde baskın distal zaaf ve atrofi, azalmış ya da kayıp derin tendon refleksleri, distal duyu kaybı ve bu tabloya eşlik eden pes kavus, çekikç parmak gibi deformiteler başlıca klinik özelliklerdir (Şekil 1).

Bilindiği gibi daha önce HMSN (hereditör motor duysal nöropati) adı verilen bu nöropati ilk tanımlandığında elektrofizyolojik ve histopatolojik özelliklerine göre demiyelinizan (HMSN1) ve aksonal (HMSN2) olarak sınıflandırılmıştır. CMT adı hastalığın genetik özellikleri tanımlanmaya başladıktan sonra, tabloyu ilk kez tarif eden bilim adamlarının isimlerine atfen (Charcot/Marie/Tooth) kullanılmıştır. Bu nöropati günümüzdeki geçerli sınıflamaya göre demiyelinizan [(Otozomal dominant) CMT1, (Otozomal resesif) CMT4] ve aksonal [(Otozomal dominant) CMT2, (Otozomal resesif) OR-CMT2] olarak adlandırılmaktadır. Demiyelinizan formlarında ileti hızları homojen olarak oldukça yavaşlamıştır. Median sinirin motor ileti hızının 38 m/s altında olması hastalığın primer olarak demiyelinizasyonla gittiğini gösterir, aksonal formunda ise ileti hızı normal ya da normalden biraz daha düşüktür. Tanı yöntemi olarak sinir biyopsisine

moleküler biyoloji çağından önce başvurulurdu, fakat günümüzde daha çok bazı ilginç feno/genotiplerde uygulanmaktadır. Birkaç CMT formunda histopatolojik özellikler dikkat çekicidir, buna rağmen sinir biyopsisine dayanılarak genotip-fenotip korelasyonu mümkün değildir. Ayrıca yine demiyelinizan ve aksonal mikst tip özellikler taşıyan, X'e bağlı geçiş özelliği olan CMTX de tanımlanmıştır. Çocukluk çağında başlayıp, çok düşük ileti hızlarıyla seyrederek demiyelinizan özellikler gösteren, otozomal resesif olarak geçtiği düşünülen Dejerine-Sottas Hastalığı (DSH) ilk tarif edildiğinde otozomal resesif olarak geçtiği düşünülse de, son yıllarda yapılan genetik çalışmalar geçişin daha çok otozomal dominant olduğunu göstermiş, hastalıktan sorumlu olan genlerin CMT-1'e neden olan bazı genlerin (örneğin, PMP-22, P0 ve EGR2) nokta mutasyonlarına bağlı olduğunu kanıtlamıştır. Daha sonra Dejerine ve Sottas'ın tarif ettiği gibi otozomal resesif geçiş gösteren az sayıda aile de tarif edilmiştir. DSH ile ilgili olan gen defektlerinin CMT tip 1'de gösterilenlerle aynı olması ve ailelerin çoğunda dominant geçişin saptanması, Dejerine-Sottas Hastalığının CMT-1'in bir varyantı olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle DSH, demiyelinizan CMT formlarının bir alt grubu olduğu kabul edilmiştir.

Daha ağır bir klinik tablo sergileyen resesif geçişli olgular daha azdır (Avrupa'da %10'dan az). Buna karşılık ülkemiz gibi akraba evliliklerinin sık olduğu toplumlarda da resesif olgulara daha çok rastlanmaktadır, bu oranın %30-50'ye ulaşabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Gerek demiyelinizan, gerekse aksonal formlarda otozomal resesif olgular daha erken yaşlarda başlayıp daha ağır klinik özellikler gösterir. Batıda yapılan



Şekil 1. Ayaklarda deformite.

Tablo 1. Herediter polinöropatiler

Herediter motor-duysal nöropatiler (HMSN veya CMT) (Bakınız: <http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html>)

2- Herediter motor sendromlar**a) Herediter ALS –**

Dominant: ALS1, ALS3, ALS4; ALS6, ALS7, ALS8, ALS9, ALS10, ALS11, ALS12, ALS13, ALS14

Resesif: : ALS2, ALS5, ALS6, ALS12, ALS16

X'e bağlı: ALS15, ALS1, ALS-FTD-3, ALS6

Çocukluk çağında başlayanlar: ALS2, ALS4, ALS5, ALS6, ALS16

b) Bulber sendromlar: AAA sendromu, Fazio-Londe, Kennedy sendromu**c) Spinal müsküler atrofi (SMA).****d) Distal SMA -Herediter motor nöropati (HMN).**

Dominant: HMN1, HMN2 (A-B-C), HMN5 (A-B), HMN7 (A-B), CMT2O

Resesif: HMN6

X'e bağlı

3- Herediter duysal nöropatiler ve familial disotonomi**a) Otozomal dominant duysal nöropatiler**

Herediter duysal nöropati tip I (HSN-1) [IA-IB-IC-ID-IE]

b) Otozomal resesif duysal nöropatiler

Konjenital duysal otonomik nöropati tip II (HSAN-II) [II-IIB-IIC]

Familial disotonomi (HSAN-III veya Riley-Day Sendromu)

Konjenital duysal nöropati ve anhidrozis (HSAN-IV)

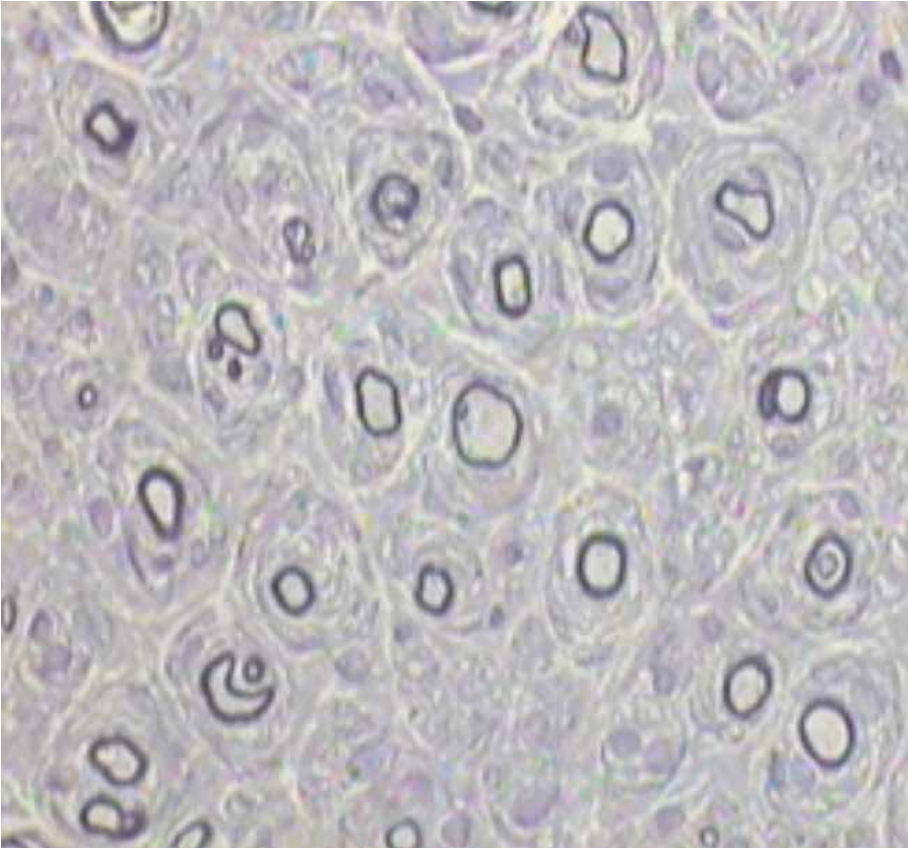
Ağrıya duyarsızlık (anhidrozis yok) HSAN V

4- Metabolik defektlere bağlı nöropatiler**a) Lipid****b) Lipoprotein****c) Fitanik asid (Refsum Hastalığı)****d) Alfa-galaktozidaz (Fabry Hastalığı)****e) Amiloidoz****f) Porfiri****5- Merkez sinir sistemi tutulumuyla birlikte giden herediter nöropatiler****a) Dev aksonal nöropati****b) Friedreich Hastalığı****c) Nöroakantositoz**

epidemiyolojik çalışmalara göre hastaların otozomal dominant geçişli demiyelinizan olguların %70'inde CMT 1A duplikasyonu görülür. Yine bu çalışmalarda göre tüm CMT olgularının yarısında bu mutasyona rastlanır (CMT hastalığı ile ilgili tanımlanan mutasyonlar için bakınız: <http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html>).

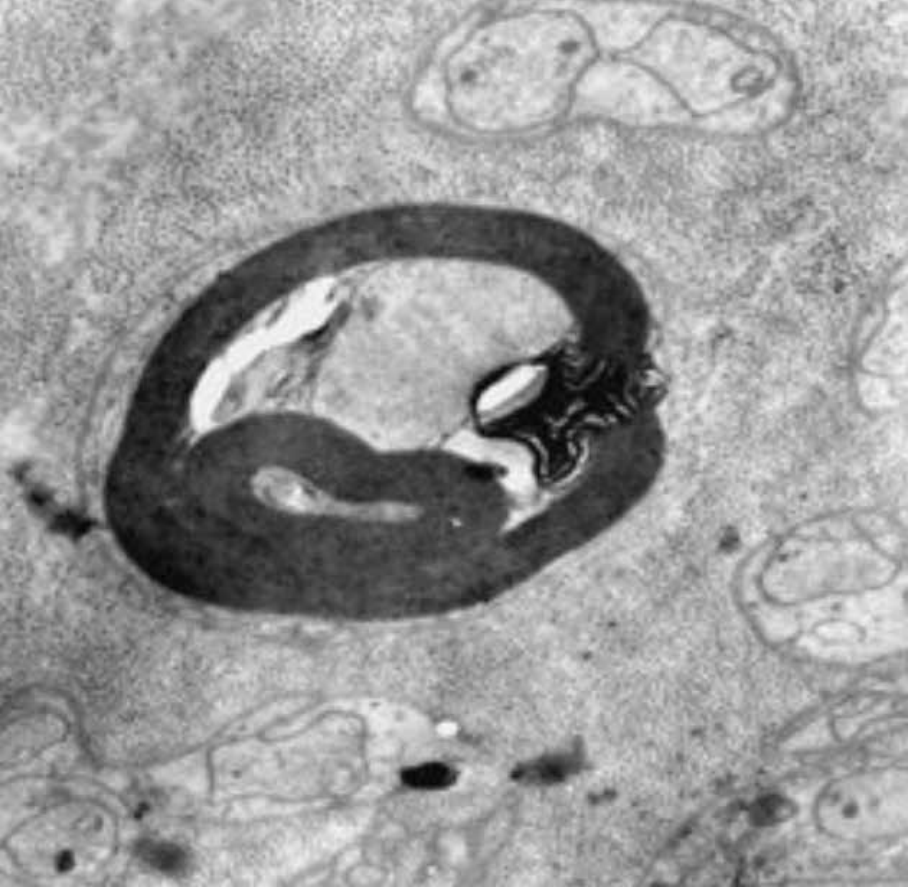
CMT-1 (HMSN-1)

Otozomal dominant olarak geçen bu hastalık genellikle ilk ya da ikinci dekatta başlar. Ayaklarda pes kavus ve çekiç parmak deformitesi görülür. Alt ekstremitelerde belirgin olan distal zaaf ve atrofi klinik tabloya hakimdir. Atrofi daha çok peroneal kasları tutar. Bu nedenle ince bilekli ve yukarıda adı geçen ayak deformiteleri olan hastalarda ilk



Şekil 2.

tanı olasılığı CMT hastalığıdır. Subjektif duysal yakınmalar geri plandadır. Buna karşılık muayenede daha çok uçları tutan hipoestezi bulunabilir, vibrasyon duyusu bozuktur. Kemik veter refleksleri hastalığın hafif formlarında ya da başlangıcında alınabilir, fakat hastaların yarısından fazlasında tamamıyla kayıptır. Elektrofizyolojik olarak, distal latanslarda uzama, ileti hızlarında uniform yavaşlama, geç yanıtlarda uzama veya kayıp ile belirgin demiyelinizan bulgular görülür. CMT1 hastalarında medyan motor ileti hızı 38 m/sn altında, ortalama 20m/sn'dir. Özellikle bacaklarda, duysal ve motor yanıtların amplitüdüleri düşük saptanabilir, yanıtlar alınamayabilir. İğne EMG'sinde distalde kronik reinnervasyon bulguları görülür. Doğumu takiben ilk 1 ay içerisinde sinir ileti hızlarını



Şekil 3. Fokal olarak katlanmış miyelin.

ölçmek mümkündür, 5 yaş sonrası değerler erişkin değerlere yakındır. Histopatolojik incelemeler Schwann hücre proliferasyonu ile birlikte demiyelinizan özellikler taşır, buna akson kaybı eşlik eder (Şekil 2) (İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Nöromüsküler Hastalıklar İnceleme Laboratuvarı arşivi).

CMT-4

Otozomal resesif (OR) geçen demiyelinizan CMT hastalığına CMT 4 adı verilir. Klinik özellikler açısından otozomal dominant forma benzer, fakat semptomların başlangıcı daha önce de söz edildiği gibi genellikle daha küçük yaşta ve daha ağır seyreder. Yaptığımız çalışmalarda, ülkemizde akraba evliliklerinin sıklığından dolayı literatüre göre daha yüksek oranda otozomal resesif geçiş olduğunu saptadık. En sık görülen genotipler ve bunlara yol açan mutasyonlara ait başlıca proteinler şunlardır: CMT 4A: "Gangliozide-induced differentiation-associated protein" (GDAP1-kromozom 8q21.1), CMT 4B: "Myotubularin-related protein-2" (MTMR2-kromozom 11q22.1) Bu mutasyonun histopatolojisine, çok spesifik olmamakla birlikte, özellikle elektron mikroskopisine "fokal olarak katlanmış miyelin" görünümü hakimdir (Şekil 3) (İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Nöromüsküler Hastalıklar İnceleme Laboratuvarı arşivi), CMT 4C: özellikle erken yaşlarda başlayan kifo-skolyoz eşlik eder, (SH3TC2 (KIAA1985) , kromozom-5q23-q33), CMT 4D Lom: Çingene ırkında görülür, "N-myc Downstream-Regulated Gene 1" (NDRG1-kromozom 8q24), çocukluk çağında başlayan, başlıca ataksinin eşlik ettiği CMT 4F: (Periaxin-kromozom 19q13). Ayrıca son yıllarda saptanan OR demiyelinizan özellikte nöropatiye yol açan HK1 (Hexokinase 1), FGD4 (Frabin), FIG4 sayılabilir.

OD-CMT-2

CMT-1'e göre daha nadir görülür. Başlangıç yaşı da daha geçtir. Otozomal dominant geçer. Klinik özellikler CMT-1'deki gibidir. Daha önce de belirtildiği gibi akson kaybının elektrofizyolojik ve histopatolojik özelliklerini taşır. Moleküler biyoloji alanındaki son yıllardaki çalışmalar bu fenotipe neden olan bir çok gen defekti ortaya koymuştur. Bulunan genlerden biri CMT 2A1 fenotipine yol açan sinaptik vesiküllerin anterograd transportundan sorumlu bir kinezin olan KIF 1B, diğeri (CMT2A2) mitokondrilerde füzyon işlevini üstlenen Mitofusin 2 (MFN2) mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Bu mutasyon OD-CMT2 formunun en sık görülen mutasyonudur. CMT2B ve CMT2D ise sırasıyla GTP bağlayan ve veziküler transportta rol üstlenen RAB7, protein sentezinde etkin olan Glycyl tRNA Sentetazın (GARS) mutasyonlarına bağlı olarak gelişir. CMT2B' de ağır duyu kaybına bağlı, özellikle ayaklarda ülserlere rastlanır. CMT2D ise herediter distal motor nöropati (HMN) tip V'le aleliktir. CMT 2E fenotipindeki hastalarda mutasyonu bulunan, akson transportunda rol alan nörofilamentlerle ilgili neurofilament light chain (NF-L) genidir. "Heat shock" proteinlerinden olan HSPB1'in mutasyonu ise CMT2F ye yol açar.

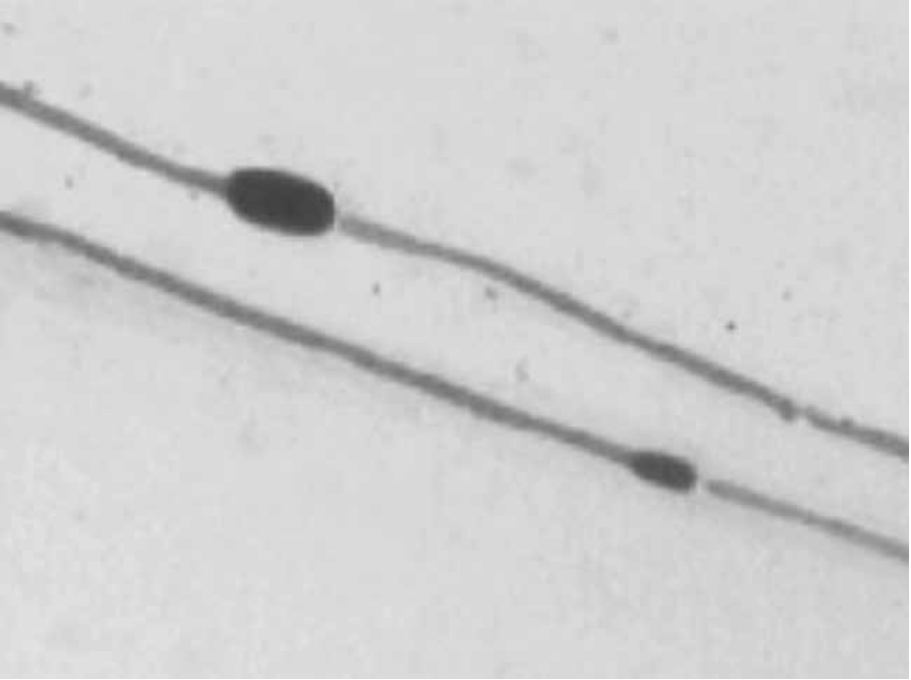
OR-CMT 2

Otozomal resesif geçişli, OR-CMT 2A fenotipindeki hastalarda, ayrıca Emery-Dreifus Müsküler Distrofi ve Kavşak tipi Müsküler Distrofi gibi hastalıklara da yol açan Lamin A/C

genine ait mutasyon bulunmuştur. Laminler nükleer laminada yer alan proteinlerdir. OR-CMT+ ses kısıklığı grubunda yer alan hastalarda ise, yine resesif geçişli, demiyelinizan CMT'lerden CMT 4A'ya da neden olan "Gangliozide-induced differentiation associated" protein 1 (GDAP 1) geninde mutasyon saptanmıştır. GDAP 1 hem merkezi sinir sisteminde hem de Schwann hücrelerinde bulunan bir proteindir. Anlaşıldığı gibi CMT-2 de CMT-1 gibi genetik olarak heterojendir. Otozomal resesif aksonal nöropatiye neden olanların arasına ayrıca MED25, NEFL eklenmiştir.

CMT X

X kromozomunun uzun kolundaki (Xq13-22) Connexin 32 geninin mutasyonuna bağlı gelişir. Bu gen miyelinin kompakt olmadığı, Ranvier boğumuna yakın bölgelerdeki iyon alış-verişini düzenleyen proteinleri (gap-junction proteins) kodlar. CMT-1A dan sonra en sık görülen genotiptir, tüm demiyelinizan olguların %10-16'sını oluşturur. Erkeklerde klinik tablo daha ağırdır. Elektrofizyolojik ve histopatolojik çalışmalar demiyelinizasyonla birlikte aksonal tutulumun da olabileceğini göstermiştir. Aksonal



Şekil 4. Tomaküla.

tutulum genellikle taşıyıcı kadınlarda görülür. Son yıllarda yapılan çalışmalar CMT'nin bu formunda ayrıca merkezi sinir sistemi tutulumuna ait bulgular da olabileceğini göstermektedir. Bu hastaların kraniyal manyetik rezonans (MR) incelemelerinde ak maddeyi tutan, multipl skleroz hastalığındaki lezyonlara benzer lezyonlar görülebileceği bildirilmiştir. Bunun da oligodendrositlerin Connexin 32 proteinini barındırmasına bağlı olduğu anlaşılmıştır.

Ailesel basınca duyarlılık nöropatisi (Tomaküler Nöropati)

Otozomal dominant geçer. Gelip geçici, ağrısız duysal-motor defisitlerle karakterizedir. Elektrofizyolojik olarak, özellikle sinirlerin sık tuzaklandığı yerlerde iletim bloklarının hakim olduğu demiyelinizan bir nöropatidir. En çok etkilenen sinirler, peroneal, ulnar, radyal sinirlerdir. Brakiyal pleksus da tutulabilir. Bazı hastalarda tekrarlayıcı defisitler kronik progresif bir seyre de yol açabilir. Sinir biyopsisindeki tipik görünüm fokal miyelin kalınlaşmasıdır, buna Latince'de sosis anlamına gelen "tomaküla" adı verilir Şekil 4 (İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Nöromusküler Hastalıklar İnceleme Laboratuvarı arşivi). Genetik çalışmalar bu nöropatinin 17. kromozomda, PMP22'yi kodlayan bölgenin (17p11.2) delesyonu sonucu ortaya çıktığını kanıtlamıştır. Yukarıda da söz edildiği gibi aynı bölgenin duplikasyonu CMT 1A fenotipine neden olmaktadır.

Herediter Duysal ve Otonom Nöropati (HSAN)

Küçük myelinli ve myelinsiz liflerin etkilendiği kalıtsal polinöropatilerdir. Onikiden fazla genetik mutasyon bildirilmiştir. Alt ekstremitelerde baskın ağrı/ısı duyu kaybı ve otonom sinir sistemi tutulumu mevcuttur. Dorsal kök gangliyonu ve ön boynuz tutulumuna sekonder ağır aksonal kayıp, gastrointestinal, solunum, kardiyovasküler sistemlerde ve gözde otonom sinir harabiyeti görülebilir. OD duysal aksonal nöropati (HSAN I), OR konjenital ağrıya duyarsızlık nöropatisi (HSAN II, IV ve V), OR familial disotonomi sendromu (HSAN III) olarak alt gruplara ayrılırlar.

Distal Hereditör Motor Nöropatiler (dHMN)

Alt motor nöronların yavaş dejenerasyonu sonucu distal ve simetrik atrofi ve zaaf ile seyreden hastalıklarıdır. CMT'lere, özellikle CMT2'ye benzerlik göstermekle birlikte en önemli farkı duysal tutulum görülmemesidir. OD veya OR geçiş gösterebilir.

Tedavi

Bu grup hastalıkların bilinen tedavisi olmamakla birlikte, son yıllarda CMT'nin demiyelinizan formu için bazı hayvan deneyleri yüz güldürücü sonuçlar vermiştir. Bu tedavi denemelerinin başında progesteron antagonistleri, nörotrofin ve C-vitamini ile olanlar dikkati çekmektedir. C vitamini ile ilgili yapılan çok merkezli çalışmaların sonucunda bu tedavinin etkinliği kanıtlanamamıştır. Büyüme faktörlerinden nörotrofinle ilgili yayınlanan kontrollü çalışma yüz güldürücü sonuçlar vermiştir ve demiyelinizan CMT'nin tedavisi için gelecek vaad etmektedir.

Diğer Herediter Nöropatiler

Porfiri "Heme" sentezindeki defekt sonucu gelişir. Süksinil CoA ve glisinden "Heme" oluşana kadar geçen aşamalardaki enzim defektlarına göre 3 çeşidi tanımlanmıştır. Otozomal dominant geçişlidir. Nöropati karın ağrısı atakları ve psikiyatrik bozuklukları takiben 2-3 gün içinde ortaya çıkar. Akut başlangıçlı yaygın kas kuvvetsizliği ile seyrettiğinden Guillain-Barré sendromuna benzer. Tablonun başlangıcında proksimal olan zaaf genellikle asimimetrikdir. Solunum sıkıntısı ve otonomik belirtiler eşlik edebilir. Elektrofizyolojik olarak aksonal tutulumun ön planda olması Guillain-Barré sendromundan ayırır. Nöropatinin düzelmesi akson hasarının derecesine bağlıdır. Sulfonamid, griseofulvin, barbitürat, fenitoin gibi ilaçlar porfiri ataklarının ortaya çıkmasına neden olur.

Dev Aksonal Nöropati

Çocukluk çağında başlayan motor ağırlıklı nöropatiye neden olan bir hastalıktır. Sporadik veya otozomal resesif geçişlidir. İskelet deformitelerinin de eşlik ettiği tabloda giderek bozulan yürümenin yanında, santral sinir sistemi tutulumuna ait bulgular da bulunur. Bunlar başlıca, piramidal belirtiler, ataksi ve mental geriliktir. Bu hastalar 20 yaşına gelmeden kaybedilirler. Fenotipik özelliklerinden biri sert, kıvrıkcık saçlardır ("kinky hair"). Histopatolojik olarak nodal veya internodal yerleşimli, segmenter olarak çap genişlemesi gösteren aksonların varlığı tanı koydurtucudur.

Friedreich Ataksisi

Otozomal resesif geçişlidir. Moleküler biyoloji alanındaki çalışmalar 9q13 lokusundaki GAA trinükleotid artışına bağlı olduğunu göstermiştir. İlk ya da 2. dekatta başlar. Refleks kaybı ve propriyoseptif defisitlerle karakterize, ilerleyici nitelikteki duyuşal nöropatiye serebellar ataksi ve dizartri eşlik eder. Babinski delili bulunur. Ayrıca, kardiyomyopati, endokrin bozukluklar, katarakt gibi multi-sistemik tutulum bulguları da görülür. Prognoz kötüdür, hastalar genellikle 35 yaş civarında kaybedilir. Son yıllarda, sentetik bir koenzim Q10 analogu olan ve mitokondri membranında elektron taşımasında düzenleyici rolü olan idebenonun Friedreich ataksisi tedavisinde olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Bu etki nörolojik semptomlar üzerine olduğu gibi kardiyomyopatiyi de tedavi edici nitelikte bulunmuştur.

Kaynaklar

- Bird T. D., J. Ott, E. R. Giblett. Evidence for Linkage of Charcot-Marie-Tooth Neuropathy to the Duffy Locus on Chromosome 1. *American Journal of Human Genetics*. 1982;34: 388-94.
- Bissar-Tadmouri N, Parman Y, Boutrand L, Deymeer F, Serdaroglu P, Vandenberghe A, Battaloğlu E. Mutational analysis and genotype/phenotype correlation in Turkish Charcot-Marie-Tooth Type 1 and HNPP patients. *Clin Genet*. 2000 Nov;58(5):396-402.
- Bissar-Tadmouri N, Nelis E, Zuchner S, Parman Y, Deymeer F, Serdaroglu P, ve ark. Absence of KIF1B mutation in a large Turkish CMT2A family suggests involvement of a second gene. *Neurology*. 2004 May 11;62(9):1522-5.

- Dejerine H, Sottas J. Sur la nevrite interstitielle, hypertrophique et progressive de l'enfance. CR Soc Biol (Paris)1893;45: 63-96.
- Dubourg O, Azzedine H, Verny C. Autosomal-recessive forms of demyelinating Charcot Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med* 2006; 8: 75-86.
- Dyck P J and Lambert E H. Numbers and diameters of myelinated fibers and compound action potential of sural nerve: Control and hereditary neuromuscular disorders, *Trans Amer Neurol Assoc* .1966;91:214-217.
- Dyck P J, Lambert E H. Lower motor and primary sensory neuron disease with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968 ; 18; 603-18.
- Kabzinska D, Hausmanowa-Petrusewicz I and Kochanski A. Charcot-Marie-Tooth disorders with an autosomal recessive mode of inheritance. *Clin Neuropathol* 2008;27: 1-12.
- Lupski JR, Montes de Oca-Luna R, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzeta V, Trask BJ, ve ark. DNA Duplication Associated with Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A. *Cell* 1991; 66: 219-239
- Nelis E, Van Broeckhoven C. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1 and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a European collaborative study. *Eur J Hum Genet* 1996;4:25-33.
- Pareyson D, Marchesi C and Salsano E. Hereditary predominantly motor neuropathies *Curr Opin Neurol* 2009;22: 451-459.
- Pareyson D, Reilly MM, Schenone A, Fabrizi GM, Cavallaro T, Santoro L, ve ark. Ascorbic acid in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A (CMT-TRIAAL and CMT-TRAUK): a double-blind randomised trial. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):320-8.
- Parman Y, Plante-Bordeneuve V, Guiochon-Mantel A, Eraksoy M, Said G. Recessive inheritance of a new point mutation of the PMP22 gene in Dejerine-Sottas disease. *Ann Neurol* 1999; 45:518-22.
- Parman Y, Battaloğlu E, Barış I, Bilir B, Poyraz M, Bissar-Tadmouri N, ve ark. Clinopathological and genetic study of early-onset demyelinating neuropathy. *Brain*. 2004 Nov;127(Pt 11):2540-50.
- Parman Y. Hereditary neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2007 Oct;20(5):542-7.
- Parman Y, Ciftci F, Poyraz M, Halefoglu AM, Oge AE, Eraksoy M, ve ark X-linked Charcot-Marie-Tooth disease and multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007 Jul;254(7):953-5
- Peter De Jonghe, Vincent Timmerman, Eva Nelis. Hereditary Peripheral Neuropathies. In.; *Neuromuscular Diseases: From Basic Mechanisms To Clinical Management*. Karger Feza Deymeer (Editör) Basel, 2000 Vol:18, 128-146
- Plante-Bordeneuve V, Parman Y, Guiochon-Mantel A, Ali Y, Deymeer F, Serdaroğlu P, ve ark. The range of chronic demyelinating neuropathy of infancy: a clinico-pathological and genetic study of 15 unrelated cases. *J Neurol*. 2001 Sep;248 (9):795-803
- Raeymarkers P, Timmerman V, Nelis E, De Jonge P, Hoojendik, Baas F ve ark. Duplication in Chromosome 17 p11.2 in Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Type 1a (CMT 1a). *Neuromuscular Disorders* 1991;1: 93-97.
- Sahenk Z, Oblinger J, Edwards C. Neurotrophin-3 deficient Schwann cells impair nerve regeneration. *Exp Neurol*. 2008 Aug;212(2):552-6.

- Street VA, Bennett CL, Goldy JD, Shirk AJ, Kleopa KA, Tempel BL, ve ark. Chance. Mutation of putative protein degradation gene LITAF/SIMPLE in Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1C. *Neurology* 2003; 60: 22-26.
- Tardiev DS, Birouk N, Gouider R, Leger JM, Maisonobe T, Brice A, ve ark. Clinical, electrophysiological and molecular genetic characteristics of 93 patients with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 2001;124 (10);1958-67.
- Thomas PK. Autosomal recessive hereditary motor and sensory neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2000; 13:565-568.
- Warner LE, Mancias P, Butler IJ, et al. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet.* 1998; 18: 382-384.
- Zuchner S, Mersyanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J, Dadali EL, ve ark. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet.* 2004 Jun;36 (6):660.

ÇOCUKTA İNFLAMATUVAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİLER

A. Emre ÖGE

Çocuk ve Ergenlerde Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Guillain-Barré Sendromu (GBS)

Poliomiyelitin toplumdaki sıklığının azalmasından sonra GBS, akut ve yaygın gevşek felce neden olan hastalıkların en sık görüleni halini almıştır. Toplumdaki genel insidansı yüz binde 0.6-4, 18 yaşından küçüklerde bildirilen insidansı ise yüz binde 0.5-1.5 arasındadır. Birbirlerinden bazen klinik yönleriyle, bazen de daha çok laboratuvar özellikleriyle ayrılan farklı alt grupları vardır (Tablo 1 ve 2).

Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülönöropati (AIDP)

GBS terimi, pratikte hastalığın bu en sık rastlanan klasik inflamatuvar demiyelinizan formu için kullanılır. Çünkü bu form Batı dünyasında GBS olgularının % 90'ından fazlasında görülür.

Hastaların büyük kısmında GBS'na ait yakınmaların başlangıcından önceki 1-4 haftalık süre içerisinde geçirilen bir üst solunum yolu ya da gastrointestinal traktus enfeksiyonu, cerrahi girişim ya da aşılama gibi bir olay vardır. Hastalığın en sık yerleşme şekli, bacaklardan başlayıp kollara, daha sonra yüze, orofaringeal kaslara ve ağır olgularda solunum kaslarına doğru yükselen kas kuvvetsizliği ile olur. Daha seyrek olarak kollarda veya kranyal alan kaslarında güçsüzlükle de başlayabilir. Birçok kere polinöropati sendromu için tanımlanan genel dağılım şeklinin dışına çıkan ve ekstremitelerde proksimallerinde de belirgin olan bir kas kuvvetsizliği görülür. Duyusal yakınmalar genel olarak daha geri plandadır ve ekstremitelerde uçlarında parestezi ya da nadir olmayarak sırt, bel ve bacak ağrıları şeklindedir. Nörolojik muayenede, tanımlanan alanlardaki kas kuvvetsizliğine ek olarak, hemen daima, tendon reflekslerinin yaygın şekilde kaybolduğu ya da azaldığı görülür. Objektif duyu bulgular daha çok ekstremitelerde uçlarındaki hafif yüzeysel hipostezi veya azalmış vibrasyon ve pozisyon duyusu ile sınırlıdır.

GBS çocuklarda başlıca şiddetli sırt ve bacak ağrıları, yürüme bozukluğu ve dengesizlik yakınmalarıyla ortaya çıkar. Bu özgül olmayan bulgular nedeni ile çocuk olgularda erişkinlere oranla daha fazla tanı gecikmesiyle karşılaşılır. Çocuk hastada duyu muayenesinin güvenilirliğinin azalması bu güçlüğü artırır. Bu nedenlerle günler içinde

Tablo 1. Guillain-Barré sendromunun alt grupları(Rabie veNevo'dan değiştirilerek)

| Alt Grup | Klinik, antigangliosid antikor | Çocukta prognoz | Çocukta tedavi |
|--|--|--|-------------------------------|
| AIDP | Her yaş Asandan simetrik kuvvetsizlik, kranyal sinir, DTR kaybı, dizotonomi EMG: Demiyelinizan motor ve duysal +%30 GM1 | %75-96 tam düzelir. | IVIg, PD |
| AMAN | Çocuklar, genç erişkinler, Doğu Asya ve gelişen ülkeler »AIDP, DTR bazen korunur EMG: aksonal motor, normal duysal GM1, GM1b, GD1a, GD1b, GalNAc-GD1a veya GD1a/GD1b kompleksi | İyi CJ+ ise kötü olabilir | IVIg/PD, etkinliği bilinmiyor |
| AMSAN | Nadir, başlıca erişkinlerde »AIDP EMG: aksonal, motor-duysal GM1, GM1b, GD1a | 12 aya kadar iyileşme CJ+ ise kötü olabilir Bazısı fulminan olabilir | IVIg/PD, etkinliği bilinmiyor |
| MFS | Daha çok erişkinlerde Oftalmopleji, ataksi, arefeksi MFS/Guillain-Barré karışık sendrom olabilir EMG: demiyelinizan motor, aksonal duysal, nöromüsküler geçiş bozukluğu bildirilmiş GQ1b (> 90%), GT1a | »Hafif-orta AIDP Solunum bozukluğu riski | IVIg, etkinliği bilinmiyor |
| »: Benzer, + Yaklaşık, DTR: derin tendon refleksi, PD: plazma değişimi, CJ: Campylobacter jejuni | | | |

gelişen simetrik kas güçsüzlüğü ve tendon reflekslerinde azalma/kayıp olan çocuk hastalarda GBS'nin ön planda düşünülmesi gerekir.

Hastaların yarısında, en sık fasiyal paralizi olmak üzere kranyal sinir felçleri görülür. Orofaringeal kaslarda kuvvetsizlik olguların yarısında, göz hareketi felçleri % 10-20 kadarında gelişir. Nadir olarak papilla ödemi görülebilir ve çok artmış BOS proteini ile birlikte olur (>200 mg %). Otonom sinir sistemi bozuklukları hastaların yarısı kadarında görülür ve şiddetli motor disfonksiyonu, solunum yetersizliği olan olgularda daha sıktır. Çocuklardaki otonom belirti ve bulgular arasında kan basıncı düzensizlikleri, sinus taşikardisi, pupilla anormallikleri ve terleme bozuklukları sayılmıştır. Nadiren geçici idrar retansiyonu ve adinamik ileus olabilmekle birlikte, ciddi ve kalıcı nitelikte sfinkter kusuru GBS tanısından uzaklaştırıcı bir kriter olarak ele alınmalıdır. Bazı çocuk hastalarda başağrısı, kusma, menenjizm ile bir ensefalopati görünümü olabilir. Tablo 3'te GBS tanısını kuvvetlendiren ve bu tanıdan uzaklaştıran faktörler ele alınmıştır.

Kas kuvvetsizliği, şiddet ve dağılım alanı olarak progresyonunu 4 hafta içerisinde tamamlar, çocuk olguların % 80'inde 2 hafta içerisinde platoya ulaşır. Bir aydan daha uzun süre progresyon gösteren çocuk yaşta edinsel demiyelinizan polinöropati olgularıkronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) olarak değerlendirilir (erişkinlerde bu süre 2 ay olarak kabul edilmiştir). Progresyon aşamasında fulminan bir seyir izleyerek 24-48 saat içinde solunum yetersizliğine kadar ilerleyen hastalar da görülebilir. Progresyonun durmasından sonra hastalık 2-4 haftalık bir plato ve bunu izleyen yavaş bir iyileşme dönemine girer.

GBS seyrinde ortaya çıkan kas kuvvetsizliğinin şiddeti büyük değişkenlik gösterir. Hastaların bir kısmı ekstremitte ve yüz kaslarında hafif kuvvetsizlikle ambulatuvar kalabilirken, bir kısmında kuadrupleji ve mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetersizliğine doğru ilerler. Ancak çocuk olgularda solunum yetersizliği gelişme oranı ve buna bağlı olarak GBS'den ölüm sıklığı erişkinlere göre daha düşüktür (% 1-2). GBS çocuklarda daha iyi bir seyir ve daha hızlı iyileşme gösterir, olguların % 90-95'i bir yıl içerisinde tam iyileşir (erişkin olgularda yaklaşık % 20 oranında kalıcı belirti ve bulgular vardır). Hastaların % 4-7'sinde GBS rekürrensi olur.

Tablo 2. Çocuklukta tanımlanmış nadir GBS varyantları (Rabie veNevo'dan)

| |
|------------------------------------|
| Miller-Fisher sendromu |
| "Polyneuritis cranialis" |
| Faringeal-servikal-brakial varyant |
| Akut oftalmoparezi |
| Akut duyusal nöropati |
| Akut pandizotonomi |
| Paraparezi |

Akut Motor Aksonal Nöropati (AMAN)

Kuzey Çin'de yaz aylarında görülen ve epidemiler oluşturan bir GBS formu olarak tanımlanmıştır. Diğer ülkelerde de sporadik olarak görülen bu form, batı ülkelerinde

Tablo 3. Tipik bir GBS tablosu için tanıyı kuvvetlendiren ve bu tanıdan uzaklaştıran faktörler (van Doorn ve ark.'dan değiştirilerek)

| |
|---|
| Tanı için gerekli |
| Kol ve bacaklarda ilerleyici kuvvetsizlik (sadece bacaklardan başlayabilir) |
| Azalmış, kayıp tendon refleksleri |
| Tanıyı kuvvetle destekler |
| Semptomların günler boyunca-4 haftaya kadar ilerlemesi |
| Semptomların oldukça simetrik olması |
| Hafif duyuşsal belirti ve bulgular |
| Kraniyal sinir tutulması (özellikle bilateral fasiyal kas kuvvetsizliği) |
| Otonom fonksiyon bozukluğu |
| Ağrı (sıklıkla vardır) |
| Yüksek BOS proteini |
| Tipik elektrofizyolojik bulgular |
| Tanıdan şüphe ettirir |
| Başlangıçta şiddetli pulmoner fonksiyon bozukluğu ve ekstremitelerde az oranda kuvvetsizlik |
| Başlangıçta şiddetli duyuşsal bulgular ve az oranda kuvvetsizlik |
| Başlangıçta mesane-barsak fonksiyon bozukluğu |
| Başlangıçta ateş |
| Keskin duyu seviyesi |
| Az oranda kuvvetsizlik, solunum bozukluğu yok, yavaş ilerleme (subakut form veya CIDP akla gelmeli) |
| Kuvvetsizlikte belirgin ve ısrarlı asimetri |
| Kalıcı mesane ve barsak fonksiyon bozukluğu |
| BOS'ta artmış mononükleer hücre (>50/mm ³) |
| BOS'ta polimorfonükleer hücre varlığı |
| Merkezi sinir sistemi bulgularının varlığı |

rastlanan GBS'lerin % 5'ten azını oluşturur. Klinik tablo başlıca motor belirti ve bulgularla seyrederek, duyuşsal bulgular görülmez. Kranial sinir tutulması nadirdir. Periferik sinirlerde inflamasyonun geri planda olduğu ve demiyelinizasyonun bulunmadığı bir aksonal hasar söz konusudur. Prognoz genellikle AIDP'de karşılaşılandan çok farklı değildir. Akson hasarının belirgin olduğu yavaş iyileşen az sayıdaki ağır hasta hariç, uygun tedavi gören çocuk AMAN hastalarının büyük kısmı bir yıl içerisinde tam düzelme gösterir.

Akut Motor-Duyusal Aksonal Nöropati (AMSAN)

Motor ve duyuşsal belirtilerle seyreden ve periferik sinirlerde inflamasyon-demiyelinizasyon yerine aksonal hasarın söz konusu olduğu bir GBS formudur. Kas zaafının progresyonu daha hızlı, şiddeti daha fazladır. Akson hasarını izleyen yavaş sinir rejenerasyonu nedeni ile iyileşme yavaş olabilir. AMAN ve AMSAN'ın ön planda aksonal hasara yol açan bir GBS spektrumu oluşturduğu, ikincisinin daha ağır ve yaygın seyreden (motor ve duyuşsal sinir liflerini daha belirgin oranda tutan) bir form olduğu düşünölmektedir.

Miller Fisher Sendromu (MFS)

GBS'nun ataksi, arefleksi ve eksternal oftalmopleji ile seyreden bir diğer alt tipidir. Hastalar oftalmoplejiye bağlı çift görme, dengesizlik, hareketlerinde beceriksizlik ve bazen ekstremitelerde paretezilerden yakınır. Pupillalar genellikle normaldir. Pitoz, orofaringeal kaslar ve yüz kaslarında kuvvetsizlik olabilir. Olguların yaklaşık 1/3'ünde ekstremiteler ve solunum kaslarında da kuvvetsizlik gelişir. Bickerstaff beyin sapı ensefaliti ile MFS arasında bir ilişki olduğu, benzer otoimmün süreçlerin periferik ve merkez sinir sistemi yapılarını etkileyerek bu iki tabloyu ve bazen her ikisinin özelliklerini bir arada barındıran olguları ortaya çıkarabildiği ileri sürölmüştür.

Hastalık öncesi olaylar

GBS'li çocuk olguların % 50-82'sinde hastalığın 1-3 hafta öncesinde geçirilmiş bir enfeksiyon ya da aşılama söz konusudur (üst solunum yolu enfeksiyonu % 60, gastrointestinal enfeksiyon % 30). En sık olarak belirlenen enfeksiyon ajanı *Campylobacter jejuni*'dir. Ebstein-Barr virüsü, sitomagalovirüs (CMV), *Haemophilus influenzae* ve *Mycoplasma pneumoniae* GBS ile ilişkisi bilinen enfeksiyon ajanlarıdır. Hepatit A ve B, HIV ve herpesvirüs enfeksiyonlarının da GBS ile ilişkisi bildirilmiştir. *C. jejuni* enfeksiyonunu izleyen GBS'ler daha çok motor belirtilerle ve aksonal tutulma ile seyretmektedir. CMV enfeksiyonundan sonra gelişen GBS olgularının ise duyuşsal belirti ve bulguları belirgin, daha sık kranial sinir tutulması ve solunum yetersizliği olan hastalar olduğu bildirilmiştir. GBS'ye öncelik ettiği bildirilen diğer olaylar, aşılammalar (influenza, kuduz, tetanoz ve difteri toksoidleri, oral poliomiyelit aşısı), cerrahi girişimler ve bazı ilaçların kullanımıdır. GBS, sistemik lupus eritematozus gibi hastalıkların seyrinde ya da Hodgkin hastalığı, erken HIV enfeksiyonu veya organ transplantasyonu nedeniyle yapılan farmakolojik immunosupresyon gibi immün yetersizlik durumlarında da ortaya çıkabilir. GBS ile aşılammalar arasında bir ilişki bulunsa bile bu zayıf ve düşük

olasılıklı bir ilişkidir. Bununla birlikte, GBS geçiren olgularda relaps riskini düşürmek için influenza aşılmasını 1 yıl kadar geciktirmek yerinde bir davranıştır. Herhangi bir aşılamanın ardından GBS geliştiğinden kuşkulanan bir hastada aynı aşının yeniden uygulanmasından kaçınmak gerekir.

Patoloji ve patogenezi

GBS'nun AIDP formunda başlıca histopatolojik bulgular endoneuriumda mononükleer inflamatuvar infiltrasyon ve sinir liflerinde segmental demiyelinizasyondur. Sinir köklerinden distal intramüsküler sinir dallarına kadar periferik sinirlerin her tarafında bu lezyonlar görülmekle birlikte, kan-sinir bariyerinin immün süreçlere az engel teşkil ettiği en proksimal ve en distal segmentler (sinir kökleri ve terminal dallar) daha yoğun olarak tutulur. AMAN ve AMSAN formlarında ise iltihabi infiltrasyonun görülmediği bir akson hasarı söz konusudur.

GBS'na yol açan patolojik süreçleri periferik sinirlerin yapısında yer alan antijenlere karşı oluşan otoantikörlerin başlattığı kabul edilmektedir. GBS'li hastaların kanlarında oldukça yüksek oranda (yaklaşık % 60) antigangliosid antikörler gösterilmiştir. Gangliosidler periferik sinir membranlarında "lipid salları" denen katmanlarda bulunur ve membran bütünlüğünün korunmasında görev alırlar. IgG anti GM1, GM1b, GD1a ve GalNAc-GD1a antikörler motor ağırlıklı olgular ya da AMAN ve AMSAN'lı hasta gruplarında daha yüksek oranda görülürler. GD3, GT1a, and GQ1b'ye karşı antikörler ise oftalmopleji ve MFS ile ilişkili görünmektedir. Antigangliosid antikörler içerisinde belirli bir GBS alt grubu ile en anlamlı ilişkiyi gösteren IgG anti-GQ1b antikörüdür. Bu antikör MFS olgularının yaklaşık % 90'ında akut fazda yüksek titrede saptanır ve klinik düzelmeye birlikte kaybolur (Tablo 1).

AIDP formunda Schwann hücresi yüzeyindeki epitoplara bağlanan antikörlerin kompleman aktivasyonuna yol açtığı, bunun da miyelinin vakuolizasyonu, yıkımı ve makrofajlarla fagositozuna varan bir süreci başlattığı öne sürülmüştür. AMAN ve AMSAN'da ise otoimmün olayların ilk hedefinin Ranvier nodlarında aksonal membranda yer alan gangliosid yapısındaki antijenler olduğu, buralara bağlanan antikörlerin bir yandan muhtemelen iyon kanalı disfonksiyonuna yol açan olayları başlattığı, diğer yandan kompleman aktivasyonunu izleyerek Ranvier nodlarına makrofajların çekilmesi, periaksonal mesafenin açılması, buraya makrofajların migrasyonu ve sonuçta akson dejenerasyonu ile giden bir sürece yol açtığı düşünülmektedir. AMAN'lı olguların bir kısmında gelişen aksonal hasarla uyumlu şekilde ağır kas zaafı, yavaş ve yetersiz iyileşme ile belirlenen bir klinik seyir görülmektedir. Bir kısım olgularda ise, iyi seyirli AIDP olgularında görülenden farksız hızlı ve tam bir klinik düzelmeye dikkati çekmektedir. Bu olgularda aksonal membrana bağlanan antikörlerin ilk aşamada Ranvier nodları çevresindeki iletim mekanizmasını aksatarak klinik belirti ve bulgulara neden olduğu (nodo-paranodopati), patolojik süreç buradan aksonal hasara doğru ilerlemeden düzelse hızlı bir iyileşmenin görüldüğü, ardından akson hasarı gelişirse ağır ve yavaş iyileşen bir klinik tablonun ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hafif kas kuvvetsizliği ve hızlı

iyileşme ile seyreden AMAN olgularında şaşırtıcı bir diğer bulgu tendon reflekslerinin korunabilmesidir.

GBS'ye yol açan otoantikorların ortaya çıkış mekanizmaları ile ilgili bilimsel veriler, bunların bir enfeksiyon ajanına karşı oluşturulduğunu ve periferik sinirlere yöneldiğini düşündürmektedir. Çeşitli olgu serilerinde, yakında geçirilmiş bir C. jejuni enfeksiyonu ile başlıca motor bulgular ve akson hasarı ile seyreden GBS ve yüksek anti GM1, anti GD1a veya anti GQ1b antikor titreleri arasında ilişki olduğu görülmüştür. MFS'li olgulardan izole edilen C. jejuni örneklerinde GQ1b benzeri epitoplar da bulunmuştur. Bu bulgular, yüzeyindeki antijenik yapıları gangliozidler gibi sinir dokusu yapı maddelerini taklit eden mikroorganizmalara karşı konağın oluşturduğu antikorların sinir dokusuna yönelerek hastalık sürecini başlatabileceğini düşündürmektedir (moleküler taklit mekanizması). Belirli bir gangliosidin moleküler yapısınınbakteri lip-oligosakkaridleri tarafından taklid edilmesi de, ortaya çıkacak GBS varyantlarını belirler görünmektedir.

Laboratuvar Bulguları

GBS'da tanıya en çok yardımcı olan laboratuvar yöntemleri elektrofizyolojik incelemeler (EMG ve sinir iletim incelemeleri) ile BOS incelemesidir.

Beyin omurilik sıvısı (BOS)

Protein düzeyi artmıştır. Genel olarak hücre artışı görülmez (albuminositolojik disosiyasyon). Kan-BOS bariyerinin bozulmasına bağlı olan protein artışı genellikle 48 saatten (daha belirgin olarak ilk haftadan) sonra ortaya çıkar ve 3.-4. haftada en üst düzeye ulaşır. Olguların %10 kadarında BOS protein düzeyi hiçbir zaman yükselmez. BOS'taki hücre sayısı genel olarak mm³'te 10 mononükleer hücreyi geçmez. BOS pleositozu ile seyreden bir GBS olgusunda leptomeningeal tutulum yapan malin hastalıklar, Lyme hastalığı, HIV enfeksiyonu ya da poliomyelit gibi diğer tanı olasılıkları düşünülmelidir.

Elektrofizyolojik incelemeler

AIDP'de en erken anormal elektrofizyolojik bulgu genellikle uzun latanslı, düşük persistanslı ya da kaydedilemeyen F yanıtlarıdır. Bu bulgu proksimal sinir segmentlerindeki demiyelinizasyonu yansıtır. F yanıtlarının araştırılması sırasında gözlenen tek ve özellikle multipl A dalgaları da GBS'nun erken bir elektrofizyolojik bulgusu olarak ele alınır. İlerleyen haftalar içinde multifokal demiyelinizasyonla seyreden polinöropatiyi gösteren elektrofizyolojik veriler yerleşir. Motor iletim iletim hızları belirgin derecede ve multifokal nitelikte bir yavaşlama gösterir, sinir üzerinde uyarım noktası proksimale doğru kaydıka iletim blokları ve kas yanıtlarında dispersiyonla karşılaşılır. Polinöropatinin şiddetine bağlı olarak duysal aksiyon potansiyelleri geç latanslı ve düşük amplitüdü olarak elde edilir ya da kaydedilemez. Median ve ulnar sinirlerin duysal aksiyon potansiyelleri kaydedilemez ya da çok düşük amplitüdü bulunurken sural sinirinin elde edilebiliyor olması, inflamatuvar demiyelinizan

polinöropatiler için oldukça kuvvetli bir tanı kriteridir ve erken dönemden itibaren saptanabilir (sural kurtulma paterni).

Çocuk hastalarda hastalığın ilk günlerde yapılan EMG incelemelerinde bile erişkinlere oranla daha yüksek oranda ve daha zengin anormal bulgular elde edilir. En çok distal uyarımla düşük amplitüdü kas yanıtları (distal iletim bloğuna bağlanmış ve genellikle kötü prognoza işaret etmez) ve motor distal latanslarda uzama görüldüğü bildirilmiştir.

AMAN olgularının motor iletim incelemelerinde bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdülerinin belirgin derecede düşük olduğu görülür. Bu olguların iğne elektromiyografisinde yoğun denervasyonu yansıtan fibrilasyon ve pozitif diken potansiyelleri ile seyrelmiş motor ünite potansiyeli aktivitesi dikkati çeker. MFS olgularında ise, ikinci haftadan itibaren duysal aksiyon potansiyelleri kaydedilemez ya da düşük amplitüdü bulunurken, kayda değer motor sinir iletim bozukluğu saptanmaz.

GBS'un ilk günlerinde elde edilen bulguların AIDP ve AMAN/AMSAN arasında doğru ayırım yaptıramayabileceği, şüpheli olgularda günler ve haftalar içinde incelemenin tekrarlanması gerektiği belirtilmiştir. Bu çocuk olgular için çok kolay görünmemektedir.

Antigangliosid antikolarlar

Patogenez bölümünde söz edildiği gibi bazı antigangliosid antikolarla bazı GBS formları arasında ilişki vardır. Ancak bunlardan sadece IgG anti-GQ1b ile MFS arasındaki ilişki tanıya yardımcı olabilecek kadar yüksektir. MFS varlığı düşünülen hastalar dışındaki GBS olgularında antigangliosid antikor araştırmasının belirgin bir tanısal yardımı olmaz. Bununla birlikte, IgG anti-GM1, GD1a gibi antikoların yüksek titrede varlığı AMAN tanısını destekleyici bir bulgu olarak ele alınabilir.

Sinir biyopsisi

Klinik veriler, elektrofizyolojik incelemeler ve BOS bulguları tanı için hemen daima yeterli olduğundan GBS olgularında sinir biyopsisine gerek duyulmaz.

Spinal MR incelemesi

Erişkin ve çocuk GBS olgularında kauda ekuinayı oluşturan sinir köklerinin kalınlaşıp kontrast tuttuğu gösterilmiştir. Bu bulgunun duyarlılığı elektrofizyolojik incelemeler ve BOS bulguları ile karşılaştırılabilecek derecede yüksek olmakla birlikte, özgül nitelikte değildir. Bu nedenle, şimdiki aşamada GBS tanısı için elektrofizyolojik incelemeler ve BOS incelemesinin yerini alacak durumda değildir.

Ayırıcı Tanı

Tablo 4'te hızlı gelişen genel kas zaafı ile seyreden ve GBS ile ayırıcı tanısı gereken hastalık tabloları verilmiştir

Tablo 4. Guillain-Barré Sendromunu taklid edebilecek durumlar (IR Bella'dan değiştirilerek)

| Hastalık | Başlıca ayırd edici özellikler |
|--------------------------|---|
| Miyastenia gravis | Tendon refleksleri korunur Oküler kaslardaki kuvvetsizlik belirgindir Antikolinesteraz ilaçlara yanıt verir EMG: ardsıra uyarımla motor yanıtta dekrement, tek lif EMG'sinde artmış jitter ve blok görülür. |
| Botulizm | Belirgin bulber tutulma olur Otonomik tutulma (pupillalar) EMG: normal sinir iletim hızları, düşük amplitüdü kas yanıtları, yüksek frekanslı ardsıra uyarımla ya da kısa süreli maksimal kası ile kas yanıtlarında anlamlı amplitüd artışı görülür. |
| Kene paralizisi | 1-2 günde hızlı progresyon |
| Toksik nöropatiler | EMG: genellikle aksonal polinöropati ile uyumlu bulgular elde edilir. |
| Organofosfor toksisitesi | Akut kolinerjik reaksiyon görülür |
| Porfirik nöropati | Mental bozukluk Karın ağrısı EMG: Başlıca motor aksonal bir polinöropatiyi gösteren bulgular saptanır |
| Difterik nöropati | Öncelik eden farenjit Yavaş gelişim Palatal felç, akomodasyon felci Miyokardit |
| Poliomyelit | Kaslarda kuvvetsizlik, ağrı ve duyarlılık Duyu korunmuştur BOS: Protein ve hücre artışı |
| Periyodik paralizi | Refleksler normaldir Kraniyal sinirler ve solunum korunur Serum K ⁺ düzeyi anormal bulunabilir |

| Tablo 4'ün devamı. Guillain-Barré Sendromunu taklid edebilecek durumlar (IR Bella'dan değiştirilerek) | |
|--|--|
| Kritik hastalık polinöropatisi | Sepsis ve multiorgan yetersizliği (2 haftadan uzun) EMG: Aksonal polinöropati ile uyumlu bulgular elde edilir. |
| Akut yoğun bakım miyopatisi | Kuadriparezi ve arefleksi vardır Nöromüsküler bloker ilaç ve kortikosteroid kullanımını izler Trauma, status astmatikus, organ transplantasyonu vb. ile ilgili yoğun bakım tedavisini izler EMG ve diğer laboratuvar bulguları miyopati ile uyumludur |
| Vaskülitlere bağlı nöropati | Sistemik belirti ve bulgular Duyusal ve motor bulgularda asimetri vardır Refleksler kas zaafı ile orantılı olarak azalır |
| Kuduz | Ateş Duyusal ve motor bulgular asimetriktir Kas spazmları, ajitasyon, anormal mental durum söz konusudur |

Tedavi

Destekleyici tedavi:Hastalığın erken döneminde gelişebilecek solunum yetersizliği açısından dikkatli gözlem yapılması gerekir. Kas kuvvetsizliğinin progresyon gösterdiğinden kaygı duyulan her hasta hastaneye yatırılarak izlenmelidir. Kuvvetsizliği belirginleşen hastaların olanaklar elverdiğince yoğun bakım ünitelerine alınması gerekir. Bir çocuk hastanın mekanik ventilasyona gereksinimi olacağı konusunda en dikkat çekici parametreler, hızlı progresyon, başını ve kollarını kaldırmada güçlük, öksürme güçlüğü ve çok yüksek BOS proteinidir (80mg/dL). Sık olarak izlenen zorlu vital kapasite solunum yetersizliğinin yakın olduğunu gösterebilir. Çocuk hastalarda solunum kaslarının yetersizliğini gösteren hızlı solunum gayreti, retraksiyon gibi belirtiler görülmeyebilir. Bu hastalarda başlıca solunum yetersizliği belirtileri, paradoksal solunum, letarji, uyanıklığın azalması, puls oksimetri veya arteriyel kan gazları ile gösterilen hipoksemidir. İntübasyon indikasyonları ise gelişmekte olan solunum yetersizliği, orofaringeal felç ve şiddetli otonom bozukluklardır (aritmiler ve labil kan basıncı).

Hastanın beslenmesi diğer önemli bir genel bakım konusudur. Birkaç günlük bir intravenöz sıvı tedavisinin ardından besin yetersizliğine bağlı doku değişiklikleri ortaya çıkmaya başlayacağından, yutamayan hastaları ilk hafta içinde nazogastrik tüp ile beslemeye başlamalı ya da parenteral nütrisyon uygulanmalıdır. Göğüs fizyoterapisi egzersizleri ile pulmoner hijyen korunmaya çalışılmalıdır. GBS'nin sık görülen bir komplikasyonu olan bronkopnömoni önlenmeye çalışılmalı, gelişebilecek solunum

yolu enfeksiyonları enerjik şekilde tedavi edilmelidir. Hasta adinamik ileus, idrar retansiyonu ve hiponatremi açısından düzenli olarak kontrol edilmeli ve gerekeşekilde tedavi edilmelidir.

Ağır kas kuvvetsizliği olan hastaların yatak içindeki pozisyonlarının çok sık olarak değiştirilmesi, yatak yaralarını ve kompresyon nöropatilerini önlemek, ekstremitelindeki ağrı ve huzursuzluk hissini azaltmak ve pulmoner drenaja yardımcı olmak açısından önemlidir. Hastanın yatırıldığı ilk günlerden itibaren hafif fizyoterapi egzersizlerine başlanmalı ve ekstremelerde kontraktürlerin gelişmesi önlenmeye çalışılmalıdır. GBS seyrinde sık görülen ekstremitte ve sırt ağrılarına karşı hafif analjeziklerin kullanılması tercih edilmeli, narkotiklerden sakınılmaya çalışılmalıdır (konstipasyon oluşturma riski). Asetaminofen ve non-steroid antienflamatuvar ilaçlara cevap vermeyen olgularda gabapentin ve karbamazepin ağrıyı kontrol etmede yararlı olur. İmmobilizasyona bağlı hiperkalsemi, enfeksiyonlar, gastrointestinal kanama ve disfonksiyon konusunda da dikkatli olunmalıdır

İmmünoterapi

GBS'nun immünolojik tedavisinde plazma değişimi (PD) ya da intravenöz immün globulin (IVIg) kullanılır. Çok merkezli kontrollü çalışmalar, bu tedavilerin hastalık başlangıcından itibaren ilk 3-4 hafta içerisinde uygulanması halinde tedavi verilmeyenlere oranla belirgin derecede daha hızlı bir iyileşme sağladığını ve bu iki tedavi seçeneğinin etkinlikleri arasında kayda değer bir farklılık olmadığını göstermiştir. Tedaviye daha erken başlanması (ilk 2 hafta) daha yüksek etki sağlar.

PD'nin ocuk hastalarda kullanılması daha güç ve komplikasyonlu olduğundan bu hasta grubu için IVIg tercih edilmektedir. IVIg tedavisi genel olarak 2 g/kg olan toplam dozun 5 veya 2 güne bölünerek verilmesiyle uygulanır. Hastaların %10'dan azında gripal semptomlar, başağrısı, kimyasal menenjit, bulantı, yorgunluk hali gibi hafif yan etkiler görülür. Ağır yan etkiler çok nadirdir. Bunlar arasında anafilaktik reaksiyon (başlıca IgA yetersizliği olan hastalarda görülür, tedavi öncesinde immunglobulin düzeylerine bakılması uygun olur), böbrek yetersizliği ve tromboembolik komplikasyonlar sayılabilir (son ikisi çocuklarda nadirdir). PE ve IVIg tedavilerinin kombine edilmesinin tek tek uygulanmalarına bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir.

PD ve IVIg uygulanan hastaların % 3-10'unda tedavi sonrasındaki ilk bir iki hafta içerisinde GBS nüksü görülebilir (Tedavi ile ilişkili dalgalanma). Bu durumda genellikle ikinci bir IVIg kürü uygulanır (2-5 günde 2g/kg). Bu tablonun görüldüğü olguların akut başlangıçlı CIDP'lerden ayırt edilip uygun tedavi verilmesinde güçlükke karşılaşılabılır.

GBS'de kortikosteroidler genellikle etkisizdir. IVIg ile kortikosteroidlerin kombine kullanımının yalnız başına IVIg uygulamasına açık bir üstünlüğü de gösterilememiştir.

Pediyatrik GBS olgularında düzelme erişkinlere göre daha hızlı ve daha iyi düzeyde olur. Olguların % 90-95'i bir yıl sonunda tama yakın iyileşme gösterir. Prognozu

ağırlaştırılan başlıca faktörler, küçük yaş, başvuru sırasında ağır güçsüzlük derecesi, 10. günde kuadriplejik olma, solunum yardımına ihtiyaç duyulması, kraniyal sinir tutulumu ve motor sinir iletimlerinde kas yanıtlarının alınamaması olarak sıralanmıştır.

Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati (CIDP)

GBS'de olduğu gibi otoimmün mekanizma ile gelişen ve periferik sinirlerde multifokal demiyelinizasyonla seyreden bir hastalıktır. Çocuklardaki prevalansı erişkinlere oranla düşüktür (100.000'de 0.48). Ekstremitelerin distal ve proksimallerini oldukça simetrik şekilde tutan kas kuvvetsizliği söz konusudur. Hastalığın erken evrelerinde kuvvetsizlik distal kaslara sınırlı bulunabilir. Çocuk hastalar genellikle alt ekstremitelerde güçsüzlük, yürüme bozukluğu, dengesizlik ve merdiven çıkma güçlüğü gibi yakınmalarla getirilir.

GBS'den farklı olarak, kas kuvvetsizliği aylar içerisinde yavaş ve düzenli, basamaklı ya da remisyon ve alevlenmelerle giden bir progresyon gösterir. GBS olgularının hemen tümü hastalık başlangıcından sonraki ilk ay içinde progresyonunu tamamladığı halde, CIDP tanısı için bir aydan daha uzun bir progresyon öyküsüne gereksinim vardır (erişkinlerde CIDP tanısı için gerekli olan >2 ay progresyon süresi, çocuk olgularda genellikle daha hızlı başlangıç görülmesi nedeni ile >1 ay olarak kabul edilmiştir). Çocuk hastaların büyük kısmında (yaklaşık % 60) hastalık 2 aydan uzun yavaş bir progresyonla başlayıp ilerlerken, daha küçük bir bölümünde (yaklaşık % 20) GBS'na benzer bir şekilde hızlı bir başlangıcı alevlenmelerle giden ya da uzamış progressif (>1 yıl) bir seyir takip eder. Bu ikinci grup olguları GBS'in tedaviyle ilişkili dalgalanmalarından ayırt etmek başlangıçta güç olabilir. Çocuk hastaların küçük bir kısmında duyuusal semptomlar vardır. Ağrı nadirdir. Muayenede duyu kusuru kas kuvvetsizliğine göre daha geri planda olmakla birlikte, birçok çocukta ekstremitte distallerinde duyu azalması görülür. Derin duyu kaybına bağlı duyuusal ataksi ve pozitif Romberg belirtisi izlenebilir. Tendon refleksleri oldukça simetrik ve yaygın şekilde azalmış veya kaybolmuştur. Okülomotor, fasyal ve bulber alanı tutan kraniyal sinir felçleri nadir değildir. Buna karşılık, GBS'den farklı olarak otonom sinir tutulumları seyrek ve hafiftir. Solunum yetersizliğine neden olan interkostal kas ve diyafram tutulmasına da nadir olarak rastlanır.

Laboratuvar Bulguları

CIDP'de en duyarlı laboratuvar yöntemi BOS incelemesidir. Olguların %90'ında BOS'ta hücre artışı olmaksızın protein yükselmesi (albuminositolojik disosiyasyon) mevcuttur. BOS hücre sayısı 5/mm³'ün altındadır. Daha yüksek hücre değerleri, ayırıcı tanıdasinir sistemi enfeksiyonlarını ve habis infiltrasyonları düşünmeyi gerektirir.

Elektrofizyolojik testler

Olguların büyük kısmında GBS'de olduğu gibi, periferik sinirlerde multifokal demiyelinizasyonu yansıtan bulgular saptanır. Özellikle motor iletim incelemelerinde farklı periferik sinirler ve bu sinirlerin değişik segmentleri arasında farklılık gösteren (üniform olmayan) iletim yavaşlamaları, distal latanslarda belirgin uzama, iletim blokları

ve fokal temporal dispersiyonlar gösterilir. Uzun latanslı veya kayıp F dalgaları ile sural kurtulma paterni de (GBS konusuna bakınız) tanıya yardımcı olur.

Sinir biyopsisi

Kronik segmental demiyelinizasyon-remiyelinizasyona bağlı değişiklikler, miyelinli lif kaybı, endonöral ve perinöral ödem ve hafif derecede perivasküler iltihabi hücre infiltrasyonu görülür. Ancak CIDP tanısı için sinir biyopsisine genellikle ihtiyaç duyulmaz.

MR incelemelerinde lumbosakral sinir köklerinin ve periferik sinir pleksuslarının kalınlaşıp kontrast madde tuttuğu gösterilebilir. Fakat bu bulgular (GBS'de olduğu gibi) CIDP'ye özgül değildir.

Tedavi

Randomize kontrollü çalışmalar CIDP tedavisinde kortikosteroidlerin, IVIg ve PD'nin etkili olduğunu göstermiştir. Biri ile yanıt alınamayan ya da başlangıçta alındığı halde daha sonra olumlu etkinin kaybolduğu hastalarda bir diğeri ile başarılı tedavi sağlanabilir. Bu tedaviler ile olguların büyük kısmında hızlı şekilde tedaviye yanıt alınır. Ancak hastalığın tekrarlama eğilimi yüksektir. Bu nedenle çoğu hastada ilk tedavi ile yeterli bir iyilik elde edildikten sonra relapsları önleyecek uygun idame tedavilerini yürütmek gerekir.

Kortikosteroidler, PE ve IVIg arasında seçim yaparken bu tedavilerin yan etki profilleri, hastanın bu yan etkilere karşı toleransı, fiyatları ve tedavinin ulaşılabilirliği göz önüne alınmalıdır.

IVIg, çocuk olguların yaklaşık % 80'inde yalnız başına etkili olabilen ve yan etkilerinin azlığı nedeni ile genellikle ilk tercih edilen tedavidir. Özellikle çabuk etki elde edilmesi istenen hastalarda tercih edilmektedir. Genellikle 5 (veya 2) günde tamamlanan toplam 2g/kg'lık ilk kürle başlanır. Sonraki tedavi süreci aynı dozun ayda bir tekrarlanması ya da daha düşük dozların (0.4g/kg gibi) daha sık aralıklarla verilmesi (haftada 1-2 kez) ile sürdürülür. Zaman geçtikçe daha düşük dozların daha geniş aralıklarla verilmesi amaçlanır. Bazı hastalarda tatmin edici düzeyde kalıcı etki elde etmek mümkün olurken, tedaviye bağımlı hale gelen ya da zaman geçtikçe IVIg tedavisine refrakter olan olgular vardır. Bu ikinci grup hastalarda arada uygulanacak PD hastayı tekrar IVIg'e yanıt verir hale getirebilir (PD yalnız başına uygulandığında yanıt oranı IVIg ve kortikosteroidlere oranla daha düşük ve etkisi daha kısa süreli olan bir tedavi yöntemidir, ancak diğer tedavilere yardımcı olarak ya da hızla kötüleşen ve çabuk yanıt alınması istenilen olgularda bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir).

CIDP tedavisinin en ucuz seçeneği ve IVIg kadar etkili olan kortikosteroidlere, yan etkilerinin fazlalığı nedeni ile çocuk olgularda ilk tedavi seçeneği olarak daha az başvurulmaktadır. Tedaviye 1-2 mg/kg'lık oral prednizolon dozu ile başlanır. Steroidlerin etkisi genellikle yavaş ortaya çıkar. Kuvvetsizliğin kayda değer oranda düzelmeye başlamasıyla birlikte (4-6 haftadan önce değil) doz azaltılmaya başlanır (erişkinlerde bir kaç haftada bir 5 mg, çocuklarda buna eşdeğer oranlarda). Doz azaltılması sırasında

ya da kortikosteroid tedavisinin kesilmesinden sonra CIDP nüksü ortaya çıkması çok nadir değildir. Bu durumda tedavi başlangıç dozuna yükseltilir ve bir ay kadar bu dozla gidildikten sonra azaltılmaya başlanır. Tüm tedavi sırasında kronik steroid kullanımına ait komplikasyonların yakından gözlenmesi ve gerekirse tedavi edilmesi gerekir. Ağır seyirli ve tedaviye direçli olgularda ya da uzun süreli steroid kullanımının yan etkilerinden kaçınmak amacıyla pulse kortikosteroid uygulamaları da yapılmaktadır. Steroid tedavisinin başlangıcında klinik tabloda kötüleşme görülebilir.

Yukarıda sayılan, ilk sırada başvurulacak tedavi seçeneklerinin dışındaki immün modülatör tedavilerin CIDP'de etkili olduğuna ilişkin kanıtlar daha çok olgu bildirimleri düzeyindedir. Kortikosteroid ve IVIg'e cevap alınamayan, yan etkiler nedeniyle bu tedavilerin uygulanmadığı olgularda ya da steroid dozunu azaltma amacıyla tedaviye sitostatik ilaçlar eklenebilir (azatiopirin, metotreksat, siklosporin). Mikofenolat mofetil toksisitesi daha az olmakla birlikte bu ilaçla tamamlanmış kontrollü çalışma mevcut değildir. İnterferon-beta uygulamasının CIDP olgularında yararlı olduğuna ilişkin, başka çalışmalarla netleştirilmesi gereken bulgular yayınlanmıştır. Rituksimab ve alemtuzumab gibi monoklonal antikorların kullanımı ile ilgili bildirimler vardır.

Çocuklarda CIDP'in ilk sıra tedavilere yanıtı, erişkinlere oranla daha hızlı (sıklıkla 1-2 hafta içerisinde) ve prognoz daha iyidir. Olguların yarıya yakınında tedavinin kesilmesinden sonraki uzun izlemlerde belirti ve bulgular yok veya çok azdır. Yine de azımsanmayacak sayıda hastada 'düşük ayak' gibi defisitler kalabilir.

CIDP ile birlikte olan hastalıklar

Erişkin hastalarda oldukça sık karşılaşıp tanı ve tedavi sorunları yaratan CIDP'in varyant formları ya da paraproteinemiler çocuk olgularda yeterince belgelenmemiştir.

Miyastenia gravis, merkez sinir sistemi demiyelinizan hastalığı, otoimmün nefropatiler ve diyabetes mellitus gibi otoimmün kökenli olabilecek başka hastalıkların CIDP ile birlikte görüldüğü nadir pedyatrik olgu bildirimleri vardır.

Kaynaklar

Bella IR. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. İçinde: Deymeer F (ed). Neuromuscular Diseases: From Basic Mechanisms to Clinical Management. Monogr Clin Neurosci. Basel: Karger, 2000:147-162.

Cabasson S, Tardieu M, Meunier A, Rouanet-Larriviere MF, Boulay C, Pedespan JM.

Childhood CIDP: Study of 31 patients and comparison between slow and rapid-onset groups. Brain Dev. 2015 Apr 24. pii: S0387-7604(15)00070-4. doi: 10.1016/j.braindev. 2015.04.001.

Devos D, Magot A, Perrier-Boeswillwald J, Fayet G, Leclair-Visonneau L, Ollivier Y, ve ark. Guillain-Barré syndrome during childhood: particular clinical and electrophysiological features. Muscle Nerve. 2013;48:247-251.

Hughes RAC, Swan AV, Raphael JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. Brain. 2007;130:2245-2257.

- Kaida K, Kusunoki S. Antibodies to gangliosides and ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: Mini-review. *J Neuroimmunology*. 2010;223:5-12.
- McMillan HJ, Kang PB, Jones HR, Darras BT. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: combined analysis of a large cohort and eleven published series. *Neuromuscul Disord*. 2013;23:103-111.
- Nevo Y, Topaloglu H. 88th ENMC international workshop: childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (including revised diagnostic criteria), Naarden, The Netherlands, December 8-10, 2000. *Neuromuscul Disord*. 2002;12:195-200.
- Öge AE, Gülşen Parman Y. Periferik sinirlerin yaygın ve çok odaklı hastalıkları. İçinde: Öge AE, Baykan B (Ed). *Nöroloji 2. Baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2011:683-723.
- Rabie M, Nevo Y. Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies. *Eur J Pediatr Neurol*. 2009;13:209-218.
- Riekhoff AG, Jadoul C, Mercelis R, Cras P, Ceulemans BP. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuroradiculopathy-three cases and a review of the literatüre. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16:315-331.
- Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodoparanopathy: Beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin Neurophysiol*. 2013;124:1928-1934.
- Van Doorn PA, Drenthen J. Polyneuropathies: demyelinating. İçinde: *Oxford Textbook of Neuromuscular Disorders*. Glasgow: Oxford University Press, 2014: 143-157.

ÇOCUKTA PERİFERİK YÜZ FELCİ

A. Emre Öge, Elif Kocasoy Orhan

Periferik yüz felci, izole periferik sinir lezyonlarının en sık görülenlerinden birisidir (insidans 30-40/100.000). Çok farklı nedenlere bağlı olabilmekle birlikte, en büyük sıklığı Bell felci (ya da idiyopatik fasiyal paralizi) ve travmalara bağlı olanlar oluşturur (Tablo 1). Çocuklarda yüz felci sıklığının ve nedenlerinin farklı ya da erişkinlerle benzer olduğuna

Tablo 1. Çocuklarda periferik yüz felci nedenleri (Barr ve ark, Pavlou ve ark, değiştirilerek)

| |
|---|
| İdiyopatik |
| Bell felci |
| Travmatik |
| Künt, penetran, perinatal, iyatrojenik |
| Enfeksiyon |
| Otit, mastoidit, menenjitler |
| H. simplex, H. zoster, Lyme hastalığı, H. influenzae, Epstein-Barr virusü, Mycoplasma pneumoniae |
| İnflamasyon |
| Guillain-Barré sendromu ve varyantları, sarkoidoz, vaskülitler (Kawasaki hastalığı, Henoch-Schönlein purpurası) |
| Tümör |
| Kolesteatom, fasiyal sinir Schwannomu, parotis tümörü |
| Beyinsapı tümörleri |
| Lösemi |
| Gelişimsel |
| Mobius sendromu vb, Arnold-Chiari malformasyonu, siringobulbi |
| Depresör anguli oris kası yokluğu (kardiofasiyal sendrom) |
| Metabolik |
| Diyabet, hiperparatiroidi, hipotiroidi |
| Diğer |
| Arteriyel hipertansiyon, hemofili, Melkersson-Rosenthal sendromu |

ilişkin görüşler vardır. Ancak, doğumsal yüz felçlerinin genellikle çocukluk çağında getirilen ve çoğu uzun soluklu tedaviler gerektiren hastalar olması gibi nedenlerle yüz felci olan çocuk hastalar etiyolojik açıdan biraz farklı bir spektrum teşkil ederler.

Bell Felci

İskoç cerrah ve anatomist Sir Charles Bell'in adı ile bilinir, periferik yüz felçlerinin en sık görüleni ve en sık akut mononöropati nedenidir. Farklı toplumlarda insidansı % 11.5-53.3 arasında verilmiştir. Her yaşta olabilir, ancak en çok 15-45 yaşları arasında görülür ve çocuklarda daha nadirdir. Daha önceleri idiyopatik ya da afrigorik (soğuktan olan) yüz felci olarak isimlendirilen bu tabloda fasiyal sinirin özellikle intrapetrosal parçasında inflamasyon, ödem ve bu ödemin dar bir kemik kanalda oluşması nedeniyle ortaya çıkan basıya bağlı sinir hasarı söz konusudur. Herpes virüs reaktivasyonu ile ortaya çıkan bir viral



Şekil 1. Muayeneye işbirliği oldukça iyi olan periferik yüz felçli küçük çocukta spontan ve istenen hareketleri gerçekleştirme gayreti sırasında yüz hareketleri.

nevrit olduğuna ilişkin etkiyici bulgular olmakla birlikte, Bell felci bugün için sebebi kesin olarak bilinmeyen bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

Tanı

Bell felcinde akut gelişen periferik yüz felci söz konusudur. İlk birkaç gün içerisinde mimik kaslardaki kuvvetsizlik ilerleyebilir, ancak olguların büyük kısmı 3 gün içerisinde progresyonunu tamamlar. İlk günlerde kulak ardında, mastoid üzerinde ağrı (bazen yüz felci ortaya çıkmadan önceki 1-2 günde başlar), hiperakuzi, tat alma bozukluğu (muayene edilirse yüz felci ile aynı taraftaki dil yarısında olduğu fark edilir) gibi ek belirtiler olabilir.

Bell felci tanısı, bir bakıma, bilinen diğer periferik yüz felci nedenlerinin dışlanması ile varılan bir tanıdır. Ancak bu hastalık periferik yüz felci nedenlerinin % 50-70 gibi büyük kısmını oluşturduğundan, tanıda diğer yüz felci nedenlerinin dışlanması amacıyla hemen bütün görüntüleme ve laboratuvar yöntemlerine başvurmaya değil, Bell felcinin özelliklerini bilmeye, klinik belirti ve bulgular bunların dışına çıktığı zaman diğer tanı olasılıklarını düşünmeye gereksinim vardır.

Akut periferik yüz felci ile başvuran her hastanın ayrıntılı öyküsü alınmalı ve sistemik, nörolojik muayenesi yapılmalıdır. Küçük çocuklarda hekim muayenesine işbirliği konusundaki alışılmış güçlüklerle, yüz siniri söz konusu olduğunda çocuğun yapması istenilen mimik hareketleri gerçekleştirmekte çektiği güçlükler de eklenir. Yüz kaslarının durumu hakkında karar verirken çocuğun yüzünün spontan halde, ağlarken ve diğer durumlarda sabırla izlenmesi gerekir (Şekil 1).

Merkezi veya periferik sinir sisteminin diğer yapılarının tutulduğunu düşündüren nörolojik belirti ve bulgular (diğer kraniyal sinirlerin felçlerine ait bulgular-diplopi gibi), beyinsapı ve uzun traktusların tutulumuna ilişkin belirtiler, meningeal irritasyon bulguları ve periferik sinir hastalığı belirtileri (Guillain-Barré sendromu gibi) Bell felci tanısından şüphe edilmesini ve gerekli tanı araçlarının devreye sokulmasını gerektirir. Birlikte olan bir sistemik hastalığın varlığı (hematolojik malign hastalık gibi) ve sistemik enfeksiyon belirtileri, VII. sinirin dahil olduğu kraniyal nöropatilerle seyreden bir meninks inflamasyonunu akla getirirken, otit varlığını düşündüren bulgular yüz sinirinin otite bağlı petroz kemik içi tutulumunu düşündürür. Bell felcinin başlangıcında sıklıkla kulak ardında ağrı olur. Diğer otit belirtileri olmadan görülen böyle bir ağrı mutlaka bir kulak enfeksiyonunun işaretçisi değildir. Yine de şüpheli durumlarda bir KBB uzmanının muayenesine başvurmak yararlı olur. Dış kulak yolu, zarlar ve orofaringeal boşlukların inspeksiyonu özellikle herpes zoster veziküllerinin ortaya konması açısından önemlidir.

Yüz sinirine ait bulgular açısından tanıyı Bell felci için şüpheli kılan başlıca özellikler ise, aynı zamanda bilateral VII. sinir felci olması, yüz sinirinin dallarının izole olarak tutulması, felcin bir haftadan daha uzun progresyon göstermesi, bir süredir stasyoner olan yüz felcinin yeniden progresyon göstermesi ve başlangıçtan beri 3 ay geçmesine rağmen iyileşme belirtisi olmamasıdır. Bu durumlarda uygun alternatif tanı olasılıklarının araştırılması gerekir, örneğin beklenenden uzun süreli bir progresyon varsa VII. sinir felcine

neden olan yer kaplayıcı bir lezyona (pontocerebellar köşe tümörü, kolesteatom vb) yönelik görüntüme incelemeleri yapılmalıdır. Lyme hastalığı endemik olduğu yörelerde VII. sinir tutulmasının önde gelen etkenlerinden olduğundan, bu yörelerde özellikle kene maruziyeti öyküsü varsa uygun serolojik incelemelerin yapılması gerektiği belirtilmektedir.

Bell felci riskini arttıran çeşitli faktörler ileri sürülmüştür. Diyabet ve gebelik bunlardan üzerinde en çok durulmuş olanlardır. Çocuklar için ilgi çekici olan bir durum, yüksek kan basıncı ile Bell felci arasında ilişki olduğuna ilişkin yayınların varlığıdır.

Prognoz

Bell felci % 70-85 oranında ve yaklaşık 3-4 ay içerisinde tam düzelme ile sonuçlanır. Çocuklarda bu iyi prognoz özelliğinin daha fazla olduğu iddia edilmektedir. Buna karşılık, yüz felcinin sekelli olarak iyileşmesi hasta ve ailesi için tolere edilmesi çok güç bir durum oluşturur ve sekelle iyileşmeyi en aza indirmek gerekir.

Yüz felcinde prognozu belirleyen klinik ve laboratuvar özellikleri şöyle özetlenebilir:

1. Yüz felcinin kısmi olması ve yaklaşık 10. gün sonuna kadar kısmi kalması,

2. Klinik iyileşmenin ilk 3 hafta içerisinde başlaması tam ve sekelsiz klinik iyileşme olacağına göstergeleridir. Diğer bir deyişle, yüz felci sekelle iyileşecek olanlar felci tam olanlar ve iyileşmesi erken başlamayanlar arasından çıkacaktır. Bu konuda karar verilirken klinik muayeneye ait aldatici özelliklerden kaçınmak gerekir. Tam yüz felci olan hastalar levator palpebra kaslarını gevşeterek üst göz kapaklarını hafifçe kapatabilirler. Bu nedenle yüz felcinin kısmi olduğuna karar vermek için göz kapağı hareketi değil, mimik kaslarda aktif istemli kontraksiyon olup olmadığı dikkatle gözlenmelidir.

3. Periferik yüz felci tam olanlarda prognozu belirlemek için elektrofizyolojik yöntemlere de başvurulur. Prognozu en kötü olan hastalar fasiyal sinirde en fazla aksonal hasar olanlardır. Bunu belirlemek için, hastanın felç olan yüz yarısında ve karşı tarafta yüz sinirinin supramaksimal elektriksiz uyarımı ile belirli bir yüz kasi veya kas grubu üzerindeki yüzeysel elektrodlerden bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) kaydedilir ve bu potansiyellerin büyüklüğü (örneğin amplitüdüleri) karşılaştırılır (bu yöntem KBB literatüründe ENoG olarak isimlendirilmektedir). Bu amaçla laboratuvarımızda nasalis kaslarından kaydedilen BKAP'lar kullanılmaktadır. Hasta taraftan kaydedilen BKAP'ın karşı tarafının % 10'unun altına düşmesi yüz sinirinde çok ağır aksion kaybı olduğunu ve sekelsiz iyileşme açısından prognozunu kötü olduğunu gösterir. Bu inceleme, yüz siniri lezyonun distalinden uyarılarak uygulandığı için ancak Waller dejenerasyonu geliştikten sonra yapılabilir. Bu nedenle 5. günden itibaren uygulanmasına başlanabilir, ancak Waller dejenerasyonu bulguları 12. güne kadar progresyonunu sürdürür ve ilk incelemede kötü prognozu gösterecek oranda BKAP kaybı olmayan hastalarda incelemenin bu zamana kadar birkaç gün arayla tekrarlanması gerekir. Erken dönemde uygulanabilecek bir diğer elektrofizyolojik yöntem mimik kaslarının iğne elektromiyografisidir. Hayatietini ve çalışmasını sürdüren az sayıdaki sinir lifinin sağladığı hafif kas lifi aktivitesi, klinik

muayenede görülemezken, mimik kaslarının içerisindeki iğne elektrod tarafından tesbit edilebilir ve yüz felcinin kısmi nitelikte olduğunun bir göstergesi olarak kullanılabilir. İğne elektromiyografisinde 3. haftadan sonra görülecek patolojik spontan aktivitenin ("denervasyon potansiyelleri") prognostik önemi bilinmemekle birlikte, daha önce kaybolmuş motor ünite potansiyellerinin birkaç hafta içerisinde görülmeye başlanması iyi prognoza işaret eder.

Tedavi

Bell felcinde sekelli iyileşme oranını azaltmak amacıyla verilebilecek tedaviler kortikosteroidler ve herpesvirüsler üzerine etkili olan antiviral ilaçlardır (asiklovir, valasiklovir gibi). Erişkin hastalarda kortikosteroid uygulamasının iyileşme oranını arttırdığına ilişkin kontrollü çalışmalardan gelen yeterli kanıt mevcuttur. Bu nedenle ilk 72 saatte görülen hastalarda yaklaşık 1 mg/kg'lik prednizolon dozuyla başlanır. Genellikle 5-10 günlük tedaviden sonra doz 5-10 günde azaltılarak kesilir. Erişkin hastalarda antiviral ilaçların yalnız başlarına yararlı olduklarına ilişkin kanıt elde edilmemiş, kortikosterid tedavisine eklenmelerinin ise ağır olgularda etkili olabileceğine dair ikinci derecede bulgular elde edilmiştir. Ağır olgularda cerrahi dekompresyonun prognozu iyileştirebileceğine dair kanıt değerinde bilgi mevcut değildir. Bununla birlikte, prognozun ağır olacağı erken dönemde klinik ve elektrofizyolojik olarak belirlenen olgularda (tam felç, ENoG'da % 90'dan fazla BKAP amplitüd kaybı), iki hafta içinde orta kafa çukuru yaklaşımıyla genikülat ganglion medialini içeren bir dekompresyon uygulamasının iyileşme oranını arttıracığına ilişkin oldukça inandırıcı görünen yayınlar vardır. Ancak bu konudaki tartışmalar halen devam etmektedir.

Çocuk hastalarda kortikosteroid uygulamasının yararlı olduğunu gösteren yeterli düzeyde güvenilir çalışma mevcut değildir. Bu nedenle mevcut uygulama rehberlerinde 16 yaşından küçüklere Bell felci için steroid verilmesi tavsiye edilmemekte, çocuk olgular üzerinde yapılacak kontrollü ve güvenilir çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Bu durumda iki yaklaşımdan birini seçmek mümkündür:

a. Çocuklarda Bell felcinin erişkinlere göre daha da iyi prognozlu olduğu düşünülerek steroid tedavisi vermeden izlemek. Özellikle yüz felci parsiyel olan hastalar sık aralıklarla (hastayı her gün veya gün aşırı görerek) yakından tedavisiz takip edilebilir, 10 gün süre ile felci parsiyel kalan olgular sekelsiz iyileşme gösterir. Bu, steroid kullanılması riskli olan erişkin olgularda da seçilebilecek bir yöntemdir.

b. Steroid uygulamasının erişkinlerdeki açık yararı bilindiğinden çocuklarda da her durumda yararlı olacağı beklentisi ile tedavi vermek. Bu tedavi mevcut tedavi rehberlerinde yer almadığından yan etki profili dikkatle göz önünde bulundurulur ve sorumluluk hasta ailesiyle paylaşılarak uygulanması düşünülebilir.

Çocuk hastalarda antiviral ilaçların ve cerrahi dekompresyonun etkisine ilişkin bilgi mevcut değildir. Çocuklarda Bell felcinin genel olarak iyi prognozlu seyretmesi, bu bilginin önemini azaltıyor gibi görünmektedir.



Şekil 2. Yetersiz iyileşmiş travmatik yüz felci sonrası sinkinezi. A) İstirahatte sol yüz yarısının özellikle alt kısmında kuvvetsizlik dikkati çekiyor. B) Kuvvetli göz sıkma ile sol perioral kaslarda çekilme, C) Dudakların öne uzatılması ile sol gözde kısılma görülüyor (sinkinezi). Hasta ailesinin izni ile yayınlanmıştır.

Bell felcinin tedavisinde unutulmaması gereken diğer konular, göz kapanmasının ve gözyaşı sirkülasyonunun yeterli olmaması nedeni ile felç tarafındaki gözde kuruluk, yanma, kızarma gibi yakınmalar ve keratite kadar giden daha ciddi komplikasyonlardır. Bu amaçla genellikle gündüz sık aralıklarla damlatılacak yapay gözyaşı ve gece yatarken sürülecek koruyucu merhemler yeterli olur, daha ciddi durumlarda bir göz hekiminden yardım alınmalıdır. Mimik kaslarının erkenden başlanacak pasif ve aktif egzersizlerinin iyileşme üzerinde kolaylaştırıcı bir etkisi olduğu yaklaşımı (yeterli bilimsel kanıta sahip olmamakla birlikte) genel bir kabul görmüştür.

Bell Felcinin Sekelleri

Bell felci hemen daima bir derece düzelme gösterir. Fakat ağır akson hasarı gelişen hastalarda iyileşme hem geç hem de sekelli olur. Sekelli düzelmiş yüz felçlerinde, felçli tarafta kuvvetsizliğin yanı sıra, genellikle yüz kaslarında gerginlik hissi ve bazen nazolabial sulkusun derinleşmesi ile giden kontraktür ve felçli tarafta mimik kaslarından birisinin istemli hareketine aynı yüz yarısındaki diğer kasların hareketinin katılması (sinkinezi) görülür (Şekil 2). Yüz felci sonrası sinkinezi, fasiyal sinirin hasar/rejenerasyon sürecinde rejenere olan sinir liflerinin orijinal olarak innerve ettikleri mimik kaslarından başka kasları innerve etmesine (hatalı rejenerasyon) ya da yüz siniri nukleusunun artmış bir uyarılabilirlik durumuna geçmesine (ya da bunların her ikisine birden) bağlanmıştır. Bazı ağır durumlarda göz kırpmaya hareketine aynı yüz yarısındaki tüm kasların kasılarak eşlik etmesi yüz felci sonrası hemifasiyal spazm olarak adlandırılmıştır (bu yanlış bir isimlendirmedir). Felç sonrası kontraktür ve sinkineziler çok rahatsız edici olduğunda



Şekil 3. Ramsay-Hunt sendromunda dış kulakta veziküller.

fasiyal yeniden öğrenme egzersizleri ve gerektiğinde botulinum toksini uygulamaları ile tedavi edilmeye çalışılır.

Ramsay-Hunt Sendromu (Herpes Zoster Cephalicus)

Herpes zoster virüsün oluşturduğu periferik yüz felcidir. Bell felcine göre fasiyal sinirde daha ağır bir harabiyete ve sonuçta daha ağır bir klinik tablo ve sekellere yol açtığı, progresyon fazının daha uzun sürdüğü düşünülür. Dış kulak yolu, zarlar ve ağız-boğaz boşluklarında veziküllerin görülmesi tanı koydurucu olur (Şekil 3). Olguların bir

kısımında VIII. sinir tutulmasına işaret eden başdönmesi, dengesizlik, kulak çınlaması ve işitme azalması olabilir. Veziküllerin yokluğunda bu bulguların varlığı, vezikülsüz herpes zoster ihtimalinin (zoster sine-herpete) düşünülmesine neden olur. Ramsay-Hunt sendromu tanısı antiviral ilaçların steroidlerle birlikte uygun dozlarda kullanılmasını gerektirir.

Travmatik Yüz Felçleri

Travma, erişkin ve çocuklarda ikinci en sık periferik yüz felci nedenidir. Özellikle petroz kemikleri kateden fraktürlere neden olan kafa travmaları, sinirin kanal içinde kesilmesine, hematoma ve/veya ödemle basılmasına neden olur. Her ne kadar travmatik yüz felçlerinin önemli bir kısmı spontan olarak iyi bir fonksiyonel düzelme gösterirse de, ciddi tedavi girişimlerine gerek duyulan çocuk olguların büyük kısmı travmatik olgular arasından çıkar. Bu nedenle, genellikle başlangıçta ciddi kafa travmasına ve bazen politravmaya ait belirti ve bulguları olan, hayati sorunları azalıp kafa travmasına ait belirtileri gerilerken fark edilen yüz felci için nöroloji konsültasyonu istenen bu hastalarda, vakit kaybetmeden klinik ve yukarıda bahsedilen elektrofizyolojik yöntemlerle yüz sinirindeki akson hasarının ağırlığı belirlenerek prognoz tayini yapılmalı, prognozu kötü olacak hastalar için kulak burun boğaz uzmanı ile fasyal sinir tamiri konusunda konsültasyon yapılmalıdır. Konservatif yöntemler ve cerrahi tamire rağmen yıllar içerisinde yeterli düzelme göstermeyen nadir hastalarda plastik cerrahi uzmanları ile tartışılarak fasyal reanimasyon cerrahisi düşünülebilir.

Doğumsal Yüz Felçleri

Periferik yüz felci ile doğan bir çocukta genellikle iki olasılık mevcuttur:

- a. Perinatal travmaya bağlı yüz felci (fasyal sinirin forsepsle ezilmesi gibi)
- b. Gelişimsel yüz felci.

Gelişimsel yüz felçleri, fetal dönemde yüz sinirlerinin nukleuslarının ve bu sinirlerin innerve ettikleri kasların gelişmemesi nedeniyle ortaya çıkarlar. Ya yalnız başına tek veya iki yanlı periferik yüz felci ile ya da Möbius sendromunun diğer belirti ve bulguları ile (multipl kranial sinir felçleri ve rombensefalon gelişim bozukluğunun diğer belirtileri) seyrederek. Gelişimsel yüz felçlerinin ilginç bir özelliği, aynı yüz yarısında bazı mimik kaslarında oldukça iyi aktivite varken (bu kaslar EMG'de biyoelektrik olarak ta neredeyse normal durumdadır) diğer bazılarının hemen hiç gelişmemiş durumda olmasıdır (bu kasların bulunduğu bölgede iğne elektromiyografisinde hiç biyoelektrik aktivite gözlenmez). Perinatal travmaya bağlı yüz felçlerinin çoğu iyi düzelme gösterirken, gelişimsel yüz felçlerinde genellikle iyileşme olmaz. Bu hastalarda daha ileri yaşlarda estetik kaygılar ortaya çıktığında, sinir ve kas transferleri gerektiren fasyal reanimasyon cerrahilerine başvurulabilir. Perinatal travmaya bağlı olan yüz felçleri ile gelişimsel olanların ayırt edilmesi aynı zamanda önemli bir adli tıp konusu oluşturması nedeniyle de önem taşır (Tablo 2).

Tablo 2. Gelişimsel ve perinatal travmaya bağlı yüz felçlerinin ayırt edici özellikleri (May, 2000. Değiştirilerek)

| | Gelişimsel | Travmatik |
|---------------|---|--|
| Öykü | Doğumdan sonra fonksiyon düzelmesi yok. Aile öyküsü (fasiyal ve diğer anomali) | Doğumda tam felç, sonra fark edilen kısmi düzelme |
| Fizik muayene | Diğer anormallikler. Bilateral felç, alt dudak veya üst yüz. Diğer kraniyal sinirler | Hemotimpanum, doğumda ekimoz İyileşme fazında sinkinezi olur. |
| Görüntüleme | Dış, orta, iç kulak displazileri Fasiyal sinir yokluğu | Kafatası (temporal kemik) kırığı |
| ENoG | Yanıt $\bar{}$, $\bar{}$. Tekrarlanan incelemede değişmez | Doğumda normal, sonra $\bar{}$, $\bar{}$ |
| EMG | $\bar{}$, $\bar{}$ yanıt. Dejenerasyon bulgusu yok | Fibrilasyon, Nörojenik MÜPler (10-21. gün) |

Kaynaklar

- de Almeida JR, Guyatt GH, Sud S, Dorion J, Hill MD, Kolber MR, ve ark. Management of Bell palsy: clinical practice guideline. CMAJ 2014;186:917-22.
- Barr JS, Katz KA, Hazen A. Surgical management of facial nerve paralysis in the pediatric population. J Pediatr Surg. 2011;46:2168-76.
- Baugh RF, Basura GJ, Ishii LE, Schwartz SR, Drumheller CM, Burkholder R, ve ark. Clinical practice guideline: Bell's palsy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;149:S1-27.
- Cha CI, Hong CK, Park MS, Yeo SG. Comparison of facial nerve paralysis in adults and children. Yonsei Med J. 2008;49:725-34.
- Gantz BJ, Rubinstein JT, Gidley P, Woodworth GG. Surgical management of Bell's palsy. Laryngoscope. 1999;109:1177-88.
- Gagyor I, Madhok VB, Daly F, Somasundara D, Sullivan M, Gammie F, Sullivan F. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 4;5:CD001869. [Epub ahead of print] PubMed PMID:25938618.
- Geller TJ. Pediatric bell palsy: the time is ripe for a clinical trial. J Child Neurol. 2015;30:635.
- Gronseth GS, Paduga R; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: steroids and antivirals for Bell palsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2012; 79:2209-13.
- Ismail AQ, Alake O, Kallappa C. Do oral steroids aid recovery in children with Bell's palsy? J Child Neurol. 2014;29:NP96-7.

- Malik V, Joshi V, Green KMJ, Bruce IA. 15 minute consultation: a structured approach to the management of facial paralysis in a child. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2012;97:82–85.
- May M, Schaitkin B (Eds). *Facial Nerve*. 2nd ed. Thieme, New York, 2000.
- Pavlou E, Gkampeta A, Arampatzi M. Facial nerve palsy in childhood. *Brain Dev.* 2012;34:405.
- Pitaro J, Waissbluth S, Daniel SJ. Do children with Bell's palsy benefit from steroid treatment? A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76:921-6.
- Salinas RA, Alvarez G, Daly F, Ferreira J. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;(3):CD001942. doi: 10.1002/14651858.CD001942.pub4.
- Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, Morrison JM, Smith BH, McKinstry B, Davenport RJ, Vale LD, Clarkson JE, Hammersley V, Hayavi S, McAteer A, Stewart K, Daly F. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med.* 2007;357:1598-607.
- Terzis JK, Anesti K. Developmental facial paralysis: a review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64:1318-33.
- Yayla V, Oge AE. Motor unit number estimation in facial paralysis. *Muscle Nerve.* 2008;38:1420-8.
- Zandian A, Osiro S, Hudson R, Ali IM, Matusz P, Tubbs SR, Loukas M. The neurologist's dilemma: a comprehensive clinical review of Bell's palsy, with emphasis on current management trends. *Med Sci Monit.* 2014 ;20:83-90.

ÇOCUKLARDA BRAKİYAL PLEKSUS LEZYONLARI (DOĞUMSAL BRAKİYAL PLEKSUS HASARLARI)

Elif Kocasoy Orhan, Zeliha Matur, A. Emre Öge

Anatomi

Boyundan koltuk altına kadar uzanan bu sinir ağı insan vücudunun en kompleks yapılarından biridir. C5-T1 köklerinin ön ana dallarının (ventral ramuslar) bir araya gelmesinden oluşur ve anatomik olarak beş parçaya ayrılır. Bunlar proksimalden distale doğru şöyle sıralanırlar (Şekil 1):

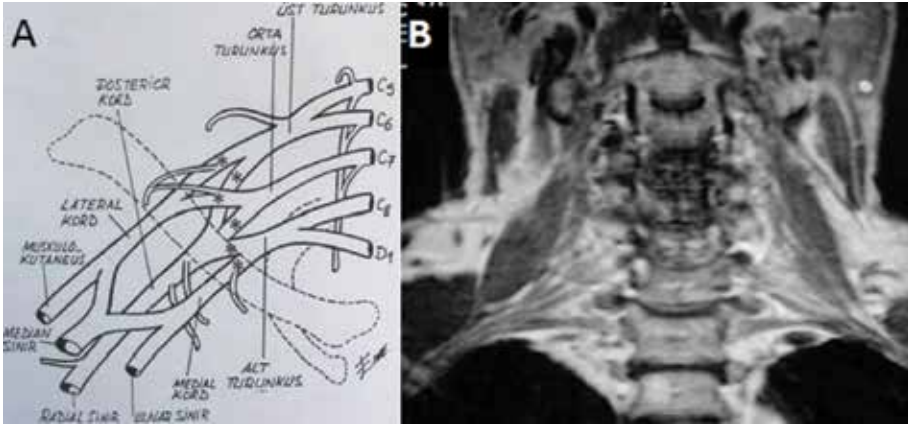
Kökler: C5-T1 köklerinin ön ana dalları

Trunkuslar: Üst, orta ve alt trunkus

Divizyonlar: Her bir trunkus ön ve arka divizyona ayrılır

Kordlar: Lateral, posterior, medial kord

Terminal sinirler: Median, radial, ulnar, aksiller ve muskükütaneus sinirleri.



Şekil 1. A: Brakiyal pleksusun başlıca anatomik bölümleri (Divizyonlar * ile işaretlenmiştir).

B: Brakiyal pleksusun koronal T1a MRG kesitinde görünümü.

C5 kökünden dorsal skapular sinir ayrılırken, C5-C7 köklerinden ayrılan lifler uzun toraks siniri oluştururlar. C5-6 köklerinin ön ana dalları birleşerek üst trunkusu oluşturur. C7 kökünün ön ana dalı orta trunkus olarak devam eder. C8-T1 köklerinin ön ana dalları ise alt trunkusu meydana getirir. Trunkuslar, boyun arka üçgeninin ön-alt bölümünde yerleşir. Trunkuslardan çıkan tek sinir supraskapular sinirdir ve üst trunkusun proksimalinden ayrılır.

Divizyonlar, her bir trunkusun ön ve arka parçalara ayrılmasıyla oluşur. Klavikulanın arkasında yerleşirler. Divizyonlardan doğan bir terminal sinir yaktır.

Kordlar, aksillanın proksimalinde yerleşmişlerdir. Aksiller arterin ikinci parçasına göre aldıkları konumla adlandırılırlar. Üst ve orta trunkusun ön divizyonlarının birleşmesiyle lateral kord, tüm trunkusların arka divizyonlarının birleşmesiyle posterior kord oluşurken alt trunkusun ön divizyonunun devamı ise medial kordu oluşturur. Lateral korddan; lateral pektoral, muskükütaneus ve median (lateral bölümü) sinirler, posterior korddan; torakodorsal, üst ve alt subskapular, aksiller ve radial sinirler, medial korddan; medial pektoral, medial kütaneus ve medial antebrakiyal kütaneus, ulnar ve median (medial bölümü) sinirler doğar.

Brakiyal Pleksopatiler

Brakiyal pleksopatiler, lezyonun yerine, dağılımına veya patolojik süreci oluşturan nedenlere göre sınıflandırılabilir. Eğer lezyon divizyonların proksimalinde ise supraklaviküler, distalinde ise infraklaviküler olarak adlandırılır. Supraklaviküler pleksopatiler daha sıktır, daha çok kapalı germe-çekme travmalarına bağlıdır. Lezyonun yaygınlığına göre de kısmi (parsiyel) veya tam (total) olarak sınıflandırılabilir. Etiyolojiye göre ise başlıca; travmaya bağlı, doğumsal (büyük kısmı travmatik perinatal nedenlere bağlıdır), travma dışı nedenlere bağlı ve iyatrojenik (radyoterapi, cerrahi vb) brakiyal pleksopatiler olarak sınıflandırılmaktadır. Doğumsal brakiyal pleksopatiler çocuk hastalarda karşılaşılan başlıca tipidir.

Doğumsal Brakiyal Pleksus Felçleri

Yeni doğanda brakiyal pleksopatiler, doğum öncesi (prenatal) ya da doğum süreci sırasında (intranatal) gelişebilir. Toplumlardaki sıklığı konusunda farklı bilgiler olsa da 1000 canlı doğumda 1-2 olduğu kabul edilir.

Doğumsal (Obstetrik) brakiyal pleksus felçleri omuz distosisi gibi bir nedenle güçleşmiş doğum sırasında pleksus yapılarının germe-çekme nedeniyle hasara uğraması ile ortaya çıkan aslında travmatik nöropatilerdir. Doğum sırasında genellikle kökler ya da trunkuslar düzeyindeki gerilmeye bağlı olarak brakiyal pleksopati gelişir. Annenin diyabetik olması, mültiparite, fetal makrozomi, daha önceki çocukta obstetrik brakiyal pleksus felci olması, intrauterin tortikollis, makatla geliş, yardımla doğum, uzamış doğum periyodu diğer intranatal risk faktörleri arasındadır. Prenatal nedenler arasında da ailesel konjenital brakiyal pleksus felci, maternal uterin malformasyon,

konjenital varisella sendromu, humerusun proksimal başını veya servikal vertebra gövdesini tutan osteomyelit, birinci kotun ekzostoza, brakial pleksus bölgesinin tümörleri, intrauterin malabsorbsiyon ve plsentaya yetmezliğine bağlı gelişen Kayzer Wilhelm sendromu sayılabilir. Risk faktörleri arasında yer alan omuz distosisi pleksopati riskini 100 kat arttırırken, 4,5 kg üzerindeki iri bebeklerde de risk 14 kat artmaktadır. Bilinen bu risklere rağmen birçok çalışma hiçbir risk faktörü olmayan bebeklerde de brakial pleksopati geliştiğini göstermektedir.

Sezaryen ile doğumlar brakial pleksopati riskini azaltmakla birlikte bu yöntemle doğan bebeklerde de brakial pleksopati görülebilmektedir. Yazarlar, sezaryen ile doğumda normal doğuma göre göreceli olarak daha hipotonik olan bebeğin, kendisi ve pleksus yapılarının gerilmeye daha duyarlı olabileceğini bildirmektedir. Ayrıca bu durum brakial pleksusun prenatal dönemde de travmaya maruz kalmış olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, olayın prenatal dönemde mi yoksa doğum sırasında mı geliştiğini ayırmak güç olabilir. Doğumun ardından çok erken dönemde yapılan EMG, lezyonun oluş zamanı konusunda bazen yardımcı olabilir.

Brakial pleksus yapıları farklı dağılımda ve şiddette tutulabilir. En sık C5-C6 segmentlerinden oluşan üst trunkus etkilenir ve bu tablo Erb paralizi olarak bilinir. Üst ve orta trunkusun birlikte tutulduğu tipte C5, C6 ve C7 segmentlerinden doğan lifler etkilenir. Daha nadiren C5-T1 segmentlerini ilgilendiren total pleksus tutulumu görülür. İzole olarak C8-T1 segmentlerinden oluşan alt trunkus tutulumu Klumpke paralizi olarak adlandırılır ve en nadir görülen pleksopatidir. T1 kök avulsiyonu da varsa Horner sendromu klinik tabloya eşlik eder (Şekil 2). Kök avulsiyonunun diğer bulguları da uzun toraks siniri etkilenmesine bağlı kanat skapula ve frenik sinir tutulumuna bağlı gelişen



Şekil 2. İki brakial pleksopatisi olgusunda solda Horner sendromu bulguları.

asimetrik göğüs kafesi görüntüsüdür. Total pleksus paralizisi olan bebeklerde tek yanlı diyafram paralizisini dışlamak için akciğer grafisi çekilmelidir.

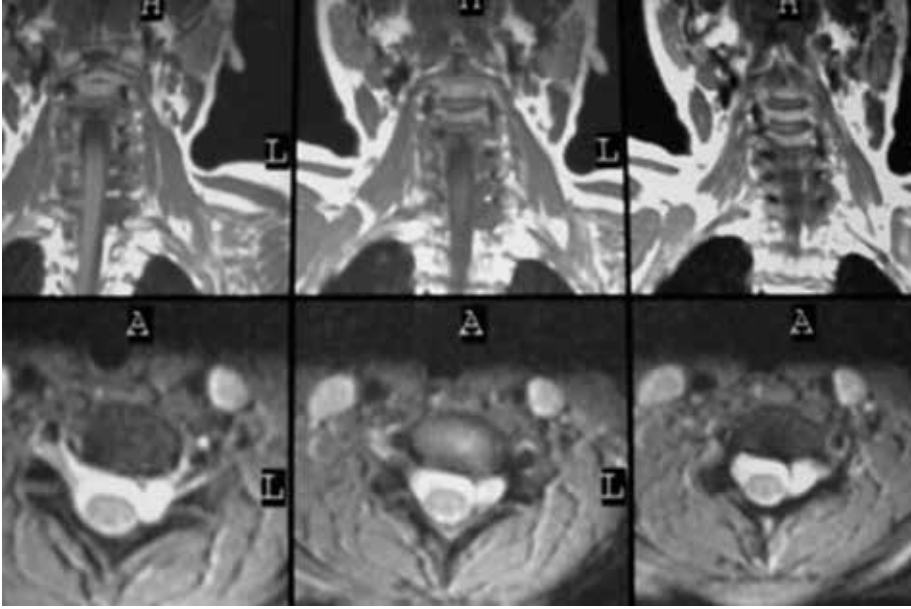
Klinik seyir lezyonun nöropraktik, aksonotimetik veya nörotimetik olmasına göre değişir. Saf nöropraktik lezyonlar sekel bırakmadan iyileşirken, aksonotimetik lezyonlar 4-6 ayda yavaşça düzelir. Nörotimetik lezyonlar ise en şiddetli olanlardır. Bunlarda yalnız akson ve miyelin kılıf değil sinir destek yapıları da hasarlıdır. Proksimal sinir ucundan rejenerasyon başladığında destek doku olmadığı için başarılı olmaz ve nöromalar gelişebilir. Periferik sinir lezyonlarının tümü için geçerli olan bu prognoz sınıflamasının yanı sıra, travmatik pleksus lezyonlarında kök avülsiyonlarının olması en önemli kötü prognoz belirleyicilerinden biridir. Doğumsal brakıyal pleksus felcine, klaviküla ve humerus fraktürleri, tortikollis, sefal hematoma, fasial sinir felci ve diyafram felci de eşlik edebilir.

Tanı

Doğumsal brakıyal pleksopatilerin tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesi çoğu zaman öykü, klinik ve nörolojik muayene bulgularına göre yapılmaktadır. Nörolojik muayenede tutulumun dağılımı ve şiddetini saptamanın yanı sıra tanıya yardımcı olabilecek ek bulgulara dikkat edilmelidir. Örneğin Horner sendromunun varlığı lezyona alt servikal sinir köklerinin eklendiğinin bir göstergesidir. Tüm belirti ve bulgularla lezyonun supraklaviküler (pre-, postgangliyonik veya mikst) ya da infraklaviküler olduğunun belirlenmesi prognoz tayini ve tedavinin seçiminde önemlidir. Tanıda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve BT miyelografi kök avülsiyonunu göstermek amacıyla kullanılabilir. Non-invaziv olduğu için MRG tercih edilmektedir (Şekil 3). Bu nedenle bazı gruplar avülsiyonun varlığı ve tedavi yönteminin seçimi için MR ve elektromiyografi (EMG) yöntemlerini de erken dönemde kullanmaktadırlar. MRG, brakıyal pleksus yapılarını incelemek için en başarılı yöntemdir.

EMG klinik muayenenin devamıdır, lezyonun şiddeti, dağılımı ve bazen de zamanı konusunda bilgi verir. Kötü prognoz göstergesi olan kök avülsiyonunun varlığını göstermede yararlıdır. Reinnervasyon takibi ve ameliyata karar vermede de EMG'nin yararı olabilir. Bununla birlikte bazı klinisyenler genellikle EMG'nin klinik gözlemlere oranla fazla optimistik sonuçlar verdiğini ve prognoz tayininin klinik ölççekler kullanılarak yapılması gerektiğini savunmaktadırlar.

EMG bulguları lezyonun tipine (aksonal dejenerasyon veya segmental demiyelinizasyon) göre farklılık gösterir. Duyusal iletim incelemeleri postgangliyonik tutulumu pregangliyonik tutulumdan ayırt ettiren bir gösterge olduğu için çok değerlidir. Aksonal dejenerasyonla seyreden postgangliyonik lezyonlarda tutulumun derecesine göre duyuşsal yanıtların amplitüdlerinde düşme veya kayıp görülür; duyuşsal iletim hızları ise normal veya ağır aksonal kayıp varlığında hafif yavaş olabilir. Motor iletim incelemelerinde aksonal dejenerasyonla seyreden tutulumda motor yanıt amplitüdüleri de düşüktür, iletim hızları ise normal bulunur. Segmental



Şekil 3. Travmatik multipl sinir kökü avülsiyonu olan hastanın üstte T1a koronal, altta T2a transversal MRG kesitleri. Solda foramenlerin içine doğru uzanan BOS intensitesinde travmatik psödomeningosel görünümüne dikkat ediniz.

demiyelinizasyonla seyreden durumlarda uyarımlar kolda, yani pleksus distalinde yapıldığında motor cevap amplitüdüleri normaldir. İğne EMG'sinde aksonal hasar söz konusuysa ilgili kaslarda istirahatte fibrilasyon ve pozitif diken potansiyelleri izlenir. İstemli kası sırasında ise akut dönemde katılımı azalmış motor ünite potansiyelleri (MÜP) görülür. Daha sonraki dönemlerde lezyonun şekli ve seyrine göre kollateral reinnervasyon ya da rejenerasyon sonucu ortaya çıkan MÜP şekil değişiklikleri gözlenir. Segmental demiyelinizasyonla seyreden tutulumlarda fibrilasyon ve pozitif diken potansiyelleri seyrekir.

Tedavi

Brakiyal pleksus hasarı olan bebeklerin değerlendirilmesi ve tedavisinin, çocuk nörologları, ortopedistler, nöroşirürjiyenler, fizyoterapistler ve sosyal hizmet uzmanlarından oluşan bir ekip tarafından mültidisipliner yaklaşım ile gerçekleştirilmesi idealdir. Bu mümkün değilse, bebeğin nörolojik toparlanma hızının yakından takip edilmesi uygun olacaktır. Brakiyal pleksopatili bebeklerde pleksopatiye eşlik edebilecek kırık, diyafram felci gibi durumların araştırılması ve bunlara yönelik tedavilerin yapılması öncelik ve önem taşımaktadır.

Doğumsal brakıyal pleksopatilerin büyük bir kısmı iyi seyirlidir. Yaklaşık % 80-90'ı ilk 3 aylık dönemde konservatif yöntemlerle belirgin iyileşme gösterir ve sonuçta tam ya da tama yakın derecede iyileşirler. Doğumsal pleksus felçlerinin erişkinlerin travmatik pleksopatilerinden belirgin derecede farklı olan bu prognoz özelliği, bebeklerdeki yüksek rejenerasyon yeteneğinin yanı sıra bu rejenerasyon için gerekli mesafelerin çok kısa olması ile de açıklanabilir. Eğer başka bir komplikasyon yoksa fizik tedavi egzersizlerine ilk 7-10 günlük süre içinde başlanması önerilir.

Tedavideki önemli sorun, yeterli iyileşme göstermeyecek olguların belirlenmesi ve cerrahi girişime yönlendirilmesinde yaşanmaktadır. Kötü prognoza işaret eden bulguları olan bebekler için fazla gecikmeden cerrahi konsültasyon alınmalıdır. Bunlar arasında kök avülsiyonlarının eşlik ettiği hastalar, ağır nörotimetik lezyonu olanlar ve beklenen sürede iyileşme belirtileri göstermeyen olgular bulunur. Cerrahi tedavinin gerekliliği, zamanı ve seçilecek yöntemin ne olacağı (sinir tamir ve greftlemesi, sinir transferleri veya diğer fonksiyonel reanimasyon yöntemleri) konusunda bu konuda tecrübeli cerrahi ekiplerle birlikte karar verilmelidir.

Herediter Brakıyal Pleksopati

Herediter nevralkjik amiyotrofi (HNA) veya herediter akut brakıyal pleksus nöropatisi olarak da bilinir. Tek ya da iki yanlı olarak ortaya çıkan, klasik idiyopatik akut brakıyal pleksopati veya onun varyant formlarından birine benzer şekilde şiddetli ağrı ve izleyen omuz kavşağı, kol ve/veya önkol kaslarında atrofiye yol açan tekrarlayan ataklarla karakterizedir. Çok nadir görülür, otozomal dominant kalıtım gösterir. Genetik çalışmalarla hastalığın 17q25 kromozomu haritalandığı gösterilmiştir ve HNA'lı ailelerin çoğunda SEPT9 geninde mutasyonla ilişkilidir; henüz mutasyon saptanmamış aileler (%15) de mevcuttur. Atakların otoimmün mekanizmalarla olduğu düşünülmektedir ancak henüz kesin mekanizması çözülmemiştir.

HNA genellikle 2. ve 3. dekatlarda başlar, ancak bazen daha erken yaşlarda ortaya çıkabilir. Tekrarlayan ataklar siktir. Bazı olgularda ataklar öncesinde gebelik, lohusalık, enfeksiyonlar, germe egzersizleri veya emosyonel stres gibi tetikleyici faktörler vardır. Tekrarlayan Bell felci, sağırılık oluşturan 8. kraniyal sinir tutulumu, 10. kraniyal sinir hasarına bağlı disfoni, disfaji ve lumbosakral pleksopatiler eşlik edebilir. Kraniyal nöropatiler ağrısızdır. Birçok aile hipotelorizm, yarık damak, çift uvula, sindaktili, dismorfik kulaklar ve kısa boy gibi minör dismorfik özellikler gösterir.

Hastalığın klasik belirtisi tek ya da iki omzu tutan çok şiddetli ağrıdır. Genellikle bu ağrıyı ortalama iki hafta sonra ortaya çıkan güç kaybı ve atrofi izler. Duyusal belirtiler daha az sıklıkta görülür, çoğunlukla hiperaljezi şeklindedir. Nadiren sempatik lifler de tutulur. Atakların %75'i sekelsiz iyileşir. Ancak tek veya tekrarlayan ataklar rezidüel atrofi ve güçsüzlük bırakabilir.

HNA, akut brakıyal pleksopatilerin çok nadir bir nedenidir, tanı koyarken detaylı bir öykü ve muayenenin yanı sıra ayırıcı tanıya giren diğer akut brakıyal pleksopatilerin

(idiyopatik, vaskülitik, toksik, kanser metastazı vs.) ve omuzda ağırlı kuvvet kaybına yol açan nedenlerin (bursit, tenosinovit, radikülopati, Guillain-Barré sendromu, mononöropati mütipleks vs.) dışlanması gerekir.

HNA tedavisinde non-steroid anti enflamatuvarlar (NSAİD) tek veya kombine olarak kullanılır. Kortikosteroid kullanımının bazı hastalarda iyileşmeyi hızlandırdığı hatta yeni bir HNA atağına yol açması mümkün bir faktör varlığında (planlanmış bir ameliyat gibi) kısa süreli uygulanmasının yeni bir atağın ortaya çıkmasını engelleyebildiği ifade edilmiştir. NSAİD'lerin yetersiz kaldığı hastalarda amitriptilin, gabapentin, karbamazepin gibi nöropatik ağrı tedavisinde etkili ilaçlar kullanılır. Kas gücünün korunması ve geri kazanılması, eklem hareket aralığının korunması için fizik tedavi ve rehabilitasyon gerekir.

Kaynaklar

- Abzug, MD, Joshua M, Kozin, MD, Scott H. "Current concepts: Neonatal brachial plexus palsy" (2010). Department of Orthopaedic Surgery Faculty Papers. Paper 25. <http://jdc.jefferson.edu/orthofp/25>
- Chad DA. Disorders of Nerve Roots and Plexuses. İçinde: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM and Jankovic J (eds). Neurology in Clinical Practice. 4. baskı. Butterworth-Heinemann, Boston, 2004: 2282-2290.
- Doumouchtsis SK, Arulkumaran S. Are all brachial plexus injuries caused by shoulder dystocia? Obstet Gynecol Surv. 2009;64:615-23.
- Ferrante MA. Brachial plexopathies: classification, causes and consequences. Muscle Nerve 30: 547-568, 2004.
- Murray B, Wilbourn AJ. Brachial plexus. Arch Neurol. 2002;59:1186-1188.
- Matur Z, Öge AE. Brakiyal Pleksus ve Hastalıkları. İçinde: Nöroloji Temel Kitabı. Editör: Murat EMRE. Güneş Kitabevi. 2012. 1.Baskı. Sayfa 476-486.
- Pham CB, Kratz JR, Jelin AC, Gelfand AA. Child Neurology: Brachial plexus birth injury: What every neurologist needs to know. Neurology. 2011;77:695.
- Pitt M, Vredeveld JW. The role of electromyography in the management of the brachial plexus palsy of the newborn. Clin Neurophysiol. 2005;116:1756-1761.
- Stewart J. Brakiyal Pleksus. Fokal Periferik Nöropatiler. Çeviri Editörleri: Öge AE, Matuz Z. Yeniüzyıl Yayınevi-Medelek, İstanbul, 2015. s:120-161.
- van Alfen N, van Engelen BG, Reinders JW, Kremer H, Gabreëls FJ. The natural history of hereditary neuralgic amyotrophy in the Dutch population. Brain. 2000;123 (4):718-723.
- Walsh JM, Kandamany N, Ni Shuibhne N, Power H, Murphy JF, O'Herlihy C. Neonatal brachial plexus injury: comparison of incidence and antecedents between 2 decades. Am J Obstet Gynecol. 2011;204:324.e1-6.
- Yazıcı J. Spinal sinirlerin hastalıkları. İçinde: Öge AE, Baykan B (eds). Nöroloji. 2.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 2011:669-672.

SPİNAL MÜSKÜLER ATROFİ

Melis Sohtaoğlu Sevindik, Nurten Uzun Adatepe

Spinal müsküler atrofi (SMA) otozomal resesif kalıtmımlı nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık sağkalım motor nöron-1 (Survival motor neuron; SMN1) mutasyonu ya da delesyonu nedeniyle ortaya çıkmakta, omurilikte ön boynuz hücrelerinin ve alt beyin sapında kranial sinir motor çekirdeklerinin dejenerasyonuna, dolayısıyla da kas güçsüzlüğü, atrofi ve olguların çoğunda erken ölümlere yol açmaktadır. İnsidansı 100,000 doğumda 4-10 olan hastalığın başlangıç yaşı ve klinik gidiş açısından birbirinden farklı dört tipi vardır.

Sınıflandırma

SMA Tip 1 (infantil spinal müsküler atrofi ya da Werdnig-Hoffmann hastalığı), SMA tipleri arasında en sık görülen ve en ağır klinik tabloya sahip olanıdır. Klasik olarak neonatal dönemde bulgu verse de, anneler fetal hareketlerin azlığını genellikle hamileliğin ileri dönemlerinde farkedebilir. Bazı uzmanlar prenatal başlangıçlı SMA'ları SMA 0 olarak tanımlamaktadır. Bu formlarda, semptomlar hızla gelişir, yenidoğanların çoğunluğu bir yaşından önce solunum yetmezliğinden kaybedilir.

SMA Tip 2 (ara form) ve SMA 3 (hafif form; Kugelberg-Walender hastalığı) daha geç başlangıçlı ve daha hafif gidişli olup, SMA 2 tipik olarak 2-15 aylar arasında bulgu verirken, SMA 3 bir yaşından sonra hafif kas güçsüzlükleri ile başlayıp kronik forma dönüşür. İleri dönemlerde kas güçsüzlükleri motor fonksiyonları etkileyebilmesine rağmen, SMA 2 ve SMA 3 çocuklar, yatarken oturur pozisyona geçmek, oturur pozisyondan ayağa kalkabilmek ya da merdiven çıkabilmek gibi fonksiyonları koruyabilmektedir. Erken başlangıç yaşı daha yüksek oranda kas güçsüzlüğü ile ilişkilendirilmekle birlikte, başvuruda kas güçsüzlüğünün şiddeti hastalığın gidişli ile ilgili daha çok bilgi vermektedir.

Erişkin tip SMA (SMA4) hayatın genellikle 2. ya da 3. dekadlarında ortaya çıkmakla birlikte klinik olarak SMA tip 3'e benzerlik göstermektedir (Tablo 1).

Klinik Bulgular

Tüm SMA formlarında hastaların yaygın, simetrik, alt ekstremitelerde daha belirgin proksimal kas güçsüzlüğü vardır, derin tendon refleksleri genel olarak kayıp ya da azalmıştır. SMA 1 olan bebeklerde ağır düzeyde, simetrik, gevşek paralişi vardır ve

bu bebekler genellikle desteksiz oturamazlar. Üst kraniyal sinirler korunduğu için, SMA 1 hastalarında genellikle normal göz hareketleri, çatık kaşlar ve uyanık bir yüz ifadesi vardır. Bulber tutulum nedeniyle ağlamaları ve emmeleri zayıftır, yutma refleksi etkilenmiş olduğundan ağızdan salya akması, aspirasyon ve dilde fasikülasyon görülebilir. Artrogripozis multipleks bazen neonatal başlangıçlı hastalarda saptanabilir. Bu hastalarda ayrıca polihidramniyoz, intrauterin büyüme geriliği, iskelet anomalileri ve çoklu artiküler kontraktürler ve pulmoner hipoplazi saptanabilir (Tablo 1).

Tüm SMA tiplerinde, SMA 1'de daha belirgin olmak üzere restriktif, progresif solunum yetmezliği görülür. İnterkostal kaslar klasik olarak diyaframdan daha çok etkilenir, paradoksal solunum görülür.

Tablo 1. Spinal müsküler atrofilerin sınıflandırılması

| | Başlangıç yaşı | Başarılan maksimum fonksiyon | Prognoz | SMN kopya sayısı |
|------------------|-----------------------|-------------------------------------|--|---|
| Tip 0 (çok ağır) | Neonatal/prenatal | Hiçbir zaman oturamaz | Eğer tedavi edilmezse, yaşamın ilk aylarında ölüm beklenir | - |
| Tip 1 (ağır) | 0-6 ay | Hiçbir zaman oturamaz | Tedavisiz yaşam beklentisi <2 yıldır | Hastaların %80'inde SMN2'den 1 ya da 2 kopya vardır |
| Tip II (orta) | 7-18 ay | Oturabilir ama ayağa kalkamaz | Erişkinliğe kadar sağkalım | >%80 hastalarda 3 ya da 4 SMN2 kopyası |
| Tip III (hafif) | >18 ay | Ayakta durabilir ve yürüyebilir | Erişkinliğe kadar sağkalım | Hastaların %96'sında 3 ya da 4 SMN2 kopyası |
| Tip IV (erişkin) | 10-30 yaş | Ayakta durabilir ve yürüyebilir | Erişkinliğe kadar sağkalım | SMN2'nin 4 ya da daha fazla kopyası vardır |

Genetik

SMA'ler otozomal resesif kalıtmı olup, 5q13.2 kromozomunda "survival motor neuron "(SMN1)" geninde biallelik delesyonlara ya da mutasyonlara bağılı ortaya çıkmaktadır. SMN protein, mRNA sentezinde rolü olduğu düşünölen ve apoptozu engelleyen bir proteindir. SMN1'de en sık karşılaşılan mutasyon ekson 7'deki delesyondur. Tipik olarak SMA kliniğine sahip hastaların yaklaşık % 94'ünde ekson 7'de homozigot delesyon saptanmaktadır. SMN protein düzeyi ile hastalığın şiddeti bağılantılıdır. Çok yüksek benzerlik gösteren kopya geni SMN2, tüm SMA hastalarında korunmasına rağmen yeterli miktarda SMN proteini üretememektedir.

Genetik danışmanlık

SMA hastaları ve ailelerine prenatal tanı ve taşıyıcılığın belirlenmesi için genetik danışmanlık önerilmelidir. Bu hastalıkta de novo mutasyon oranı %1,7'dir.

Tanı

SMA şüphesi olan bir hastada ilk yapılacak tanısıl test SMN1'de homozigot delesyon araştırmaktır. Bu testin % 95 duyarlılığı ve % 100 özgüllüğü vardır. SMN1 geninde ekson 7 ve 8'de homozigot delesyonunun mutasyon analizi ile belirlenmesi tanı koydurucudur. Ekson 7'deki mutasyon çok sıktır ancak nokta mutasyonlar da görölebilmektedir. Eğer genetik testler negatif saptandı ise diğere tetkikler, elektrofizyolojik incelemeler yapılabilir.

Elektromiyografi/Biyokimyasal testler

SMA hastalarında elektromiyografik olarak denervasyon potansiyelleri göröölür. Motor ünit potansiyellerinin süresi ve amplitüdü artmıştır, polifazi sıklıkla eşlik eder. Sinir ileti çalışmaları normal ya da ileti hızı hafifçe düşük bulunabilir, duysal yanıtlar ise korunmuştur. Serum kreatin kinaz düzeyleri genellikle normal ya da hafifçe artmış saptanabilir.

Kas biyopsisi

Kas biyopsisinde hipertrofiye olmuş Tip 1 liflerin arasına dağılımış olarak sirküler atrofik Tip 1 ve 2 kas lifleri izlenir (grup atrofisi). Genişlemiş, hipertrofiye lifler, hayatta kalan sinirlerin filizlenmesi ile oluşur, normalin 3 ya da 4 katı kadar genişleme izlenebilir. Yenidoğanda histolojik tanı koymak zordur, çünkü sadece atrofiye uğramış lifler saptanır. Ancak sonraki biyopsilerde reinervasyon oturduktan sonra hipertrofik ve atrofik lifler birlikte göröölür.

SMA-Plus formlar

1. Diyafragmatik SMA (Solunum sıkıntısı tip 1 ile birlikte spinal müsköler atrofi (SMARD/DSMA1)

Erken dönemde ortaya çıkan diyafram paralizisi ve sonrasında ortaya çıkan distal kas güçsüzlüğü ve kas erimesi ile karakterizedir. Prognoz kötü olup, hastalar genellikle bir kaç yıl içinde kaybedilir. Kas biyopsisinde yaygın, tüm kas liflerinde atrofi izlenir, reinervasyon eşlik etmeyebilir. Bu hastalık infantil SMA ile karışabilir, "ani bebek ölüümü" tanısı alabilir.

| Spinal Musküler Atrofilerde Ayırıcı Tanı | |
|---|---|
| Artrogripozis mültepleks konjenita | Çok sayıda eklemde kontraktürler, bir çok hastalığa bağlı olabilir. |
| X'e bağlı geçişli infantil spinal müsküler atrofi | Ender görülür, klinik tabloda konjenital hipotoni, arefleksi, konjenital kontraktürler ve/veya kırıklar görülür. Uniquitin aktivator enzim 1'de mutasyon vardır. |
| Solunum sıkıntısı tip 1 ile birlikte spinal müsküler atrofi (SMARD/DSMA1) | Otozomal resesif geçişlidir, hayatın erken yıllarında (ilk 13 ay) diyafram paralizi, inspiratuvar stridor, distal kas güçsüzlüğü ve solunum yetmezliği görülür, hastalara mekanik ventilasyon gerekir. İmmünglobulin mu bağlama protein 2 (IGHMBP2) gen mutasyonuna bağlıdır. |
| Konjenital miyastenik sendromlar | Sıklıkla pitoz vardır, oftalmopleji ve bulber tutulum eşlik edebilir. Bu infantlarda dalgalanan jeneralize hipotoni, güçsüzlük ve şiddetli apneler görülebilir. |
| Konjenital miyopatiler | Örn: nemalin miyopatisi, sentral core hastalığı, miyotubular miyopati gibi hipotoni, proksimal güçsüzlük, derin tendon reflekslerinde kayıp |
| Hipoksik iskemik miyelopati | Eşlik eden ensefalopati, nöbetler, diğer organ hasarları |
| Glikojen depo hastalığı II | Klasik infantil formda (Pompe hastalığı), hipertrofik kardiyomiyopati, şiddetli jeneralize hipotoni hastalığın ilk aylarında bulgu vermektedir |
| Prader-Willi sendromu | Temel özelliklerinde biri neonatal hipotonidir, asfiksiye, beslenme güçlüğüne, büyüme gelişme geriliğine yol açabilir. Genital hipoplazi ve ağlamada zayıflık eşlik edebilir. İlerleyen yıllarda hipotoni gerilemektedir (SMA Tip 1'de ise kötüleşme beklenir). |
| Travmatik miyelopati | Flask paralizi, simetrik/asimetrik, refleks kaybı, fizik muayenede travma bulguları, ağrı duyusunda kayıp görülür, mesane distansiyonu, priyapizm, terleme bozuklukları eşlik edebilir. |
| Zellweger sendromu | Tipik kraniyofasiyal dismorfizm, hipotoni, güçsüzlük, refleks kaybı, görme ve işitme duyularında bozukluk, neonatal dönemde nöbetler ve hepatomegali görülür. |

Bağlantı çalışmalarında mutasyonun 11q kromozomunda yer aldığı gösterilmiştir.

2. SMA ve (olivo) pontoserebellar hipoplazi

Çoğu pontoserebellar hipoplazi hastasında doğumda belirgin hipotoni, sonrasında ise mental retardasyon ve serebellar bulgular görülür. EMG ve kas biyopsisi nörojeniktir. Nörogörüntülemelerde serebellar hacim kaybı vardır ancak serebellumun formu korunmuştur. Postmortem çalışmalarda spinal kordun ön boynuzunda, bazal gangliyonlarda, beyin sapında nöron kaybı gösterilmiştir.

3. SMA ve miyoklonik epilepsi

Otozomal dominant ya da resessif kalıtmı aileler bildirilmiştir. Başlangıç yaşı genellikle çocukluk dönemidir ancak iyi gidişli erişkin formu da vardır. Bazı hastalarda bilateral sensorinöral işitme kaybı ve ataksi de eşlik edebilmektedir.

4. Bulber palsi ve Brown-Vialetto-van Laere sendromu

Bulbopontin paralizi ve bilateral nöral işitme kaybı, kas güçsüzlüğü ve kas atrofisinin olduğu, ender görülen bir hastalıktır.

5. SMA, artrogripozis ve konjenital kırıklar

Artrogripozis, heterojen nöromüsküler hastalıklara bağlı gelişir. Nörojenik tipinde ön boynuz hücrelerinin dejenerasyonu ağır kas zaafalarında ve konjenital kontraktürlere yol açabilmektedir.

Tedavi

SMA tedavisinde, günümüzde yürütülen çalışmaların ışığında yeni seçenekler ortaya çıksa da temelde destekleyicidir. Solunum ve beslenme desteği önemli olup güçsüzlüğün yol açtığı komplikasyonların önlenmesi amaçlanır. Fizik tedavi ve nörorehabilitasyon yardımcıdır, skolyozun önlenmesinde, sekresyonların mobilizasyonunda ve temizlenmesinde faydalı olmaktadır.

Kaynaklar

- Grohmann K, Schuelke M, Diers A. Mutations in the gene encoding immunoglobulin m-binding protein 2 cause spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Nat Genet.* 2001;29:75–77.
- Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell.* 1995;80:155–165.
- Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet.* 2008; 371: 2120–2133.
- Pearn J. Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *J Med Genet.* 1978;15: 409–413.
- Prior TW, Snyder PJ, Rink BD. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:1608–1616.
- Zerres K, Davies KE. 59th ENMC International Workshop: spinal muscular atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria. *Neuromuscul Disord.* 1999;9:272–278.

JUVENİL MYASTENİA GRAVİS

Hacer Durmuş Tekçe, Feza Deymeer

Juvenil myastenia gravis (MG), otoantikolar nedeniyle nöromüsküler bileşkede iletim kusuru ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Bu terim, neonatal MG ve konjenital miyastenik sendrom (KMS) dışında kalan ve belirtileri genellikle bir yaşın üzerinde başlayan hastaları kapsar. Juvenil MG'nin üst sınırı ise 16-20 yaşlar arasında değişmektedir. Kabaca, 10 yaş altı prepuberte, 16 yaş üzeri postpuberte, 10-16 yaş arası ise peripuberte olarak kabul edilir. Juvenil MG, çocukluk çağıının en sık nöromüsküler bileşke hastalığıdır.

Peri ve postpubertal MG, erken başlangıçlı sıradan MG'den farklı değildir. Çocukluk çağıının en sık nöromüsküler bileşke hastalığı olan prepubertal MG'de ise, hastalığın erişkin ve adolesanlardan farklı klinik seyir göstermesi ve yüksek seronegatiflik oranı yanlış tanı konabilmesine veya tanının gecikmesine neden olmaktadır. Prepubertal MG'nin, kızlarda daha sık olarak ortaya çıkan peri ve postpubertal MG'den farklı olarak kız ve erkek çocuklarında görülme sıklığı birbirine yakındır. Prepubertal MG sıklıkla pür oküler belirtilerle başlar ve uzun süre oküler kalabilir. Spontan ve uzun remisyonlarla seyredebilir. Ancak, yıllar sonra da olsa ağır jeneralize belirtiler ortaya çıkabilir. Myastenia gravisin klasik tedavileri arasında yer alan bağıışıklık sistemini baskılayıcı ilaçların, özellikle kortikosteroidlerin ve timektominin gelişmekte olan çocuğa uzun süreli etkilerini göz önünde tutmak gerektiğinden ayrı olarak ele alınması çok önemlidir.

Timoma, çocuklarda oldukça nadir görülür, erkeklerde görülme oranı daha fazladır. Postpubertal MG'ye başka otoimmün hastalıklar eşlik edebilir.

Tanı

Miyastenik belirtiler, sütçocuğu döneminde başlamışsa, akla MG değil KMS gelmelidir. Miyastenik anneden doğan bebekte miyasteni ilk birkaç saatte başlamışsa neonatal MG düşünölmelidir. Bir yaşından sonra başlayan miyastenik belirtiler MG düşöndürür. Belirtilerin fluktuasyon göstermesi, hastanın yorulunca kötöleşmesi, uykudan uyanınca daha iyi olması ve remisyonların varlığı MG'yi destekler. İlk olarak antikolinesterazlara (AKE) (edrophonium klorid, prostigmin veya piridostigmin bromid) yanıt aranmalıdır. Çok iyi bir yanıt miyasteniye kuvvetle destekler. Bu durumda, çocukta zor olabilecek elektrofizyolojik testlere geçmeden doğrudan anti-asetilkolin reseptör

(AChR) antikoru, negatifse anti-MuSK antikoru istenebilir. Bu antikordardan herhangi birinin pozitifliği MG tanısını kesinleştirir. Prepubertal dönemde antikor pozitifliğinin nispeten düşük olduğu akıldaki tutulmalıdır.

Antikorları elde etmek uzun sürecekse ya da negatif bulunurlarsa ardışık sinir uyarımı (ASU) veya tek lif EMG (TLEMG) yapılması gerekir. Prepubertal dönemde bu testleri yapmak çok zordur. Ardışık sinir uyarımı daha özgün, ancak daha az duyarlıdır. Özellikle proksimal kaslar ve yüz kasları kullanılırsa duyarlılık çok artar. Anti-AChR pozitif MG'nin aksine, anti-MuSK MG'de ASU'da en verimli kas orbikularis okul'dir. Özgünlüğü yanısıra ASU yapılırken bileşik kas aksiyon potansiyelinin (BKAP) amplitüdü de gözlemlenebileceğinden Lambert Eaton miyastenik sendromun (LEMS) ayırdedilebilmesi de bir avantajdır. Daha duyarlı, ancak daha az özgün olan TLEMG ise hafif olgularda ve sadece oküler tutulumu olanlarda tercih edilir. Tek lif EMG ile MG/LEMS ayırımı yapılamaz. Küçük çocuklarda TLEMG seçiminde, işbirliği sağlamak olanaksız olduğundan, uyarılmış TLEMG tercih edilir. Bu testlerden herhangi biri pozitifse MG tanısı desteklenir. Anti-MuSK MG'de elektrofizyolojik testlerde pozitiflik oranı daha düşüktür.

Antikorların negatif olması tanıyı zorlaştırır. Elektrofizyolojik olarak nöromüsküler kavşakta iletim kusuru saptanmışsa MG yanısıra KMS (özellikle prepubertal MG'de) ve LEMS dahil tüm olasılıklar gözden geçirilmelidir. Elektrofizyoloji de son sözü söyleyemez, nöromüsküler kavşakta iletim kusuru saptanmamışsa tekrar kliniğe dönmek gerekir. İyi bir öykü ve AKE'ye iyi bir yanıt MG'yi hep gündemde tutar. Ancak klinik, MG'yi çok da fazla düşündürmüyorsa başka tanılara yönelmek gerekir.

Tedavi

A. Jeneralize MG

Birkaç genel prensibi gözden geçirelim:

1. MG tedavisinde piridostigmin çok önemli bir yer tutar. Tedaviye piridostigmin ile başlanır, hastanın belirtilerine göre doz ayarlanır. Hangi tedavi verilirse verilsin piridostigmine devam edilir. Hasta düzeldikçe piridostigmini azaltmak ve remisyona girince kesmek gerekir. Anti-MuSK pozitif MG'de piridostigmine aşırı duyarlılık olabileceği ve iyi yanıt alınmayabileceği unutulmamalıdır.

2. Erken başlangıçlı tüm MG'li hastalarda timektomi çok önemli bir yer tutar. Timoma varsa mutlaka timomektomi yapılır. Ancak timoması olmayan hastalarda da erken yapılan timektominin yararlı olduğu düşünülmüştür.

3. Başka bir önemli husus, çok ağır MG'de en etkin ilacın kortikosteroidler (KS) olduğudur. KS tedavisinin başlanmasından bir iki hafta sonra kötüleşme olabilir. Bunu azaltmanın birkaç yolu olabilir: Piridostigminin KS verilirken iyi ayarlanması, intravenöz immunoglobulin (İVİg) veya plazma değişimi (PE) kullanılması, KS düşük doz başlanıp yükseltilmesi.

4. İVİg/PE, acil durumlarda kullanılması uygun olan tedavilerdir.

(i) Prepubertal MG

Prepubertal MG tedavisinde iki önemli fark vardır. Birincisi, hastanın uzun bir remisyona girme olasılığıdır, bu bakımdan uygun durumda ilaç kesme olasılığını gündeme getirmek gerekir. İkincisi ise, timektomi yapılmasının bu yaşlarda çok tartışmalı olduğudur. Çok erken yapılan timektominin immunolojik problem yaratabileceğini bildirenler yanısıra zararsız olduğunu ileri sürenler de vardır. Bu durumda hastalar piridostigmin ile idare edilmeye çalışılır. Daha ağır olgularda İVİg/PE düşünülmelidir. İVİg ve PE'nin juvenil MG'de eşit ölçüde ve oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Hastalık bunlarla kontrol altına alınamıyorsa KS'ler düşünülür, çok zor durumlarda ek immunosüpresif verilir. Prepubertal dönemin sonlarına yaklaşıyorsa ve hasta gereğinden fazla immunosüpresif almak zorundaysa timektomi tartışılabilir.

(ii) Peri ve postpubertal MG

Tedavi, genel olarak erken başlangıçlı MG'ninkiden farksızdır. Bu dönemlerde başlıca tedavi timektomidir. Hasta timektomiye iyi durumda girmelidir. Timektomi videotorakoskopik yöntemle (VATS) yapılacaksa, hafif miyastenik hastalarda sadece piridostigmin \pm İVİg/PE yeterli olabilir. Hasta ağırsa KS vermek gerekir. Transsternal yapılan timektomide daha dikkatli davranmak gerekir. Timektomi sonrası hasta düzeldikçe ilaçlar azaltılıp kesilmeye çalışılır. Burada anti-MuSKMG'nin farklı olduğunu belirtmekte yarar vardır: Timektominin yararlı olmayabileceği düşünüldüğünden artık genellikle yapılmamaktadır. Anti-MuSK MG'de, KS'leri erken ve yüksek dozda vermek, ek immunosüpresif başlamayı düşünmek ve KS'leri tamamen kesmeyi düşük bir dozda tutmayı planlamak uygun olur.

B. Oküler MG

Pitoz ve çift görme hafifse piridostigmin ile idare edilmeye çalışılır. Belirtiler aşırı rahatsız ediciyse, İVİg denenebilir, gerekirse düşük doz KS verilir. Bazı hastalarda puls KS çok etkili olmaktadır. Özellikle prepubertal dönemde hastaların remisyona girebileceği akıld tutulmalıdır.

Juvenil MG, yaş göz önünde bulundurularak yapılan uygun tedavi ile genellikle iyi seyirlidir.

Kaynaklar

- Andrews PI, Massey JM. "Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis." *Neurology*. 1994; 44(7): 1208-1214.
- Anlar B. "Juvenile myasthenia: diagnosis and treatment." *Paediatr Drugs*. 2000; 2(3): 161-169.
- Della Marina A, Trippe H. "Juvenile myasthenia gravis: recommendations for diagnostic approaches and treatment." *Neuropediatrics*. 2014; 45(2): 75-83.
- Deymeer F, Serdaroglu P. Juvenile and late-onset myasthenia gravis. *Neuromuscular Diseases: From Basic Mechanisms to Clinical Management*. 2000. F. Deymeer. Basel, Karger: 113-127.
- McMillan HJ, Darras BT. "Autoimmune neuromuscular disorders in childhood." *Curr Treat Options Neurol*. 2011; 13(6): 590-607.
- Rodriguez M, Gomez MR. "Myasthenia gravis in children: long-term follow-up." *Ann Neurol*. 1983; 13(5): 504-510.

SİNİR SİSTEMİNİN KONJENİTAL ENFEKSİYONLARI

H. Nilgün Selçuk Duru

Geleneksel intrauterin enfeksiyonlar TORCH grubu olarak tanımlanır ve bu başlık altında T:Toksoplazma, O:Other (Sifiliz, hepatit B-C, varisella-zoster, Human immuno-deficiency virüs (HIV), koksaki virüs enfeksiyonları, listeria), R: Rubella, C: Sitomegalovirus (CMV), H: Herpes simplex virüs (HSV) toplanır. Yeni çalışmalarda bakteriyel (Grup B streptokok, E. Coli) ve viral (adenovirüs, parvovirüs B 19) başka etkenlerin de intrauterin enfeksiyonlara yol açtığı gösterilmiştir. Intrauterin enfeksiyonlar fetusa hematogen-transplental yolla (toksoplazmosis ve virüslerin çoğu), fetüs doğum kanalından geçerken (herpes virüsler) ve serviksten assendan yolla (bakteriler) bulaşır.

Yenidoğandaki nörolojik hasarın hipoksik iskemik ensafolopatiden sonraki ikinci en yaygın nedeni intrauterin enfeksiyonlardır. Konjenital sinir sistemi (SS) enfeksiyonlarına en sık toksoplazma, rubella, sitomegalovirus ve herpes simpleks virüsü neden olmaktadır. Konjenital SS enfeksiyonları fetüste, genel olarak gebeliğin birinci ve ikinci üç aylarında konjenital malformasyonlara, son üç ayda ise destrüktif lezyonlara neden olmaktadır. Tablo 1’de intrauterin enfeksiyonların sistemik ve nörolojik tutulumları özetlenmiştir.

Toksoplazma

Etken, epidemiyoloji: Toksoplazma enfeksiyonu, protozoon olan “Toxoplasma Gondii” tarafından oluşturulan bir parazitik enfeksiyondur. Konjenital toksoplazmosis sıklığı 1000 doğumda 1 ile 6 arasında bildirilmektedir.

Maternal seyir: Fetal enfeksiyon riskinin erken gebelikte az olmasına rağmen, enfeksiyonun ağırlığı ve sekelleri gebelik yaşı ile ters orantı gösterir. Gebeliğin 1. trimesterinde oluşan fetal enfeksiyon abortus, ölü doğum, toksoplazmosise özgü organ anomalileri gösteren ağır konjenital enfeksiyon, erken doğum ve intrauterin gelişme geriliği şeklinde kendini gösterir. Organ anomalilerinin görülme oranı birinci trimesterdeki fetal enfeksiyonda % 75 iken 3. trimesterde % 5 düzeyine düşer. Erken gebelikte oluşan enfeksiyon neticesi % 10-15 oranında ağır fetal enfeksiyon gelişmektedir.

Tablo 1. Fetal patojenler, eşlik eden SS ve diğer bulgular

| Patojen | SS bulguları | Diğer |
|------------------------------|---|--|
| Toxoplasma gondii | Mikrosefali, hidrosefali, tetraparezi, konvülziyonlar, kognitif yetersizlik, migrasyon bozuklukları, mikrooftalmi, koryoretinit | Sağırılık, adenopati, pnömoni, hepatomegali, splenomegali, safra stazi, miyokardit, |
| Traponema pallidum | Erken konjenital sifiliz: Leptomenenjit Geç konjenital sifiliz: mental retardasyon, hidrosefali, konvülziyon, juvenil parezi | Erken konjenital sifiliz: rinit hepatomegali, sarılık, hemolitik anemi, trombositopeni, psödo parezi, makulopapüler döküntü Geç konjenital sifiliz: "saddle nose" deformitesi, "Hutchinson's dişi", sağırılık |
| Rubella | Mikrosefali, mental retardasyon | Katarakt, mikrooftalmi, kardiak anomali, sağırılık, Tip 1 diyabet riskinde artış |
| Sitomegalovirus | Mental retardasyon, mikrosefali, hareket bozuklukları, optik atrofi, epileptik nöbetler | İşitme kaybı, erken doğum, fetal büyüme geriliği, sarılık, hepatomegali, splenomegali, peteşi |
| Herpes simplex virus | Ensefalit, mental retardasyon, mikrosefali, hidrensefali | Sepsis, katarakt, pnömoni, miyokardit, korioretinit hepatosplenomegali, deri döküntüleri ve skarları |
| Varicella zoster virus | Nörolojik defektler | Deri lezyonları, göz defektleri, fetal büyüme geriliği, |
| Human immunodeficiency virus | | Abortus, intrauterin büyüme geriliği, preterm doğum |
| Bakteriyel Enfeksiyonlar | | |

| Tablo 1'in devamı. Fetal patojenler, eşlik eden SS ve diğer bulgular | | |
|---|---|---|
| Patojen | SS bulguları | Diğer |
| Grup B streptokok E coli | Anormal nörolojik gelişme Serebral palsi? | Abortus, ölü doğum, intrauterin gelişme geriliği |
| Parvovirus B19 5. Hastalık | Anormal nörolojik gelişme | Hidrops fetalis, anemi, kardiyomegali, perikardiyal efüzyon, fetal büyüme geriliği, trombositopeni |
| Kısaltmalar: SS Sinir Sistemi | | |

Klinik: Gözler konjenital toksoplazmozisde en sık tutulan organlardır. Erken gebelikteki enfeksiyona bağlı olarak mikroftalmi ve optik sinir atrofisi gelişebilmektedir. İç kulak tutulmasına bağlı olarak, yaşayan çocuklarda sağırılık oluşabilir. Pnömoni, safra stazi, miyokardit, hepatomegali, splenomegali ve adenopati saptanabilir.

Nörolojik bulgular: Fetal SS hasarı enfeksiyonun gestasyonel yaşı ile ilişkilidir. Fetus 20. haftadan önce enfekte olursa mikrosefali, hidrosefali, tetraparezi, konvülsiyonlar, kognitif yetersizlik, migrasyon bozuklukları, mikroftalmi ve koryoretinit gibi ciddi komplikasyonlar görülür. Hidrosefali, bilateral koryoretinitis ve intrakraniyal kalsifikasyonlar konjenital toksoplazmozisin tipik triadını oluşturur. Gestasyonun 20. haftasından sonraki enfeksiyonlar ise daha hafif seyirli SS tutulumuna neden olur. İzlemde kriptojenik epilepsi, baş ağrısı ve şizofreni ile de ilişkili bulunmuştur.

Görüntüleme: Antenatal dönemde ultrasonografi (US) ile hidrosefali, hidransefali, korpus kallosum agenezisi, serebral kalsifikasyon, mikrosefali, intrauterin gelişme geriliği ve nonimmün hidrops fetalis görülebilir. Toksoplazma beyin, beyincik, beyinsapı ve omurilik içinde nekroz alanlarına yol açar. Fetüsün yetersiz immün sisteminin bir sonucu olarak bu nekroz alanları kalsifikasyonla sonuçlanır ve konjenital toksoplazmozisin en patognomonik bulgusu oluşur. Kalsifikasyonlar tipik olarak bazal gangliyonlar, periventriküler beyaz cevherde ya da serebral korteksde yerleşirler ve çapları enfeksiyonun yaşı ile doğru orantılıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT)'de kalsifikasyon alanları daha hiperdens olarak görülür. Toksoplazmayı CMV enfeksiyonundan ayırt etmede en önemli kriter kortikal displazinin bulunmamasıdır.

Tanı: Parazitin yüzey antijenlerine karşı oluşmuş antikörleri saptayan serolojik testler günümüzde en yaygın kullanılan yöntemlerdir. Son yıllarda, 'Polymerase Chain

Reaction' (PCR) yöntemi ile parazitin DNA parçacıklarının enfekte dokularda tespitine dayanan tanı yöntemi de geliştirilmiştir.

Tedavi: Tedavide primetamin (yenidoğanda 2 gün 2 mg/kg, idame 1 mg/kg 2-6 ay, 1 yıl), trimetoprim/ sulfometaksazol (100-150 mg/kg/gün), sulfadiazin (100 mg/kg), spiramisin (100 mg/kg/gün), klindamisin ve folinik asit (5-10 mg, 3 kez/hafta) kullanılmaktadır. Ayrıca prednizolon, aktif koryoretinit ya da beyin omurilik sıvı protein düzeyi 1 g/dL ve üzerinde olan olgulara 1 mg/kg/gün (2 doza bölerek) verilir.

Sifiliz

Etken: Bir spiroket olan *Traponema pallidum* transplasental yol ile bulaşabilir.

Klinik: Diğer TORCH enfeksiyonlarının aksine yeni doğanda asemptomatiktir. Bulgular genellikle ilk 3 ayda ortaya çıkmaktadır. Bebeklerin % 4-22'sinde ilk ve en erken bulgu kanlı veya pürülan olabilen burun akıntısıdır. Doğumsal sifilizin nonspesifik olan diğer bulguları arasında hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati, sarılık, deri lezyonları ve anemi sayılabilir. Vezikülobüllöz lezyonlar ve eritematöz makülopapüler şeklindeki cilt bulgularına olguların % 35-44'ünde rastlanır. Erken doğumsal sifilizde kemik lezyonları ilk 8 ay içinde ortaya çıkmaktadır. Osteokondritis en sık görülen erken lezyon olup Parrot'un psödoparalizi olarak da isimlendirilmektedir. Geç sifiliz bulguları ise frontal bossing, kısa maksilla, yüksek damak, Hutchinson dişleri ve interstisyel keratitdir.

Nörolojik bulgular: Asemptomatik santral SS tutulumlu sifiliz yaşamın ilk aylarında leptomenenjit ile seyreder. BOS'da lenfositoz, protein artışı ve çoğunluk normal görüntüleme bulguları ile karakterizedir. Semptomatik nörosifilizde görülen juvenil parezi doğumsal sifilizli olguların % 1-5'inde görülebilmektedir. Juvenil parezi tipik olarak pubertede başlamakta ve edinsel parezilerden sıklıkla daha ciddi seyretmektedir

Görüntüleme: US ile bazal gangliyonların nonkalsifik bir lezyonu olarak lentikülostriat vaskülopati saptanabilir. Ancak bu bulgu sifilize spesifik değildir; sitomegalovirus, rubella gibi diğer konjenital enfeksiyonlarda ve neonatal lupus, asfiksi, trizomi 13, maternal ilaç kullanımı gibi enfeksiyon dışı durumlarda da görülebilir. BT'de patolojik bulgu saptanırsa bu sıklıkla hidrosefali şeklinde olur.

Tanı: Tanıda bakterinin direkt ve karanlık sahada gösterilmesi oldukça güçtür. Bu sebeple seroloji tanıda daha değerlidir. En kolay bakılabilen non-treponemal test VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) ve RPR (Rapid Plasma Reagin)'dir. Nontreponemal testlerin treponemal testler ile doğrulanması kesin tanı için gereklidir. Ayrıca tanıda DNA PCR yöntemi uygulanabilir.

Tedavi: Penisilin kullanılır.

Rubella (Kızamıkçık)

Etken, epidemiyoloji: Togaviridae ailesinden rubivirüs cinsi bir RNA virüsü hastalığa neden olur. Gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir sorun iken aşılmanın yüksek olduğu ülkelerde insidensi 2/100000'den az olarak bildirilmektedir.

Maternal seyir: Anne 8 hafta ve öncesinde kızamıkçık geçirmişse virüs fetüse hemen hemen % 90-100 oranında geçer ve bunların büyük kısmında konjenital rubella sendromu gelişir. Gebelikte abortusa ve ölü doğuma yol açabilir. Eğer anne enfeksiyonu 17. haftadan sonra geçirirse fetüse geçmez ya da bir kaç küçük defekte neden olur.

Klinik: Konjenital rubella sendromlu yenidoğanlarda katarakt, glokom, kardiyak malformasyon, trombositopeni, kanama, purpurik deri lezyonları, hepatosplenomegali, pnömoni, miyokardit, kohlear disfonksiyon ve santral işitme kaybı oluşur.

Nörolojik bulgular: Mikrosefali önemli bir bulgudur. İzlemede motor ve mental gerilik gelişir.

Görüntüleme: Fetal US bulgusu olarak mikrosefali ya da hidrosefali yanısıra katarakt, pulmoner kapak stenozu, pulmoner arter stenozu, aort koarktasyonu, ventriküler septal defekt ve/veya atrial septal defekt görülebilir. BT'de subkortikal hipodansite, manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de mikrosefali, T2 hiperintensite, periventriküler ve bazal kalsifikasyonlar görülür. Ayrıca serebellar hipoplazi ve nöronal migrasyon anomalileri de bildirilmiştir.

Tanı: Virüsün vücut sıvılarından izole edilmesi kesin tanı yöntemidir. PCR ile virüs RNA'si araştırılması da değerli bir yöntemdir. Ancak bu yöntemler pahalı ya da güç olduğu için pratik uygulamada serolojik olarak rubella IgM bakılması ile tanı konur.

Tedavi: Spesifik bir tedavisi yoktur.

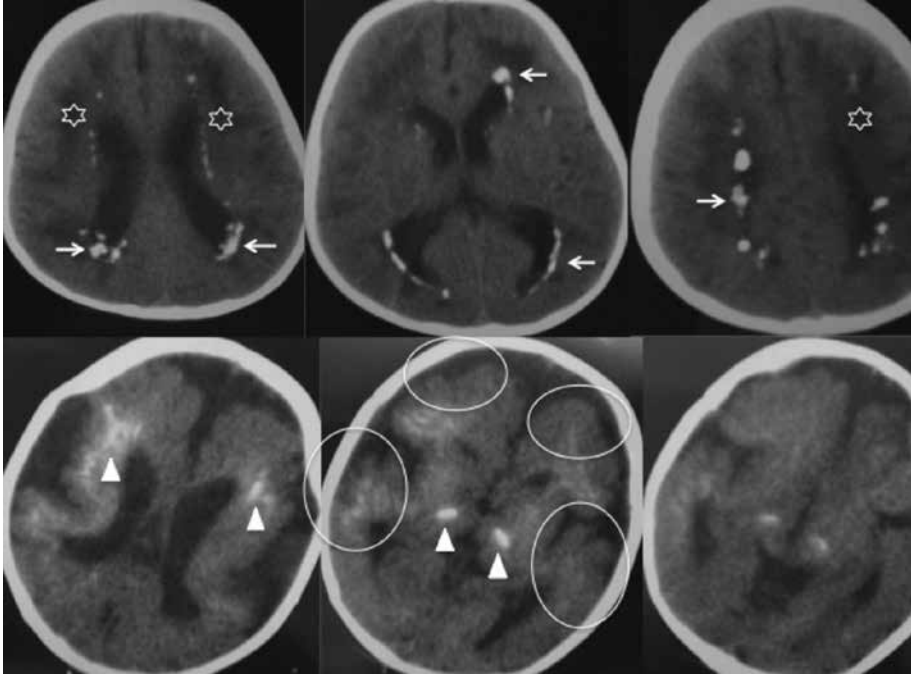
Sitomegalovirüs

Etken, epidemiyoloji: CMV herpesvirus ailesinden çift zincirli DNA'ya sahip zarflı bir virüsdür. Konjenital CMV yenidoğanda en yaygın görülen TORCH enfeksiyonudur. Yaklaşık canlı doğumların % 1'inde konjenital CMV enfeksiyonuna rastlanmaktadır. Bu bebeklerin % 90'ı enfeksiyonu asemptomatik geçirmekte ancak %10-15'i semptomatik olmaktadır. Doğumda semptomatik olan bebeklerin hemen hemen tamamında kalıcı nörolojik sekellerin gelişmesi beklenir.

Klinik: İntrauterin gelişim bozukluğu, prematürite doğum (%6 ile %35 arası) ve yenidoğan döneminde inguinal herniye (% 25) neden olabilmektedir. Semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerde ölüm oranı, doğumu izleyen ilk hafta içerisinde % 6 ile 12 oranındadır. Sıklıkla rastlanan laboratuvar

anormallikleri hiperbilirubinemi, trombositopeni ve karaciğer enzim yüksekliğidir. En sık görülen klinik belirtileri sarılık, hepatomegali, splenomegali ve peteşidir. Bu bulgular etkilenen çocukların yaklaşık üçte ikisinde gözlemlenir. Enfeksiyöz işitme kayıplarının en yaygın sebebi konjenital CMV'dir. Semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerin uzun süreli izlemlerini içeren çalışmalarda zaman içinde % 60'ında duyma kaybı geliştiği görülmüştür. Sıklıkla semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu olan bebeklerde rastlanılan görme bozukluğu ve şaşılık gibi defektlere neonatal dönemde asemptomatik olan bebeklerde de rastlanmaktadır.

Nörolojik bulgular: En sık görülen nörolojik belirtiler mikrosefali, mental retardasyon, hareket bozuklukları ve epileptik nöbetlerdir. Santral sinir sisteminde en sık germinal matrikse yerleşme eğilimindedir.



Resim1. Kraniyal BT imajlarda periventriküler kalsifikasyonlar (düz oklar), intraparenkimal kalsifikasyonlar (ok başları), ak madde dansite azalmaları (yıldız) ve migrasyon anomalileri (agiri-pakigri) (halkalar) izlenmektedir.

Görüntüleme: Görüntüleme bulgularının ciddiyeti enfeksiyonun gestasyonel yaşı ile ilişkilidir. Gestasyonun 16-18 haftasındaki enfeksiyonda lizensefali gözlenirken 18-24 haftadaki enfeksiyon polimikrogiriye yol açar. Daha geç enfeksiyonlarda ise görüntüleme bulguları tamamen normal olabilir. Özellikle periventriküler subependimal kalsifikasyon ve anormal noronal migrasyon başta olmak üzere ventriküler dilatasyon, periventriküler kistler, kortikal atrofi, hipokampal displazi, lizensefali ve polimikrogiri gibi migrasyon defektleri ve gecikmiş miyelinizasyon bulguları oluşturmaktadır. Resim 1'de BT kesitlerinde kalsifikasyonlar, giral defektler ve ak madde lezyonları görülmektedir. Bulgulara ek olarak serebellar hipoplazi görülebilir ve yine serebral bulgularda olduğu gibi serebellar tutulumun ağırlığı da enfeksiyonun gestasyonel yaşı ile bağlantılı bulunmuştur.

US periventriküler kalsifikasyonları, lentikulostriat vaskülopatiyi ve psödokistleri gösterirken MRG ilave olarak okült polimikrogiri, hipokampal displazi ve serebellar hipoplaziyi açığa çıkarır. MRG'nin bir üstünlüğü de gestasyonun 24. haftasına kadar erken fetal anormallikleri de göstermesidir. Erken gestasyonel yaşlarda özellikle polar temporal lezyonların ve mikrosefalinin saptanmasında transabdominal US'ye göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir. Ancak MRG'nin giral lezyonları göstermedeki başarısının aksine kalsifikasyonlarda BT'nin daha yararlı olabileceğini unutmamak gereklidir. MRG de nadiren de olsa T1 ağırlıklı kesitlerde kalsifikasyon alanlarının hiperintensite gösterdikleri bilinmektedir.

Tanı: En güvenilir tanı yöntemi, bebeğin idrar örneğinde veya tükürük sıvısında virüsün tespit edilmesidir. Doğumu izleyen iki hafta içerisindeki pozitif sonuçlar enfeksiyonun intrauterin dönemde geçirildiğine işaret etmektedir. Seroloji ile CMV IgM bakılması ve PCR diğer tanı yöntemleridir.

Tedavi: Asemptomatik bebeklerin tedavisi tartışmalıdır. Ciddi organ tutulumu olan hastalarda IV gansiklovir kullanılabilir. Diğer antiviral ajanlar valgansiklovir, foskarnet ve cidoflovidir. Bazı özel durumlarda kullanılabilirlerse de yenidoğanda kullanımları ile ilgili bilgi birikimi yetersizdir.

Herpes Simpleks Virüs (HSV)

Etken, epidemiyoloji: HSV TORCH enfeksiyonlarının ikinci yaygın sebebidir. Diğer TORCH enfeksiyonlarının aksine olguların çoğunluğu enfeksiyonu doğum sırasında alır. HSV-2 virus HSV-1'e göre daha yüksek oranda morbiditeye neden olur. Neonatal HSV enfeksiyonlarının insidensi 1/2500 ile 1/20000 canlı doğum arasında değişir.

Klinik ve nörolojik bulgular: Yeni doğanda deri lezyonları, skarlar, konjunktivit

ve hepatit görülebilir. Nörolojik bulgular koryoretiniti, mikrosefaliyi ve hidrosefaliyi kapsar. HSV enfeksiyonlu bir yenidoğan respiratuar distres, şok, dissemine intravasküler koagulopati ya da ensefalit nedeniyle ağır bir klinik tablo da gösterebilir. HSV ensefalitleri epileptik nöbetler, mental gerilik ve vizuel ya da motor defisitler gibi nörolojik zeminlerin gelişimine yüksek oranda zemin hazırlar.

Görüntüleme: Fetal US'de; intrauterin gelişim geriliği, hidrosefali, mikrosefali, intrakranyal kalsifikasyon görülebilir. MRI' da Difüzyon ağırlıklı imajlar (DWI) T2 ya da FLAIR imajlardan daha üstündür. HSV erişkinden farklı olarak yenidoğanda frontal ve temporal lobları değil de derin ve periventriküler beyaz cevheri etkiler. Sıklıkla diffuz kortikal tutulum mevcut olmasına rağmen sınırlı sayıda vakada beyin sapı ve serebellumun da tutulduğu gösterilmiştir.

Tanı: Serolojik testler ile veya PCR ile kan ve BOS'da virüs DNA'sı aranması ile konur.

Tedavi: 20-30 mg/kg/gün Asiklovir 10 gün süreyle verilir. Ensefalitik formda tedavi 21 gün süreyle olmalıdır.

Varisella

Konjenital varisella enfeksiyonu nadirdir ve 8-20. gestasyonel hafta arasındaki maternal enfeksiyonlarda oluşur. Eğer maternal enfeksiyon 3. trimesterde ise konjenital enfeksiyon oluşması son derece nadirdir. Ancak doğumdan önceki son 5 gün içinde geçirilmiş bir enfeksiyonda yenidoğanda yeterli immünite oluşmayacağı için % 30 ölüm riski vardır.

Klinik ve nörolojik bulgular: Fetal hasar virüsün hematojen yayılımına ve nörotropizmine bağlıdır. Deri lezyonları dermatomal dağılır. Medulla spinalisin etkilendiği bölgelere göre segmental duysal sinir ve otonomal sistem defektleri görülür. Olgularda klinik olarak gelişme geriliği ve konvülsiyonlar saptanır.

Görüntüleme: Mikrosefali, hidrosefali, polimikrogiri, serebellar hipoplazi, kalsifikasyonlar ve global atrofi saptanır.

Tanı: Varisella IgM ile serolojik olarak tanı konabilir.

Tedavi: Gerekli değildir.

HIV

Konjenital HIV enfeksiyonlarında abortus, ölü doğum, intrauterin büyüme geriliği, preterm doğum ve nörolojik gelişmede gerilik görülür. Görüntülemede bazal ganglionlarda ve subkortikal beyaz cevherde kalsifikasyonlar bildirilmiştir.

Bakteriyel Enfeksiyonlar

Çalışmalarda intrauterin Grup B streptokok enfeksiyonu ve serebral palsi arasında ilişkili sonuçlar saptanmıştır ve yeni çalışmalara gerek vardır. Intrauterin E coli

enfeksiyonlarından sonra kognitif fonksiyonlarda azalma bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction*. 2013;146(5):R151-162. doi: 10.1530/REP-13-0232.
- Dalgıç N. Konjenital Sitomegalovirus Enfeksiyonu. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2007; 33 (1): 33-39.
- Nickerson JP, Richner B, Santy K, Lequin MH, Poretti A, Filippi CG, Huisman TA. Neuroimaging of pediatric intracranial infection--part 2: TORCH, viral, fungal, and parasitic infections. *J Neuroimaging*. 2012; 22(2):e52-63. doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00699.x. Epub 2012 Feb 6.
- Wang HS, Kuo MF, Chang TC. Sonographic lenticulostriate vasculopathy in infants: some associations and a hypothesis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995 Jan;16(1):97-102.
- Zhao J, Chen Y, Xu Y, Pi G. Effect of intrauterine infection on brain development and injury. *Int J Dev Neurosci*. 2013 Nov;31(7):543-9. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2013.06.008.

ÇOCUKLUK ÇAĞI KAFA TRAVMALARI

Nurperi Gazioğlu

Çocuk ve Ergende Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Giriş

Çocukluk çağında kafa travmalarına sık rastlanır. A.B.D. istatistiklerine göre hastane kayıtlarına yansıyan kafa travmalarının yıllık görülme sıklığı 1 milyon nüfus için yaklaşık 2000-2500 olgudur. Bu olgulardan % 6-7 kadarı ağır kafa travması olup yoğun bakım yatışı gerektirmektedir. 0-14 yaş arasında yılda yaklaşık 511.000 kafa travması görülmekte, bunların 35.000'i hastaneye yatırılmakta, 2000'i ölümlle sonuçlanmaktadır. Okul çocuklarında sık rastlanan spor yaralanmalarının %9'unda hafif şiddette kafa travması görülür. Travmatik beyin hasarı en sık 4 yaş altındaki erkek çocuklarda, travmatik beyin hasarından ölüm ise en sık adolesanlarda görülmektedir.

Travmada etiyooloji yaşa göre çeşitlilik göstermektedir. Yenidoğanda doğum travması, 3 yaşına kadar kaza veya çocuk ihmali ve istismarı, daha sonra düşmeler, spor ve trafik kazaları ve kaza dışı yaralanmalar (darp) sık görülür. Erkek çocuklar kız çocuklarına oranla iki kat daha fazla kafa travmasına maruz kalmaktadır. Çocuklarda mortalite ve morbidite nedenleri arasında üçüncü sırada yer alan kafa travmalarının ciddi bir sağlık sorunu oluşturduğu göz önüne alındığında önleyici tedbirlerin alınmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

Bu tedbirler arasında eğitim ve yasal önlemler sayılabilir. Doğum öncesi anne-baba adayları, çocuk bakıcıları, yuva ve okul öğretmenleri, spor antrenörleri, sürücüler, polisler başta olmak üzere tüm toplum koruyucu önlemler ve travma sonrası tutum konularında bilgilendirilmelidir. Yeni çalışmalar ışığında tanı-tedavi kılavuzları oluşturulmalı, hizmet içi eğitimler verilerek sağlık personelinin ve hekimlerin bu kılavuzlara uygun davranmaları sağlanmalıdır. İlk kez 2003 yılında yayınlanmış olan çocuk kafa travmalarında yoğun bakım tedavisinin prensipleri kılavuzu 2012'de tekrar gözden geçirilmiştir. Tedavi başlığı altında bu kılavuzdaki bilgiler aktarılacaktır.

Travmanın Değerlendirilmesi

Travma öyküsü, travmanın meydana geldiği gün, saat öğrenilmeye çalışılır ve öykünün kimden öğrenildiği kaydedilir. Belirtiler, travma sonrasında başlayarak ortaya çıkış sırasına göre kaydedilir. Muayenede travma izleri sadece başta değil tüm gövde

Tablo 1. Glasgow Koma ölçeği (Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet 1974; 2:81-4.) Glasgow Koma Skalası

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|------------------------|--------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|--|
| Göz Açma (E) | Yanıt-sız, açmıyor | Ağrılı uyaran ile açabiliyor | Sözel komutla açabiliyor | Kendiliğinden açık | - | - |
| En iyi Sözel yanıt (V) | Ses yok | Anlamsız sesler | Anlamsız kelimeler | Konfüzyonlu konuşuyor | Anlamlı konuşuyor, oryante | - |
| En iyi Motor (M) | Hareket yok | Deserebre postür, ekstansor yanıt | Dekortike postür, anormal fleksiyon | Ağrılı uyarıdan çekerek yanıt verir | ağrını lokalize eder | Komutlara uyarak ekstremitele-rini hareket ettirir |

ve ekstremiteler incelenerek olası politravma araştırılmalıdır.

Kafa travmasında ortak dil kullanmak, travmanın şiddetini ve hastanın nörolojik durumunu sayısal olarak değerlendirmek amacıyla Glasgow Koma Skalası (GKS) (Tablo 1) kullanılmaktadır. Beş yaşında küçük çocuklarda "bilinçli konuşma" veya "emirlere uyma" durumunun değerlendirilmesi uygun olmadığından Glasgow koma skalası çocuklara uyarlanmıştır (Tablo 2). GKS 15-13 hafif kafa travması, GKS 12- 9 orta şiddette kafa travması, GKS < 8 (koma) ağır kafa travmasına işaret eder.

Acil koşullarda triyaj kurallarına uygun davranılmalı, hastanın bilinci kapalıysa önce resüsitasyon adımları uygulanmalıdır: Hava yolu ve damar yolu açıklığının sağlanması hayati önem taşımaktadır. Hipoksi ve hipotansiyonun travmatik beyin hasarını arttırdığı da bilinmektedir. Pupil, bilinç durumu ve nörolojik, sistemik değerlendirmeler yapılarak gereken tetkikler hızlı bir şekilde önem sırasına göre tamamlanmalıdır.

Kaza dışı travma olasılığına karşı vücuttaki ekimoz ve travma izlerinin şekil, sayı ve rengi (yaşı) ayrıca kaydedilir. Çocuk istismarı düşünülürse kafanın radyolojik incelemesinin yanı sıra toraks ve ekstremitte grafileri çekilmeli, eski kallus veya yeni fraktür, kot kırıkları araştırılmalıdır. Üç yaşına kadar olan bebeklerde sarsılma durumunda gözdibinde de peteşiyal kanamalar görüleceğinden gözdibi bakısı da ihmal edilmemelidir.

Tablo 2. Glasgow Çocuk Koma Ölçeği (Reilly PL, Simpson DA. Sprod R. Thomas L. Assessing the conscious level in infants and young children: a paediatric version of the Glasgow Coma Scale. Childs Nervous System. 4 (1):30-3, 1988)

| Sözel | Motor | Beklenen normal toplam skor | |
|------------|---------------------------|------------------------------|----|
| Yenidoğan | Bağırır | Fleksiyon | 9 |
| 6 aylık | Çeşitli sesler çıkarır | | 10 |
| 6-12 aylık | | Ağrılı uyararı lokalize eder | 11 |
| 1-2 yaş | Kelimeler | | 12 |
| 2-5 yaş | | Emirlere uyar | 13 |
| >5 yaş | Anlamli konuşur (oryante) | | 14 |

Kafa Travmasıyla Oluşabilecek Hasarlar

Yüzeysel kafa travmaları: Çok yüksek olmayan bir yerden yumuşak zemine düşme veya başa hafif bir darbe sonucu olur. Genellikle yüzeysel hiperemi, ciltaltı hematomu, ekimoz veya raddi yara görülebilir. Bilinç kaybı, konfüzyon, kusma, epileptik nöbet, nörolojik bulgu beklenmez. Direkt grafide kırık görülmez. Aile, en az 24 saat yukarıdaki belirtilerin oluşması durumunda sağlık kuruluşuna çocuğu tekrar getirmek üzere bilgilendirilerek evine gönderilir.

Kafa kubbesinde kırık: Künt veya sivri bir cisimle alınan darbe sonrasında ortaya çıkar. Yüksekten sert zemine düşme, bisikletten düşme, kafayı düşerken sert veya sivri bir cisme çarpma, trafik kazası, ezilme veya başa sert bir cisimle vurulması gibi nedenlerle meydana gelir. Travmanın şiddetine göre bilinç açık veya kapalı olabilir. Her türlü kırık en az 24 saat hastane yatışı gerektirir. Cilt bütünlüğü korunmuş olabilir veya raddi yaranın altında kırık oluşabilir (açık kırık). Yara debridmanı ve sütür yapılırken kırık görülür. Kırık hattından beyin-omurilik sıvısı veya beyin dokusu geliyorsa dura hasarı ve ciddi bir yaralanma vardır. Duranın tamir edilmesi gerekir. A. Meningea media gibi damarları çaprazlayan kırıklar arteriyel epidural kanamaya neden olabilir. Olaydan sonra bilinci açık olan bir hastanın bilinci kapanmaya başladığında epidural kanama düşünülmelidir. Kırıklar çizgisel kırık, çökme kırığı veya çok parçalı kırık şeklinde görülebilir. Çizgisel kırık hattı künt travma, çökme kırığı sivri bir cisimle yaralanmayı düşündürür. Çizgisel kırık hattı kafa kaidesine uzanabilir.

Çizgisel kafatası kırığının altında dura yaralanması olmuşsa zaman içinde bir

pseudomeningosel gelişerek kırığı genişletebilir (growing skull fracture). Duraplasti ve kraniyoplasti ameliyatıyla tedavi edilir.

Kafa kaidesinde kırık: Kulak arkasında ekimoz veya bilateral periorbital ekimoz (Raccoon eyes) kafa kaidesinde kırık belirtisidir. Ayrıca epistaksis, rinore, otere, hemotimpanum kaide kırığında görülebilir. İnternal karotid arter (İKA) veya vertebral arter gibi damar yaralanmaları kaide kırıklarında görülebilir. Kavernöz sinüs içinde İKA yaranması karotiko-kavernöz fistüle neden olur. Travmadan sonra zaman içinde gelişen tek taraflı pülsatil proptoz ile kendini belli eder. Şakak bölgesi stetoskopa dinlendiğinde üfürüm duyulur. Angiyografi ile tanı konur ve endovasküler yöntemle fistül kapatılır. Bazı damar yaralanmalarında da psödoanevrizma gelişebilir. Kaide kırığı olan hastalar da hastaneye yatırılmalı, acil cerrahi gerektirmiyorsa gelişebilecek komplikasyonlar açısından tetkik ve takip edilmelidir.

Epidural kanama: Dura ile kemik arasında kanamadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile tanı konur. Kanama beyin dokusuna göre hiperdens, kemiğin altında, beyin dokusunu dışarıdan iten bikonveks şekildedir (Resim 1). Arteriyel veya venöz olabilir. A. Meningea media gibi bir arteri kesen temporal kemik kırığı gibi bir kırığa bağlı kanama çok hızlı büyüyerek hastanın bilincini kapatır ve mümkün olan en kısa sürede ameliyat edilerek kanama boşaltılmazsa herniyasyona ve ölüme neden olabilir. Genellikle hastada olay anında kısa süreli bilinç kaybını takiben bilinç bir süre tam açıktır sonra giderek bilinç düzeyi gerilemeye başlar. İşte bu bilincin açık olduğu süreye "lüsid interval" (berrak aralık) denir. Acil kraniyotomi yapılarak hematoma boşaltılır ve kanama kontrol edilirse hastanın sekelsiz iyileşme şansı yüksektir. Literatürde konservatif tedavi edildiği belirtilen epidural kanamalar genellikle küçük venlerden veya kırık kemik kenarlarından sızan kanın oluşturduğu ince epidural kanamalardır. Bu tip venöz epidural kanamalar çok fazla büyümeyebilir ve hastanın bilincini etkilemezse cerrahisiz iyileşebilir.

Akut subdural kanama: Duranın altına kanamadır. Akut dönemde beyin yüzeyine sıvanmış "S" harfi şeklinde hiperdenstir (Resim 2). Genellikle beyin venöz kanını verteksteki sinüslere boşaltan asıcı venlerin travma etkisiyle kopmasına veya beyin dokusunda parçalanma sonucu oluşan hematoma subdural mesafede toplanmasına bağlıdır. Bilinç olay anından itibaren olguların çoğunda kapalıdır. Ağır kafa travması söz konusudur. Dekompresif amaçlı geniş kemik flep kaldırıldıktan sonra subdural hematoma boşaltılır. Beynin şişme olasılığına karşı duraplasti yapılır. Kemik flep hasta iyileştikten sonra tekrar yerine konmak üzere batında cilt altına yerleştirilir. Ameliyat sonrasında yoğun bakımda takibi şarttır. Tedavi sürecinde kafaiçi basıncını ölçmek üzere ameliyatın bitiminde lateral ventriküle veya beyin parankimi içine basınç monitörü yerleştirilir. Ventrikül içine yerleştirilebilirse kafa içi basıncı yükseldiğinde BOS boşaltarak basıncı düşürme imkanı olacağından daha avantajlıdır.

Akut subdural kanama genellikle trafik kazası, yüksekten düşme, darp gibi şiddetli travmalardan sonra ortaya çıkar. Akut subdural kanamada acil cerrahi dekompresyon ve ikincil hasarın önlenmesine yönelik yoğun bakım tedavisi hayat kurtarabilir. Ancak prognoz epidural hematoma kadar iyi değildir. Mortalite ve morbiditesi yüksektir.

Kommosyo serebri (concussion): Travmaya bağlı bilinç değişikliği olarak tanımlanmaktadır. Tam bilinç kaybı şart değildir. Yüksekten düşme, merdivenden yuvarlanma, trafik kazası, spor kazası gibi durumlar anlık bilinç kaybına, olayla ilgili retrograd amneziye, hafıza kusurlarına, konfüzyon, baş ağrısı, baş dönmesi, dengesizlik ve küçük bebeklerde ardi ardına kusma gibi belirtilere neden olur. GKS 13-15 arasındadır. Nörolojik muayenenin yanı sıra bilgisayarlı tomografi (BT) ile travmatik intrakraniyal patoloji araştırılmalı, gelişebilecek intrakraniyal kanama olasılığına karşı hasta en az 24 saat hastaneye yatırılarak gözlenmelidir. Genellikle radyolojik tetkiklerde görülebilir bir hasar yoktur ve destek tedaviyle semptomlar geçer. GKS ile takip edilen çocuğun skorundaki en az 2 puanlık düşme yeniden radyolojik değerlendirmeyi gerektirir. Çocukların % 80-90'ında kommosyo belirtileri 7-10 gün içinde geçer. Ancak dikkat dağınıklığı, hafıza kusurları, duygudurum bozuklukları, başağrısı 6 aya, bazı araştırmacılara göre 1 yıla kadar uzayabilmektedir. Bu durumda okul ve aile işbirliğiyle çocuğun iyileşene kadar fiziksel ve mental istirahati sağlanmalıdır. Ders ve ödev yükü iyileşme döneminde tedicen arttırılmalıdır.

Contusio serebri: Beyinde travmatik hasar vardır. Kranial BT ile acil taramadan sonra gerekiyorsa MR ile hasarın yaygınlığı daha ayrıntılı incelenebilir. Hasarın derecesiyle orantılı olarak bilinç genellikle uykuya meyilli veya kapalıdır. Olay anında oluşan beyin dokusundaki hasara primer hasar denir. Saatler içinde bu hasarlı alanın etrafında gelişen inflamatuvar süreç ve hasarlı dokulardan eksitotoksik mediyatörlerin açığa çıkışı ile birlikte hastanın bilinç kaybı veya nöbet geçirmesi gibi durumlarda hipoksidede kalması sonucu ikincil hasar ortaya çıkar. İkincil hasar, zamanında ve doğru tıbbi tedavi ile büyük ölçüde önlenir.

Travmatik beyin hasarının çeşitli dereceleri vardır. Beyin dokusunda darbe aldığı bölgede (coup lezyon) doku içi peteşiyal kanama veya hematoma ile darbenin tam karşısında (contre-coup) da travmatik hasar oluşur. Nedeni darbenin şiddetiyle beyin kafa içindeki hareketi sırasında kemik sınırlara çarpmasıdır. Bazen yaygın beyin ödemi nedeniyle tam seçilemeyen peteşiyal kanamalar antiödem tedaviden sonra görünür hale gelebilir. Hatta darbe tarafındaki hematoma boşaltıldıktan sonra darbenin karşı tarafında kanamanın geliştiği görülür. Bu nedenle GKS ve pupilla genişliği ve ışık reaksiyonu takibi, GKS düşmesi veya anizokori durumunda yeniden BT çekilmesi önerilir. Şiddetli kafa travmalarında subdural, subaraknoid, intraventricüler kanamalar görülebilir. Ak maddede aksion yırtılmaları, yaygın beyin ödemi, bilinç etkilenmesi, korpus kallozumda peteşiyal kanamalarla kendini belli eden duruma "diffüz aksional yaralanma" (DAI) denir. DAI'nin 3 evresi tanımlanmıştır:

Evre 1: Frontal lobların parasagittal bölgeleri, temporal lobların periventricüler alanları, pariyetal ve oksipital loblar, kapsula interna, kapsula eksterna ve serebellumda aksion hasarları görülür.

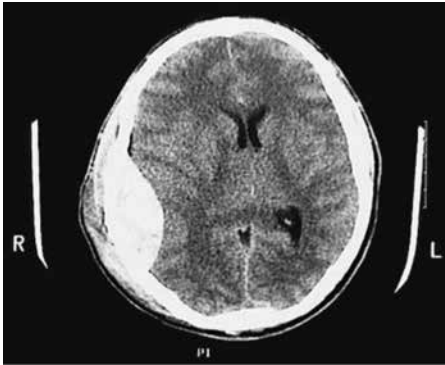
Evre 2: Evre 1'e ek olarak korpus kallozumda hasar görülür. Kötü prognoz belirteçidir.

Evre 3: Daha çok rotasyonel travmayla ortaya çıkar. Evre 2'deki hasara ek olarak beyin sapında aksion hasarı görülür.

İstismara bağlı kafa travması (İBKT): Çocuğun fiziksel istismarı; anne, baba, öğretmen, bakıcı gibi çocuğa bakmakla yükümlü kişiler tarafından gerçekleştirilen, kaza dışı her türlü yaralanmayı ifade eder. Küçük yaşta çocuklara uygulanan fiziksel istismar çok ciddi düzeyde kafa travması ve intrakraniyal lezyonlara yol açabilmektedir. İstismar olgularında sağlık çalışanlarının olgulara yaklaşımları olayın çözümü açısından büyük öneme sahiptir. Çocuk çoğu zaman kustuğu, bilinci etkilendiği veya nöbet geçirdiği için hastaneye götürülür ancak travma öyküsü verilmez. Bu durumda gastroenterit, menenjit metabolik hastalık gibi hastalıklarla ayırıcı tanı yapmaya çalışan hekimler hem tanıda güçlük çeker hem zaman kaybeder. Muayene esnasında somnolans, uykuya meyil, epileptik nöbetler ile birlikte vücutta değişik yaşta travmatik değişimlerin saptanması durumunda “çocuğun fiziksel istismarı” düşünülmelidir. Bir yaşımdan küçük 100.000 çocuktan 30’u çocuk istismarına bağlı ağır kafa travması geçirmektedir. Türkiye’den çok merkezli bir çalışmada 50 İBKT olgusu incelenmiş; Yaş: 9.2 ± 6.7 Cinsiyet: % 46 erkek, % 54 kız, örseleyici: Baba % 38, Anne % 28, birden fazla % 34 olup, yaşayan % 44 bunların % 42’si sekelli, mortalite % 14, takipsiz % 42 bulunmuştur.

Sarsılmaş bebek sendromu (SBS): İstismara bağlı kafa travmasının çok özel bir formudur. Genellikle baş kontrolünün ve boyun kaslarının zayıf, baş/gövde oranının baş lehine büyük olduğu 3 yaşına kadar olan çocuklara özgü bir sendromdur. Çocuğa göre çok daha güçlü olan erişkinin çocuğu gövde veya kollarından tutularak şiddetle sarsılmasıyla ortaya çıkan başın kontrolsüz hiperfleksiyonu ve hiperekstansiyonu sırasında beyinde akson yırtılmaları, asıcı venlerde kopmalar meydana gelir. Bir tür diffüz aksonal yaralanma ve akut subdural kanama ortaya çıkar. Bulgu ve belirtiler sarsmanın şiddeti ve tekrarlamasıyla orantılı olarak artmaktadır. Kafada haricen hiçbir travma izi görülmez veya sarsan daha sonra bebeği fırlattıysa darbe izi görülebilir. Travma öyküsü olmaksızın veya “çekyattan düştü”, “yürürken düştü” gibi basit travma öyküsüyle getirilen letarjik, hipotonik ve epilepsi nöbeti geçiren bir çocukta BT’de ince akut subdural kanama, yaygın beyin ödemi ve ak maddede iskemi, öncelikle sarsılmayı

akla getirmelidir (Resim 2). Tentoriyel veya interhemisferik subdural kanama görülebilir (Resim 3). Göz dibinde retinal kanamalar şüpheyi destekler (Resim 4). SBS tanısını kesinleştirmeden önce ayırıcı tanıda kanama diyatezine neden olabilecek hastalıklar ekarte edilmelidir. SBS veya İBKT tanısı ağırlık kazandığında sosyal hizmet uzmanları ve savcılığa durum bildirilmelidir. Hem hasta çocuğun tekrarlayan istismardan korunması, hem de kardeşlerinin korunması için bu bildirim yapılması önemlidir. Sarsılmanın prognozuna baktığımızda; %



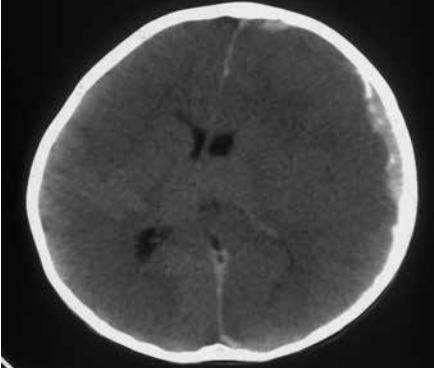
Resim 1. Epidural kanama

20 mortalite, % 50 nörolojik sekel, % 30 iyileşme görülmektedir. Ancak iyileşen çocuklar bile okul başarısında düşüklük, kişilik ve uyum sorunları yaşayabilmektedir. Yapılan çalışmalar bir yaşından küçük çocuklarda ağır kafa travmalarının % 95'inin, 2 yaşından küçük çocuklarda ise her seviyedeki kafa travmalarının % 25'inin SBS olduğunu ortaya koymuştur.

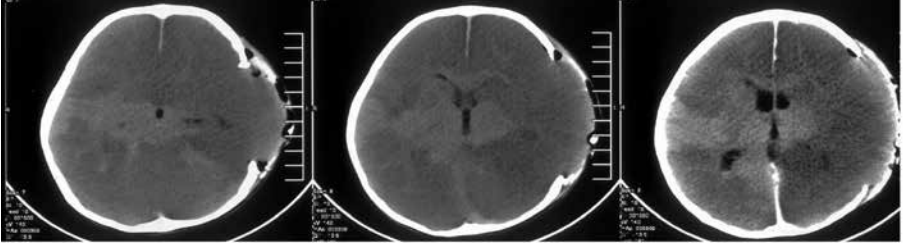
Tanı araçları:

Travma öyküsü tam olarak alındıktan ve muayene tamamlandıktan sonra tanı araçlarıyla kesin ayrıntılı tanıya gidilir.

1. Travmatik hasarla ilgili bilgi verebileceği öngörülen biyokimyasal belirteçlerden özellikle S100B, Nöron spesifik enolaz (NSE), İnterlökin (IL)-6, IL-8 ve miyelin bazik protein (MBP) sıklıkla araştırılmıştır. Kafa travmasından sonraki



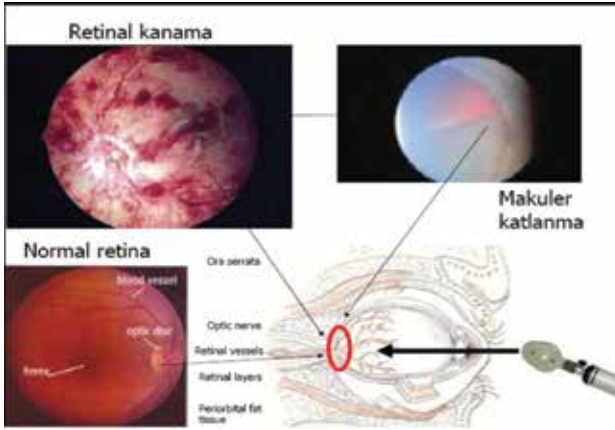
Resim 2a. Sarsılmış bebek sendromu olgusu



Resim 2b. Kraniyektomi ve subdural hematom boşaltıldıktan sonra yaygın ve şiddetli beyin ödemi, hemisferik yaygın iskemi



Resim 3. Bir başka SBS olgusu. BT'de tentoriyel subdural kanama görülmekte (ok). Cilt altında şişlik olmadığına dikkat ediniz



Resim 4. Sarsılmada gözdzibi (Resmiye Oral)

24 saat içinde serumda NSE'nin ≥ 15 ng/ml olması travmatik beyin hasarıyla paralel bulunmuştur. S100B ile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir: 2 çalışmada kafa içi hasar ile ilişkilendirilmeyenken 2 çalışmada ancak zayıf ilinti gösterilebilmiştir. Amaç beyin hasarını BT'de görülmeden önce hızla öngörebilmek ve kan parametreleriyle seyri izleyebilmektir ancak bu belirteçlerle ilgili çalışmalar henüz yeterli değildir. NSE, S100B ve MBP'nin birlikte araştırıldığı bir çalışmada istismara bağlı kafa travması (İBKT) ile kaza sonucu kafa travmaları karşılaştırılmış, İBKT'de serumda bu belirteçlerin çok daha yüksek olduğu ve prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir.

2. Radyolojik değerlendirme: 4 yönlü direkt kafa grafisi (AP, lateral, her iki oblik) kırıkları araştırmak için kullanılır. Ancak yumuşak dokuyu göstermediğinden kırık şüphesi olduğunda parankimi de görebilmek amacıyla doğrudan BT tetkiki yapılabilir. BT'de üç boyutlu rekonstrüksiyon yapılmazsa lineer kırıklar gözden kaçabilir. Ön fontaneli henüz kapanmamış bebeklerde ve travmatik doğum düşünülüyorsa hızlı değerlendirme için ultrasondan yararlanılabilir. Diffüz aksonal yaralanma düşünülüyorsa MR altın standarttır. Ak maddedeki hasarın yaygınlığı ve BT'de görülmeyen ince subaraknoid, subdural kanamalar net olarak görülür.

Kafa travmalı hastaların takipleri sırasında GKS'da düşme veya ek nörolojik defisit ortaya çıktığında BT tekrarı önerilir.

Kaide kırıklarında vasküler yaralanmadan şüpheleniliyorsa anjiyografi çekilmelidir. Trafik kazası, yüksekten düşme veya göçük altında kalma gibi ağır politravmadan veya çocuk istismarından şüpheleniliyorsa iskelet taraması yapılmalıdır.

Tedavi

Hafif kafa travmasında tedavi istirahat, gözlem ve destek tedavisidir. Televizyon seyretme, video, bilgisayar oyunları, bulmaca, puzzle oynama, okul ödevleri gibi çocuğun yoğun dikkatini gerektirecek tüm aktiviteler yasaklanır. Başağrısı analjeziklerle kontrol edilir. Uyku sorunları uyku hijyenine dikkat edilerek sağlanmaya çalışılır. Akut dönemde gündüz uyuklamaları için ilaç tedavisi önerilmez. Duygudurum bozuklukları da 6-12 haftaya kadar kendiliğinden düzelir. Eğer daha uzun sürüyorsa tedavi gerektirebilir.

Ağır kafa travmaları yoğun bakımda, entübe edilerek intrakraniyal basınç monitorizasyonu ile takip ve tedavi edilir. Baş 30 derece kadar yüksekte yatırılır. Sedasyon ve analjezi sağlanır. Hipoksi, hipotansiyon, hipoglisemi, hiperglisemi önlenmeye çalışılır. Beyin perfüzyon basıncı (BPB) = Ortalama arter basıncı – kafa içi basıncı (KİB)'dir. Amaç hastanın kafa içi basıncını 20 mm Hg'nın altında, beyin perfüzyon basıncını 40-50 mm Hg'nın üzerinde tutmaktır. Basınç yükseldiğinde BOS boşaltılması, hiperosmolar %3 NaCl I (0.1-1 mL/kg/saat), nöromüsküler blokerler, yüksek doz barbitüratlar kullanılarak düşürülmeye çalışılır. Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda propofol kullanılması sakıncalıdır. Gerekirse kontrollü hipotermi uygulanabilir. Çocuğun vücut ısısı travmadan sonraki 8. saatten başlayarak 32-33°C ye düşürülür ve bu ısıda en az 48 saat tutulur. Daha sonra 12-24 saatte 0,5-1 °C ısıtılarak normal ısıya ulaşılır; hızlı ısınma önlenmelidir. KİB yükseliyorsa aralıklı görüntülemelerle intrakraniyal hematoma gelişmesi kontrol edilir. KİB yükselmesinin nedeni hematoma ise kraniyektomi ile boşaltılır ve duraplasti yapılır. Yaygın beyin ödemi nedeniyle KİB kontrol edilemiyor ve beyin perfüzyon basıncı küçük çocuklarda 40 mm Hg'nın, büyük çocuklarda 50 mm Hg'nın altına düşüyorsa dekompresif kraniyektomi gündeme gelmelidir. Dekompresif kraniyektominin zamanlaması ve genişliği konusunda ortak görüş yoktur.

Kortikosteroidlerin yararı görülmemiş, tersine sakıncaları ortaya konmuş olduğundan kullanılmamaktadır.

Kafa travmasındaki primer yaralanma sonucunda hasarlı beyin dokusundan açığa çıkan N-metil-D-aspartik asit (NMDA) hipoksi veya hipotansiyon veya her ikisi sonucunda enerji bağımlı hücre iletiminde değişikliğe yol açarak ekstraselüler ortamda glutamatin aşırı birikmesine ve komşu nöronlarda toksik etki yapmasına neden olur. NMDA reseptör veya glutamat blokerleri deneysel çalışmalarda çok umut vermiş olsa da klinik uygulamalarda büyük ölçüde başarısız bulunmuştur. Hatta çocuklardaki travmatik beyin hasarında prognozu kötüleştirdikleri ortaya çıkmıştır. Bu ilaçların olumsuz etki yapmasının nedeninin henüz olgunlaşmamış çocuk beynindeki gelişim mekanizmalarının farklılığına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Erişkinlerde nöroprotektif olan NMDA reseptörünün blokajı çocuklarda nöronal apoptoza neden olur.

Epileptik nöbet yoksa post-travmatik geç epilepsiyi önlemeyeceğinden antiepileptik ilaç verilmez. Ancak küçük çocuklarda ve bebeklerde epileptik nöbet riski yüksekse, erken dönemde hastanın nörolojik hasarını daha da arttıracak olan nöbeti önlemek amacıyla antiepileptik ilaç uygulanabilir.

Kaynaklar

- Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, McLellan DR. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology*. 1989 Jul;15(1):49-59.
- Adelson PD, Bratton SL, Carney NA, Chesnut RM, du Coudray HE, Goldstein B, Kochanek PM, Miller HC, Partington MP, Selden NR, Warden CR, Wright DW; American Association for Surgery of Trauma; Child Neurology Society; International Society for Pediatric Neurosurgery; International Trauma Anesthesia and Critical Care Society; Society of Critical Care Medicine; World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:1-75.
- Berger RP, Adelson PD, Pierce MC, Dulani T, Cassidy LD, Kochanek PM. Serum neuron-specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children. *J Neurosurg*.2005 Jul;103(1Suppl): 61-68.
- Billmire ME, Myers PA Serious head injury in infants: accident or abuse? *Pediatrics*. 1985 75(2):340-342.
- Faul MXL, Wald MM, Coronado VG. Traumatic brain injury in the United States: Emergency departments visits, hospitalizations and deaths 2002-2006, Atlanta ,GA: Centers for disease control and prevention, National center for injury prevention and control, 2010.
- Garcia-Rodriguez JA, Thomas RE. Office management of mild head injury in children and adolescents. *Canadian Family Physician-Le médecin de famille canadien* 2014; 60:523-531
- Gazioğlu N, Çocuk İstismarı. Gün Sıfır Travmatoloji, editörler Hancı M, Uzan M. Nobel Tıp Kitabevi 2014.
- Hardcastle N, Benzoin HA, Vavilala MS. Update on the 2012 guidelines for the management of pediatric traumatic brain injury – information for the anesthesiologist. *Pediatric Anesthesia* 2014;24:703-710.
- Keenan H, Runyan DK. Shaken baby syndrome. Lethal inflicted traumatic brain injury in young children. *N C Med J*. 2001 Nov-Dec;62(6):340-343.
- Kleinman PK. Diagnostic imaging of child abuse. Second edition. Mosby , St. Louis 1998
- Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, Ashwal S, Bell MJ, Bratton S, Carson S, Chesnut RM, Ghajar J, Goldstein B, Grant GA, Kissoon N, Peterson K, Selden NR, Tasker RC, Tong KA, Vavilala MS, Wainwright MS, Warden CR; American Academy of Pediatrics-Section on Neurological Surgery; American Association of Neurological Surgeons/Congress of Neurological Surgeons; Child Neurology Society; European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care; Neurocritical Care Society; Pediatric Neurocritical Care Research Group; Society of Critical Care Medicine; Paediatric Intensive Care Society UK; Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care; World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents--second edition. *Pediatr Crit Care Med*. 2012 Jan;13 Suppl 1:S1-82.
- Oral R, Can D, Kaplan S, Polat S, Ates N, Cetin G, Miral S, Hancı H, Ersahin Y, Tepeli N, Bulguc AG, Tiras B. Child abuse in Turkey: an experience in overcoming denial and a description of 50 cases. *Child Abuse & Neglect*. 2001; 25 (2):279-290.
- Papa L, Ramia MM, Kelly JM, Burks SS, Pavlowicz A, Berger RP. Systematic review of clinical research on biomarkers for pediatric traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2013;30(5):324-338
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2:81-4.
- Tunalı Y, Gazioğlu N. Çocuk nöroşirürji olgularında yoğun bakım. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Surg-special topics* 2010;3(1):96-106.

ÇOCUKLARDA MENENJİT VE ENSEFALİTLER

Haluk Çokuğraş

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, çocukluk yaşlarının sık rastlanan ve tedavisinde gecikildiğinde ciddi sonuçları olabilen enfeksiyonlardır. Menenjit, beyin ve omuriliği çevreleyen leptomeningeal zarların (pia, araknoid, dura mater) inflamasyonudur. Yenidoğan ve erken süt çocukluğu dönemlerinde fontanel açık olduğu için, tipik menenjit bulguları oluşamayabileceğinden tanı koymak güç olabilmektedir. Özellikle bu yaş dönemlerinde ateş odağı bulunmazsa, fizik muayene bulguları desteklemese bile akut bakteriyel menenjit de akla gelmelidir. Viral etkenlerle oluşan merkezi sinir sistemi enfeksiyonları genellikle meningoensefalit şeklinde seyreder; yani hem meninksleri hem de ensefalonu tutar. Beyin parankiminin akut yangısal durumu ensefalit olarak tanımlanmaktadır. Gerek menenjitler ve gerekse de ensefalitler ciddi sekeller ve ölümle sonuçlanabileceğinden ve ensefalopatiye neden olan pek çok enfeksiyon dışı durumlara karşılabildiğinden erken tanı ve tedavisi önemlidir.

Bakteriyel Menenjitler

Bakteriyel Menenjit nedenleri: Yenidoğan dönemi dışında en sık etkenler *S.pneumoniae*, *H.influenzae* tip b (Hib) ve *N.meningitidis*'dir (Tablo 1).

| Tablo 1: Akut bakteriyel menenjitte yaşlara göre etkenler | |
|--|---|
| <1 ay (Yenidoğan dönemi) | Grup B Streptokoklar, <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> |
| 1-3 ay | Neonatal etkenler, <i>S.pneumoniae</i> , <i>N.meningitidis</i> , Hib |
| 3ay- 5 yaş | <i>S.pneumoniae</i> , <i>N.meningitidis</i> , Hib |
| >5 yaş | <i>S.pneumoniae</i> , <i>N.meningitidis</i> , |

| | |
|--|--|
| BOS kaçağı (otore, rinore) | S.pneumoniae, Hib |
| Dermal sinüs, Meningomiyelozel | Staphylococcus spp., Gram(-) enterik basiller, intestinal flora |
| Kompleman eksikliği (C5-9, properdin) | Neisseria meningitidis |
| Aspleni(anatomik veya fonksiyonel) | S.pneumoniae, Hib |
| Renal transplantasyon, T-lenfosit defektleri | Listeria monocytogenes |
| Kronik otit, sinüzit, mastoidit | S.pneumoniae |
| Ventriküloperitoneal şant | Stafilokoklar (Koagülaz negatif stafilokoklar, S.aureus), |
| Penetran kafa travmaları | S.aureus, Koagülaz negatif stafilokoklar, aerobik Gram(-) basiller |

Solunum yolundan giren etkenler nazofarinkte çoğaldıktan sonra hematogen yoldan koroidal pleksusa ve serebral vasküler endotele yerleşirler. Kan beyin bariyeri, mikrovasküler endotel hücrelerinden oluşan ve beyin dolaşımındaki mikroorganizma ve toksinlerden koruyan bir yapıdır. Mikroorganizmalar, kan beyin bariyerini transselüler, paraselüler veya fagositoz yapan hücreler aracılığı ile geçerler. Oluşan semptomlar büyük ölçüde gram pozitif bakterilerin lipoteikoik asitleri veya gram negatiflerin endotoksinleri gibi immunojenik yapılarına karşı serebral vasküler endotelinden salınan sitokinlerle oluşan immün yanıtla bağlıdır.

Klinik Bulgular: Bulgular yaşa göre değişiklik gösterir. Ateş, baş ağrısı ve ense sertliği klasik bulgular olmakla birlikte yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde bu bulgular görülmeyebilir. Yenidoğanda menenjit sıklıkla sepsise eşlik eden bir durumdur; ancak erken çocukluk çaığında klasik menenjit semptom ve muayene bulguları her zaman gözlenmeyebilir. Değişik derecelerde bilinç bozukluğu, koma, ekstremiteler ve kafa çifti felçleri akut bakteriyel menenjitte de olabilir. Daha çok tüberküloz menenjiti veya ensefalitte görülür. Özellikle fontaneli açık olan çocuklarda ve yenidoğanlarda, ateş odağı bulunamayan olgularda ve febril konvülsiyonu olan çocuklarda mutlaka ayrıntılı tanıda menenjitin düşünülmesi ve lomber ponksiyon yapılması gerekir. Ense sertliği, Kernig ve Brudzinski gibi meninjeal irritasyon bulgularının saptanması önemli olmakla birlikte küçük bebeklerde bazen tek bulgu fontanel kabarıklığı olabilir. Ancak, şiddetli kusma da varsa fontanel bombeliği görülmeyebilir.

Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde fontanel bombeliği-pulsasyonu dışında, ateş ya da hipotermi, letarji ya da irritabilite, kusma, solunum sıkıntısı gibi bulgular olabilir.

Meningeal irritasyon bulguları görülebilen menenjit dışı durumlar (meningismus); sağ üst lob pnömonisi, otitis media, farenjit/tonsillit, servikal lenfadenopatinin eşlik ettiği üst solunum yolu enfeksiyonu gibi durumlardır.

Laboratuvar: Menenjit şüphesi olan olgularda, kafa içinde yer kaplayan oluşumlar dışlandıktan sonra lomber ponksiyon yapılarak BOS örneği alınmalıdır. Genel durum ve dolaşım bozukluğu olan hastalarda antibiyotik tedavisi başlanarak genel durumu düzelineye kadar beklenebilir. Göz dibi bakısında papilla ödemi saptanan, fokal nörolojik bulgusu veya KİBAS bulguları olan hastalarda ponksiyondan önce görüntüleme yapılmalı ve herniasyon riski nedeniyle lomber ponksiyon ertelenmelidir. LP ile eşzamanlı birlikte tam kan sayımı, akut faz reaktanları (CRP, eritrosit sedimentasyon hızı), kan şekeri ve kan kültürü alınmalıdır ve uygunsuz ADH sendromu açısından kan elektrolitleri takip edilmelidir.

| Tablo 3: BOS Bulguları | | | | |
|-------------------------------|------------------------|-------------------|---------------|-----------------------|
| | Viral | Bakteriyel | Fungal | Tüberküloz |
| Lök/mm ³ | <1000 (mononükleer) | >1000 (nötrofil) | <500 | <300 (mononükleer) |
| Nötrofil | %20-40 | >%85-90 | <%10-20 | <%10-20 |
| Protein(mg/dL) | N/<100 | >100-150 | <100-200 | <200-300 |
| Glukoz(mg/dL) | N | <40 | <40 | <40 |
| Kan-BOS şeker oranı | N | <0,4 | <0,4 | <0,4 |
| Kültür(+) | - | >%95 | >%30 | <%30 |

Bakteriyel menenjitte, erken dönemde lökosit sayısı düşük olabilir. Protein düzeyi genellikle 100 mg/dL üzerindedir ve 500 mg/dL'ye kadar çıkabilir. BOS glukoz düzeyi hastaların yaklaşık %50-60'ında 40 mg/dL altındadır, BOS/kan glukoz oranının 0.4'ün altında olmasının bakteriyel menenjit tanısında duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %98 olarak bildirilmektedir. BOS ve kan kültürleri yapılmalıdır.

Kültür dışında, latex aglütinasyon, PZR pratikte kullanılan diğer yöntemlerdir. Latex aglütinasyon, Hib antijenine duyarlı olmakla birlikte N.meningitidis antijenine daha az duyarlıdır. PZR ise daha önceden antibiyotik kullanmış olgularda yararlıdır

Tedavi: Akut bakteriyel menenjit düşünülen tüm hastalara gerekli destek tedavisi sağlandıktan sonra ampirik antibiyotik tedavisi hızlıca başlanmalıdır.

Tablo 4: Yaş gruplarına göre bakteriyel menenjitte önerilen antibiyotik tedavisi ve antibiyotik dozları

| | |
|--------|--|
| <1 ay | Ampisilin 50-100mg/kg/doz, 6 saatte bir + Gentamisin 2,5mg/kg/doz, 8 saatte bir veya Sefotaksim 50mg/kg/doz, 6-8 saatte bir |
| 1-3 ay | Ampisilin 50-100mg/kg/doz, 6 saatte bir + Sefotaksim 75mg/kg/doz, 6-8 saatte bir veya Seftriakson 50mg/kg/doz, 12 saatte bir veya Vankomisin 15mg/kg/doz, 6 saatte bir (Gram boyamada <i>S.pneumoniae</i> saptanan olgularda) |
| >3 ay | Vankomisin 15mg/kg/doz, 6 saatte bir (maksimum doz:1g/doz) + Sefotaksim 75mg/kg/doz, 6-8 saatte bir (maksimum doz: 12g/gün) veya Seftriakson 50mg/kg/doz, 12 saatte bir (maksimum doz:4g/gün) |

Etken biliniyorsa üretilen mikroorganizmaya ve antibiyograma göre antibiyotik seçilmelidir.

Deksametazon: Hib menenjitinde işitme kaybını azalttığı ancak Hib dışı menenjitlerde etkisi olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte pnömokok menenjitine bağlı mortaliteyi de azalttığı belirtilmektedir. Deksametazon dozu 0.15mg/kg/doz, 6 saatte bir (2-4 gün) olarak önerilir.

Akut bakteriyel menenjitte tedavi süresi etkene ve klinik yanıtı göre değişir. Etkene yönelik tedavi süreleri; *S.pneumoniae* 10-14 gün, *N.meningitidis* 5-7 gün, *H.influenzae* 7-10 gün, *L.monocytogenes* 14-21 gün, *S.aureus* en az 14 gün, Gram (-) basiller ve yenidoğan menenjitlerinde 3 hafta veya kültür negatifleştikten sonra 14 gündür (hangisi daha uzunsa).

LP tekrarı, 48 saatte klinik düzelme olmayan, persistan veya rekürren ateşli, kültürde Gram(-) üremesi olan olgularda önerilmektedir. Kontrol LP'de kültür steril olmalıdır, kültür steril olmayan, >%30 nötrofil, glukoz değeri <20mg/dL, BOS/kan glukoz oranı <0,2 olan olgularda tedavi süresi uzatılmalıdır.

İzlemede, fokal nörolojik bulgusu gelişen, baş çevresinde artış olan, uzamış irritabilite ya da tedavi başlangıcından sonra 72 saat geçen, BOS kültürlerinde uygun tedaviye rağmen bakteri üremesi devam eden, BOS'da standart tedavi tamamlanmasına rağmen nötrofil hakimiyeti olan, kafa travması sonrası gelişen ve tekrarlayan menenjitlerde izlemede kraniyal görüntüleme önerilmektedir. Yenidoğan menenjiti, BOS'ta Gram (-) basil üremesi olan menenjitlerde de görüntüleme (USG, BT, MR) gerekebilir.

Ensefalitler

Ensefalitlere çoğunlukla virüsler neden olmaktadır. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak, polio ve suçiçeği aşılarının uygulandığı ülkelerde ensefalite neden olan ajanlar da değişmiştir. En sık görülen etkenler enterovirüsler, herpes simplex virüs tip 1 ve 2, diğer Herpesviridae ve arbovirüslerdir. Enterovirüslerden Enterovirus(71), Coxsackievirus (A2, 4-7,9,10,16, B1-5), Echoviruslar (1-9,11-25,27,30) sık görülmektedir. Diğer sık görülen Herpesviridae üyeleri ise varisella zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV), human herpesvirus (HHV-6), HHV-7, HHV-8, simian herpesvirus B'dir. Arbovirüsler, vektörler aracılığı ile, en sık da sivrisinek ve keneler ile bulaşmaktadır. Ayrıca yenidoğan döneminde Grup B streptokok, Listeriae monocytogenes, Citrobakter türleri ensefalite neden olabilen bakterilerdir. Brusella türleri, Trapanoma pallidum, Borrelia burgdorferi ve Mycobacterium tuberculosis de ensefalit etkeni olarak karşımıza çıkabilmektedir. Toxoplasma, Chlamydia, Mycoplasma, ve Riketsiyal enfeksiyonlar ile fungal enfeksiyonlar (Histoplasmosis, cryptococcosis, coccidioidomycosis...) da ensefalite neden olabilmektedir.

Kafa içinde yer kaplayan lezyonlar, vaskülitler, bazı metabolik bozukluklar, zehirlenmeler, inme, ilaç reaksiyonları, paraneoplastik sendromlar ve otoimmün hastalıklar enfeksiyöz ensefalitler ile benzer semptomlara yol açabildiklerinden ayırıcı tanıda akla gelmelidirler.

Virüsler santral sinir sistemine çoğunlukla hematogen ve bazen de nöronal (kuduz, HSV-1) yol ile ulaşırlar. Pek çok virüs gri cevhere oturarak belirtilere yol açarken (primer ensefalit), kızamık, EBV ve kızamıkçık gibi bazı virüsler de otoimmün reaksiyonu tetikleyerek, beyaz cevherin tutulumu ile seyreden postenfeksiyöz ensefalite (sekonder) ya da akut dissemine ensefalomiyelitte (ADEM) neden olabilmektedirler. Histolojik olarak viral ensefalitlerde perivasküler mononükleer hücre inflamasyonu, nöronların fagositozu ve mikrogial nodüller görülebilir. Herpes virüs ensefalitlerinde intranükleer inklüzyon cisimcikleri, kuduzda ise Negri cisimciklerinin görülmesi patognomiktir. Herpes virüs grubu temporal bölgeyi, kuduz virüsü bazal bölgeyi, arbovirüsler ise beyinin her yerini tutabilir.

Klinik Bulgular: Menenjit bulgularına benzer. Ensefalitlerde klinikte ateş, baş ağrısı ve bilinç değişikliği olması tipiktir. Mikroorganizmaya ve beyinde tutulan yere göre bulgular değişebilir. Nöbetler, hemiparezi, iritabilite, kişilik değişikliği, istemsiz hareketler ve letarji görülebilir. Ağır seyirli ensefalitlerde hızla ilerleyen letarji, koma ve ölüm görülebilir. HSV ciddi seyirli ensefalitlere yol açar. Temporal lobu tuttuğu için afazi ve fokal konvulziyonlara, ileri dönemde ise sekellere neden olabilir. Fokal tutulum yapabilen Enterovirus 71 dışında diğer enteroviruslar genellikle beynin tüm alanlarını tutabilir. EBV ensefaliti hareket bozuklukları, ataksi ve nesnelere farklı algılama (Alis harikalar diyarında) şeklinde duysal bozukluklara neden olabilir. Hızlı seyreden ensefalitlerde kuduz hatırlanmalıdır. Kuduz olgularında ısırık alanında ya da komşuluğunda parestezi, ajitasyon, deliryum, nöbetler ve koma görülebilir. İnfluenza da bazen oldukça fatal seyirli nekrotizan bir ensefalite neden olabilmektedir.

Tanı: İyi bir anamnez alınması, aşılama durumunun bilinmesi, hastanın geldiği bölgenin özellikleri, seyahat ve böcek ısırığı gibi bilgiler önemlidir. BOS incelemesinde, görünüm berrak, basınç normal ya da hafif artmış, hücre 0-500/mm³de ve lenfosit hakimiyeti olur. İlk 24-48 saatte nötrofil hakimiyeti de görülebilir. Ensefalit geçiren çocukların %60'ında BOS'da pleositoz vardır. HSV ensefaliti ve nekrotizan ensefalitlerde eritrosit görülebilir. BOS protein ve glukoz değerleri normal ve ya hafif yüksek olabilir. BOS Gram boyama, bakteriyel kültür, HSV ve enterovirus PCR her hastadan istenmeli, epidemiyolojik risk faktörlerine göre özel incelemeler (influenza, mantar ve protozoalar...) planlanmalıdır.

Ensefalit şüphesi olan olgulara manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır. MRG'de beyin ödemi ve serebral korteks, gri-beyaz cevher birleşim yerinde, talamusta, bazal gangliyonlarda inflamasyon bulguları görülebilir HSV ensefalitinde özellikle T2 ağırlıklı görüntülerde mediyal ve inferiortemporal loblarda insulaya uzanan yüksek sinyal yoğunluklu lezyonlar görülür. EBV ensefalitlerinde %80 olguda bazal gangliyonlar, talamus, temporal loblar ve subkortikal beyaz cevherde MRG anormallikleri saptanırken, CMV ensefalitinde daha çok periventriküler beyaz cevherde T2 görüntülerde sinyal artışı olabilir. Enteroviruslarda MRG'de her iki serebral hemisferde T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal artışı ve ödem görülebilir. Postenfeksiyöz ensefalitlerde ise MRG'de supratentoryal beyaz cevherde multifokal lezyonlar görülebilir.

Elektroensefalogram (EEG), ensefalit tanısını desteklemek için kullanılan önemli bir yöntemdir. EEG nonkonvülf nöbet aktivasyonunun ensefalitten ayrımı için de yarar sağlar. Ensefalitli çocuk olguların %90'ında EEG anormalliği saptandığı bildirilmiştir. Ensefalitli olgularda en sık anormallik yaygın yavaş dalga aktivasyonlarının varlığıdır. Özellikle temporal bölgede saptanan yüksek voltajlı diken dalgalar ve yavaş dalga kompleksleri HSV ensefalitini düşündürmelidir.

Kesin tanı için beyin biyopsisi de yapılabilir ancak oldukça invaziv olması nedeni ile günümüzde tercih edilmemektedir. Etiyolojisi saptanamayan ve asiklovir tedavisine rağmen klinik kötüleşmesi olan olgularda beyin biyopsisi gündeme gelebilir.

Tablo 5. Ensefalit düşünülen olgularda yapılması gereken tetkikler

| |
|--|
| Beyin omurilik sıvısı incelemesi Protein, şeker, LDH, Cl düzeyleri Hücre sayısı ve tipi, Gram boyama Virus ve bakteri için kültür Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) Spesifik antikor testleri |
| Bakteri ve virus için kan, idrar kültürü Virus için nazofaringeal sürüntü ve dışkı kültürü |
| Serum elektrolitleri, kan glukozu |
| Kan serolojik incelemeleri Mycoplasma pneumoniae Ebstein-Barr virusü Cytomegalovirus Kabakulak |
| Görüntüleme yöntemleri (beyin MRG ya da BT) EEG |

Tablo 6. Ensefalitlerde spesifik tedavi

| Etken | Tedavi |
|-----------------|------------------------------|
| HSV, VZV | Asiklovir |
| EBV, CMV, HHV-6 | Gansiklovir |
| Influenza | Oseltamivir |
| M. pneumoniae | Azitromisin ve doksisisiklin |
| Kuduz | Aşı ve kuduz immunglobulin |

Ayrırcı tanı: İntrakraniyal kanama ya da yer kaplayan oluşumlar, beyin apsesi, bakteriyel menenjitler, vaskülitler, metabolik ve toksik ensefalopatiler, ilaç intoksikasyonları ayrırcı tanıda düşünülmelidir. Ayrıca travmatik beyin hasarları,

epileptik ensefalopatilerin de benzer kliniğe neden oldukları hatırlanmalıdır.

Tedavi: Ensefalitli olguların yakın klinik izlemi gerekir. Kalp, akciğer, karaciğer fonksiyonları, elektrolitler ve hastanın beslenmesi çok önemlidir. Bakteriyel bir etken olasılığı dışlanana dek bakteriyel menenjitte kullanılan antibiyotikler başlanabilir. Sıvı elektrolit dengesizlikleri düzeltilmeli, konvülsiyonlar varsa tedavi verilmelidir. Beyin ödemi için mannitol, furosemid ve deksametazon kullanılabilir. HSV ve diğer ciddi seyirli ensefalitlerde asiklovir tedavisinin başlanması önerilmektedir Etiyolojide saptanan mikroorganizmalara yönelik spesifik tedaviler düzenlenebilir. VZV ensefalitinde de asiklovir kullanılabilir. CMV ve HHV-6 ensefalitinde gansiklovir ve foskarnetin birlikte kullanımı önerilmektedir. Yeterli klinik çalışma olmamasına rağmen EBV ensefalitlerinde gansiklovirin yararlı olduğu bildirilmiştir. Kuduzda hastalar izole edilmelidir. Maruziyet sonrası aşı ve kuduz immunglobulin yapılabilir, spesifik tedavisi yoktur, destek tedavi verilmelidir.

Kaynaklar

- Beattie GC, Glaser CA, Sheriff H, et al. Encephalitis with talamic and basal ganglia abnormalities: etiologies, neuroimaging, and potential role of respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 2013; 56:825.
- Cherry JD, Shields WD, Bronstein DE. Encephalitis and meningoencephalitis. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed, Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (Eds), Saunders, Philadelphia 2009. p.504.
- Galiza EP, Heath PT. Improving the outcome of neonatal meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(3):229-234.
- Garcia CG, Mc Cracken GH. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th, Long SS, Pickering LK, Prober CG. (Eds), Elsevier Saunders, Edinburgh 2012. p.272-279.
- Glaser C, Long SS. Encephalitis. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4th, Long SS, Pickering LK, Prober CG. (Eds), Elsevier Saunders, Edinburgh 2012. p.297-314.
- Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis* 2010;10(1):32-42.
- Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47:303.
- Vardar F, Avcu GA. Çocukluk yaşlarında ensefalit. In: Çocuklarda Enfeksiyon Hastalıkları . Çoğuğraş H. (ed) Selen Yayıncılık.İstanbul 2015

KONJENİTAL KRANYAL VE SPİNAL MALFORMASYONLAR

Sima Sayyahmelli, Taner Tanrıverdi

Konjenital kranyal ve spinal malformasyonlar çok geniş bir konu olduğundan bu bölümde klinik pratikte en sık karşılaştığımız malformasyonlar anlatılacaktır.

Dandy-Walker Sendromu

Merkezi sinir sisteminin (MSS) nadir malformasyonlarından biri olup 25,000-30,000 canlı doğumda 1 görülür. Tipik olarak hidrosefali ile kendini gösterir. Klasik bulgular serebellar vermis hipoplazisi, arka kafa çukurunda ön-arka genişleme, torkula ve transvers sinüsün yukarı deplasmanı ve dördüncü ventrikülün dilatasyonudur. Hastaların % 80'inde hidrosefali 1 yaşın altında saptanır ve konjenital hidrosefali etiyojisinde akla gelmelidir. Hastaların % 14-25'inde korpus kallozum yoktur ve çocukların 1/3'ünde gelişme geriliği görülür. Diğer konjenital anomalilerin bu sendrom ile birlikteliği % 48 oranında saptanmıştır.

Optimal tedavi hala tartışmalıdır. Hidrosefali için ventrikülo-peritoneal, kisto-peritoneal şantlamalar veya bunların kombinasyonu en sık uygulanan cerrahi tedavilerdir. Son yıllarda endoskopik uygulamalar (3. ventrikülostomi) popüler olmaya başlamıştır. Bu tedavilerdeki amaç supra ve infratentoriyel alanlardaki basınçları eşitleyip semptomları azaltmaktır.

Prognoz hastada diğer malformasyonların bulunmasına, vermis malformasyonun derecesine ve hidrosefalinin kontrolüne bağlıdır. Kardiyak konjenital malformasyonların varlığı kötü prognoz belirtisidir.

Ensefalosel

Embriyonik gelişim sırasında nöral tüp açıklığı sonucu oluşan bir malformasyondur. Kranyumda oluşan bir açıklıktan MSS yapılarının dışarı herniyasyonudur. Prevalansı 10,000 canlı doğumda 0.8-4'tür ve anatomik yerleşim yerine göre sınıflandırılırlar (anterior veya posterior veya bazal ensefalosel gibi). Diğer malformasyonların bu malformasyon ile birlikteliği yaklaşık % 36-60'dır.

Hidrosefali genellikle sık görülür ve nörolojik defisit ile ilişkilendirilir. Hidrosefali varlığı kötü prognoz işaretidir. Ensefaloselin büyüklüğü ve nöral yapıların kese içerisindeki varlığı veya yokluğu hastanın sürvisini etkilemektedir. Ensefalosel kesesi içerisinde beyin dokusunun yokluğu iyi prognostik işaretidir. Ensefalosel tedavisi cerrahidir ve açıklık acil tamir edilmelidir.

Nöral Tüp Açıklıkları

Nöral tüp açıklıkları genel bir terim olup spina bifida, anensefali ve ensefalosel gibi malformasyonları kapsar. Nöral tüpte gelişen kapanma sorunları anensefali veya spina bifida aperta ile sonuçlanır fakat ensefaloseller genellikle kapanma sonrası gelişen anomalilerdir. Irk, coğrafya ve mevsimsel değişimler insidansı etkileyebilmektedir fakat etiyoloji tam olarak bilinmemektedir. Tanı ultrasonografi ile konulsa da hamilelikte yapılan bazı tarama testleri de yardımcıdır.

Bu malformasyon ciddi bir halk sağlığı problemidir ve genetik temeli mevcuttur. Çevresel faktörlerden folik asit eksikliği suçlanmıştır ve folik asit tedavisinin nöral tüp açıklığı insidansını azalttığı görülmüştür.

Prevalans 0.4-2/1000 olup birçok gelişmiş ülkede doğum öncesi saptandığında hamilelik sonlandırılmaktadır. Hamilelik planlayan kadınlara günlük 400 µg folik asit almaları önerilmektedir.

Omurga arkuslarının açıklığı nedeniyle omuriliğin herniyasyonu spina bifida olarak adlandırılmaktadır. Açıklığın omurgadaki seviyesine göre bulgular değişmektedir. Bulgular bacaklarda paralizi veya pleji, idrar veya gaita inkontinansı, cilt anestezisi, diz, kalça veya ayaklarda anormallikleri içerebilir. Spina bifida hastalarında hidrosefali ve tip II Chiari sendromu sık bulunur.

Ciddi nörolojik defisit ile doğan spina bifidalı hastalarda ölüm genellikle ürolojik sorunlardan kaynaklanmaktadır. Nörolojik seviye, özellikle duyu seviyesi uzun dönem sonuçlarını etkilediğinden doğumdan itibaren duyu muayeneleri rutin yapılmalıdır.

Fetal cerrahi son yılların popüler cerrahisi olup doğumdan önce meningomiyeloselin tamiri hidrosefaliyi ve Chiari malformasyonunu önleyebilmektedir.

Miyelomeningosel

Miyelomeningosel genellikle spina bifida olarak bilinir ve en sık görülen nöral tüp defektidir. Dışarı ile temas eden omuriliğin korunması ve yukarı yayılabilecek olan enfeksiyonların önlenmesi için açıklığın cerrahi tamiri kabul gören standart tedavi şeklidir. Çalışmalar omurilik hasarının gestasyonel periyotta da devam ettiğini gösterdiğinden açıklığın prenatal dönemde kapatılması önerilmektedir ve laboratuvar çalışmaları da bunu desteklemektedir.

Spinal disrafizim olguları dünya genelinde azalmış olsa da gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde hala yaygındır. Bu malformasyonun tedavisi oldukça kompleks olup pediatrik, nörolog, nöroşirürjiyen ve rehabilitasyon uzmanlarının ortak çalışmasını gerektirir.

Erken cerrahi girişim (≤ 5 gün) hastanede kalış süresini kısaltmakta, antibiyotik kullanımını azaltmakta ve komplikasyon oranını düşürmektedir. Bu nedenle erken cerrahi en uygun tedavi şeklidir.

Hidrosefalisi olan hastalarda şant takılmasının zamanlanması hala tartışmalıdır. Bazı merkezler açıklığın tamiri ile şantın aynı seansta takılmasını önerirken başka diğer merkezler buna karşı çıkmaktadır.

Terminal Miyelosistozel

Bu malformasyon spinal disrafizmin nadir bir formu olup sekonder nöralizasyon kusurudur. Terminal omurilik posterior sakral açıklıktan dışarı bir kist içerisinde herniye olur. Cerrahi tedavi gerektirir ve burada önce gergin omurilik serbestleştirilir ve sonra kese tamiri yapılır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı ciddi enfeksiyonlara neden olacağından erken cerrahi faydalıdır.

Lipomiyelomeningozel

Lipomiyelomeningozel konjenital bir omurga açıklığı olup bu açıklık lipom ve deri ile kaplıdır. Herniye yapıların dış ortam ile ilişkisi yoktur ve bu nedenle kapalı nöral tüp defektleri olarak adlandırılırlar. Hamileliğin ilk 3 ayında folik asit suplementasyonu önleyici olarak kabul edilir. Gergin omurilik eşlik edebilir ve tedavisi cerrahi olarak açıklığın kapatılmasıdır.

Gergin Omurilik Sendromu

Gergin omurilik sendromu (GOS) omuriliğin sonlanması gereken (L1-2) seviyeden daha alt seviyelerde sonlanması olup omuriliğin hareketlerinin kısıtlanmasıdır. Tanı oldukça zor olup cerrahi tedavisi de oldukça karmaşıktır.

İlerleyici ortopedik deformiteler, alt ekstremitelerde güçsüzlük, idrar ve gaita inkontinansı, bel ağrısı veya bu bulguların kombinasyonu eğer çocukta veya erken adolesan dönemlerde görülür ise gergin omurilikten şüphelenmelidir. Miyelo BT ve ürodinamik çalışmalar yararlıdır, fakat elektrofizyolojik çalışmalar da eklenmelidir. MRG mutlaka yapılmalıdır. Cerrahi tedavi ilk seçenektir ve omuriliğin gerginliği giderilmelidir.

Diastometamiyeli

Diastometamiyeli ekto ve endodermis arasında gelişen anormal yapışıklıktır ve bunun sonucunda iki yarı-omurilik (hemi-cord) oluşur. Kızlarda daha sıktır ve omurilik genellikle bir kemik veya kırıkta çıkıntı (tip-I) veya fibröz bant (tip-II) ile iki korda

ayrılır. Hasta başlangıçta asemptomatiktir fakat yaş ilerleyip gergin omurilik geliştikçe bulgular ortaya çıkar. Tip-I genellikle 2 yarı omurilik ve çift dura içerirken tip-II'de tek dura mevcuttur. En sık alt torakal ve üst lomber seviyelerde görülür. Nörolojik bulgular omuriliğin gerilmesi ile ortaya çıkar ve MRG klinik bulgularla beraber tanı koydurucudur.

Prenatal ultrasonografi ile tanı konabilir. İlerleyici nörolojik defisit ortaya çıktığında cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Asemptomatik hastalar yakın takip edilmeli ve bulgular belirlediğinde cerrahi tedaviye geçilmelidir. Son yıllarda profilaktik cerrahi tedaviyi önerenler vardır.

Konjenital Kifoz ve Kifoskolyoz

Konjenital kifoz ve kifoskolyoz konjenital skolyozdan daha az sıklıkla görülür fakat omuriliğin basısı ve paraplejiye yol açabilmeleri nedeniyle oldukça tehlikeli malformasyonlardır. Tüm hastalar 5 yaşından önce veya kifoz derecesi 50'ye ulaşmadan cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Üç yaşından önce posterior füzyon uygulanmış kifozlar yavaş yavaş düzelebilir, fakat çok yakından takip gerektirir. Yaş ilerledikçe yapılan cerrahi girişimler komplikasyon oranlarını artırmaktadır.

Araknoid Kistler

Araknoid kistler konjenital anomaliler olup araknoid zarın bulunduğu her yerden gelişebilirler. İntrakraniyal araknoid kistler BOS ile dolu olan kistler olup pediatrik popülasyonda görülen tüm intrakraniyal patolojilerin % 1-2'sini oluştururlar. Bazı kistler hayat boyu sessiz kalabilirken diğer çoğunluğu hayatın bir döneminde bulgulara neden olabilirler.

Araknoid zarın dublikasyonu olarak gelişirler ve bir valv mekanizması ile BOS kistin içerisine girerken dışarı kolaylıkla çıkamaz ve kist zamanla büyür. Kafaiçi basınç değişimleri, travmalar veya spontan olarak kist ani yırtılabilir ve ciddi kanamalara sebep olabilir. Asemptomatik kistler görüntülemelerle (genellikle BT veya MRG) yakın takip edilmelidir fakat semptomatik kistler cerrahi tedaviye adaydır. Tedavi seçenekleri içerisinde şant, endoskopik fenestrasyon veya kraniyotomi ile kistin fenestrasyonu yer almaktadır.

Kaynaklar

- Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 3:4-13.
- Hensinger RN, MacEwen GD. Congenital anomalies of the spine. In: Rothman RH, Simeone FA, editors. *The spine*. Philadelphia: Saunders; 1982. pp. 255-263.
- Menkes JH, Sarnat HB. Neuroembryology, genetic programming, and malformations. In: Menkes JH, Sarnat HB, editors. *Child Neurology*. 6 th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 354-77.

ÇOCUKTA BİLİNÇ DEĞİŞİKLİKLERİ VE KOMA

Metin Karaböcüoğlu

Bilinçli olma durumu; kişinin kendisinden ve çevresinden haberdar olmasıdır. Bilinç iki farklı bileşeni vardır: uyanıklık ("arousal") ve farkındalık ("awareness"). Uyanıklık retiküler aktivasyon sistemi (RAS) olarak adlandırılan ve beyin sapında yerleşik nöron topluluğuyla kontrol edilir, talamus ve beyin korteksinde yer alan nöronlarla direkt ilişki halindedir. Beyin sapı ve hemisferik işlevlerin baskılanması uyanıklığı engeller. Farkındalık beyin korteksinde yer alan nöronların işlevsel ilişkisiyle ilgilidir.

Bilinç düzeyini ölçen objektif bir yöntem yoktur, ölçüm çeşitli klinik bulguların yorumlanmasını gerektirir. Yorumların standardizasyonunu sağlamak için çok sayıda klinik skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bunlardan Glasgow koma ölçeği en yaygın kullanılanıdır.

Bilinç Kaybının Klinik Değerlendirilmesi

Bilinç değişikliği çok hafif değişikliklerden, sadece yaşamsal bulguların sürdüğü derin komaya kadar farklı derecelerde olabilir. Pratikte bilinç değişikliğinin derecesini belirtmek için sıkça kullanılan kavramlar, hafiften ağıra doğru, aşağıda belirtilmiştir.

1) Oryantasyon bozukluğu (konfüzyon): Çocuğun kişileri ve bulunduğu yeri yaşına uygun olarak değerlendirememesidir.

2) Letarji (=somnolans): Hastanın görsel, sözel veya dokunma ile verilen emirleri kısmen yerine getirebilmesi (uyuşukluk hali) fakat kendi haline bırakıldığında uykuya geçmesidir. Sözlü cevaplar verilebilir, ağırlı uyaranlara vücudu koruyucu postür gelişir.

3) Deliryum: Ajitasyon, konfüzyon, hallüsinasyonlar, otonom anormallikler (aşırı terleme, taşikardi, hipotansiyon) ile şekillenir.

4) Obtundasyon: Hasta yalnız kuvvetli uyaranlarla uyandırılabilir.

5) Stupor: Hasta uyandırılmaz, ağrıyı lokalize eder fakat verilen cevaplar tam değildir. Sözlü cevap alınamaz.

6) Koma: Hasta uyandırılmaz, en ağırlı uyaranları bile lokalize edemez.

Bu terimler bazen karışıklığa yol açabileceği için, ayrıca tanımı de yazılmalıdır. İleri yaşam desteği klavuzlarında ise bilinç durumu AVPU olarak kısaltılan:

A: Alert : Uyanık, V: Verbal: Sözel uyarana yanıtı, P: Pain: Ağrılı uyarana yanıtı,
U: Unresponsive: Uyandırılmayan kelimeleri ile sınıflandırılmaktadır.

Bilinç değişikliği konusunda sıkça geçen ensefalopati kelimesi ise; beynin diffüz bozukluğunu ifade eden nonspesifik bir kavramdır. Bu tanım için üç semptomdan (bilinç değişikliği, kişilik değişikliği, konvülsiyonlar) en az ikisinin bulunması beklenir.

Bilinç değişikliğinin objektif derecelendirilmesi Glasgow Koma Skorlaması (GKS) ile yapılır (Tablo 1). GKS de; göz açma beyin sapı hakkında, sözel yanıt serebral korteks hakkında, motor yanıt ise beyin sapı ve korteksin durumu hakkında bilgi verir. 15 tam puan bilincin açık olduğunu, 3 puan ise derin komada olduğunu düşündürür. Genellikle 12 puanın altındaki hastaların yoğun bakımda yakın takibi gerekirken, 8 puanın altındaki hastalarda solunum yollarının koruyucu refleksi (öksürme, öğürme, yutma) baskılanmış olacağından entübe edilip mekanik ventilatörde izlenmeleri gerekir.

Muayene

Bilinç değişikliği olan hastada hızla vital bulgular değerlendirilip, gerekiyorsa hasta stabilize edildikten sonra, muayeneye gözlemlerle başlanır. Vital bulguları stabil olan hastalar dahil, bilinç değişikliği olan tüm hastalar acil hasta olarak değerlendirilmelidir, çünkü tablo hızla kötüleşebilir ve yaşamsal tehlike oluşturabilir. Anamnez, muayene ve tedavi birlikte yürütülmelidir.

Hikaye: Bilinç değişikliğinin ortaya çıkış zamanı ve şekli, beraberindeki diğer dikkat çeken bulgular, davranış değişikliğine yol açan olaylar, ilaç ve toksinler sorulmalı, hastanın özgeçmişi (migren, epilepsi, metabolik hastalık, daha önceden geçirilmiş ensefalopati yönünden), soygeçmişi (akraba evliliği, ailede bilinen diğer hastalıklar), son zamanlarda ortaya çıkan ateş, enfeksiyon bulguları ve sistemik bulgular sorulmalıdır.

Fizik Muayene: Hastanın ilk bakışta dikkati çeken kokusu, deri rengi, solunum şekli, postürü ve spontan hareketleri gözlenir.

Solunumda idrar kokusu üremiyi, küf kokusu karaciğer yetersizliğini, aseton kokusu diyabetik keto asidozu, petrol kokusu organik fosfor zehirlenmelerini düşündürür. Ciltteki renk değişiklikleri (kiraz kırmızı renk CO zehirlenmesi, mor renk hipoksiyi veya methemoglobinemiyi, sarılık karaciğer yetersizliğini, kirli sarı-soluk renk kronik böbrek yetersizliğini düşündürür) ve döküntüler (peteşi-ekimoz travma veya purpurik sepsisleri düşündürür) değerlendirilmelidir.

Asimetrik postür bir tarafta motor işlev bozukluğunu düşündürür. Gözlemde fokal ve jeneralize konvülsiyon, tremor, miyokloni, istemsiz hareketler saptanabilir. Jeneralize tremor, miyoklonus, flapping tremor metabolik ve toksik hastalıkları düşündürür.

Tablo 1: Glasgow Koma Derecelendirmesi

| En iyi Motor yanıt | Küçük çocuk | Büyük çocuk |
|---|---|---|
| 1) yok | yok | yok |
| 2) ekstansör yanıt | tüm ekstremitelerde ekstansiyon (deserebrasyon) | |
| 3) Anormal fleksiyon | ağrılı uyarın sonrası amaçsız fleksiyon, bacaklarda ekstansiyon (dekortikasyon) | |
| 4) Geri çekme | ağrılı uyarın sonrası amaçsız fleksiyon | |
| 5) Ağrı lokalizasyonu | ağrılı uyarıdan kaçır | ağrılı uyarının yerini bilir |
| 6) Emirlere uyma | spontan hareketler | ani uyarıyı hareketle izler |
| En iyi sözel yanıt | | |
| 1) Yok | hiç bir uyarana yanıt vermez | sözel yanıt yok |
| 2) Anlaşılmaz sesler | uyandırılmaz, zaman zaman motor huzursuzluk, sözel ifade yok. | anlaşılmaz sesler |
| 3) Uygun olmayan sözler | zaman zaman uyandırılabilir, yemez, içmez, iniltili ağlama | anlaşılmaz yanıtlar, ilişkisi olmayan sözcükler |
| 4) Karışık konuşma | tam olarak tanımaz, yalnızca ağlar, aralıklı olarak fikse eder, izler. | şaşırmış, oryantasyonu bozulmuş ilgisiz konuşur |
| 5) Oryante, akıcı konuşma: tanır, fikse eder, izler, gülümser. Anlaşılır şekilde konuşur. | | |
| Göz açma | | |
| 1) Yok | | |
| 2) Ağrılı uyarınla açır | | |
| 3) Sesli uyarınla açır | | |
| 4) Spontan açır | | |

Metabolik komada dekortikasyon ve deserebrasyon çift taraflı iken, anatomik lezyonlarda tek taraflı olma eğilimindedir. Tipik olarak koku ve tat hallüsinasyonları yapısal beyin hastalığını, görsel ve dokunma hallüsinasyonları psikiyatrik hastalıkları düşündürür.

Ateşin varlığı santral sinir sistemi enfeksiyonlarını, hipotermi alkol veya barbitürat komasını düşündürür. Ense sertliği (menenjit, SAK), tüm refleksler ve ekstremitelerin kuvvet kayıpları (fokal nörolojik bulgu açısından) araştırılır. Hipertansiyon ve bradikardi varlığı kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS)'ı düşündürürken, hipotansiyon, şok ve hipoksemiye akla getirir.

Fizik muayenede bozulmuş beyin fonksiyonlarından sorumlu anatomik bölgeyi saptamak olasıdır. Sıklıkla baskılanmış olan solunumun tipi, pupilla ve ışık reaksiyonları ve motor yanıtlara bakılarak, koma ve etiyolojisi ile ilgili ipuçları elde edilebilir (Tablo 2).

| Lezyonun yeri | Solunum tipi | Işık refleksi ve pupilla yanıtı | Motor yanıt |
|---------------|--------------------------------|---------------------------------|---|
| Hemisferler | Cheyne-Stokes solunumu | Küçük, reaktif | Hemiparezi, ağırlı uyarın ile dekortikasyon |
| Diensefalon | Cheyne-Stokes solunumu | Küçük reaktif | Spontan dekortikasyon |
| Mezensefalon | Santral hiperventilasyon | Normal, fiks | Ağrı ile deserebrasyon |
| Pons | Apnöstik solunum | İğnebaşı, reaktif | Deserebrasyon |
| Bulbus | Biot solunumu, solunum arresti | Fiks, dilate | Deserebrasyon |

Göz muayenesi komada çok değerli bilgiler verir. Bir hemisferin büyükçe lezyonlarında gözler sağlam hemisferin etkisi altında lezyon tarafına deviyeler olur (Vulpian kanunu), pons lezyonlarında gözler ponsdaki lezyonun aksi tarafa (paralitik tarafa) bakar. Talamik ve üst beyin sapı lezyonlarında gözler aşağı ve içe bakabilir, yukarı bakamaz (Parinaud sendromu).

Kornea refleksinin bilateral alınmaması lezyonun pons düzeyinde olduğunu, tek taraflı olması o tarafta 5. veya 7. sinir felcini düşündürür.

Pupilla Muayenesi:

Normal bir pupilla 4 mm genişlikte, yuvarlak ve orta hatta lokalizedir. Sempatik aktivite pupillayı genişletir, parasempatik aktivite ise daraltır. Farklı düzeylerdeki lezyonların pupilla reaksiyonlarına etkisi Tablo 2'de gösterilmiştir. İntoksikasyon yapan ilaçlardan kolinerjik etkililer miyozis yaparken antikolinerjik etkililer midriyazis yapar. Pupillanın ışık refleksi metabolik hastalıklarda genellikle korunur. Bu refleksin kaybolması organik bozuklukları düşündürür.

Göz Hareketleri:

Ekstraoküler göz kasları 3-4 ve 6. kafa çiftleri tarafından inerve edilir. Bu okülomotor mekanizmalar beyin sapı retiküler sisteminin içinde ve çevresinde yer aldığı için RAS'ı tutan herhangi bir lezyonun göz kontrolünü bozmaması imkansızdır. Gözlerin aşağı ve içe bakması talamik bir lezyon veya KİBAS bulgusudur.

Konjuge lateral deviasyon: İpsilateral hemisferik veya kontralateral beyin sapı lezyonunu gösterir. Bunu ayırmak için okülocefalik yanıtı bakılır. Bu yanıt varsa lezyon hemisferde, yanıt yoksa lezyon beyin sapındadır.

Okülocefalik refleks [doll's eye (taşbebek gözü) fenomeni]: Komadaki bir hastada bu refleksin alınması orta beynin ve pons yapısının sağlam olduğunu gösterir. Beyin sapı lezyonlarında ve temporal herniasyonda bu refleks kaybolur. Bu refleks metabolik komalarda kaybolmaz (dilantin ve barbitüratlar hariç), böylece yapısal ve metabolik komalar ayırt edilebilir. Diskonjuge hareketlerin varlığı yapısal harabiyeti gösterir.

Okülovestibüler refleks: Komadaki hastada kalorik stimulasyonla uygun nistagmus yanıtı alınırsa hasta uyanık demektir. Komanın 3. günü kalorik teste yanıt alınamaması vejetatif durumun kalıcılığının önemli bir göstergesidir.

Gözdibi Muayenesi:

Subaraknoid kanama ve intraserebral hematom olgularında 3-4 saat sonra papilla stazı gelişir. Papilla stazı KİBAS bulgusudur. Metabolik nedenli akut komada, staz görülmesi nadirdir.

Komada Etiyoloji ve Tanısal Yaklaşım

Çocuklarda en sık karşılaşılan bilinç değişikliği nedenleri enfeksiyonlar, hipoksik-iskemik hasarlar, intoksikasyonlar, kafa travmaları ve postiktal durumlardır. Tanısal yaklaşım ve etiyolojik nedenler Tablo 3'de gösterilmiştir.

Öncelikle kan şekere, hasta başında kapiller yöntemle bakılır (hipoglisemi veya hiperglisemi nörolojik prognozu olumsuz etkilediği için). Kan ve idrar kültürleri, tam kan sayımı, sedimentasyon, toksik tarama, kan elektrolitleri, kalsiyum, fosfor, BUN, kan gazı, amonyak, laktat, ALT, AST istenir. Bu test sonuçları beklenirken gerekirse bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) istenir. Biyokimyasal bulgular ve BBT yol göstermiyorsa lomber ponksiyon (LP) gerekir. Psikiyatrik hastalıklarda EEG normal iken organik ensefalopatilerde zemin aktivitesi değişiklikleri (hızlı veya yavaş), periyodik epileptiform deşarjlar görülür. Tüm tetkiklere karşın nedenin bulunamadığı tüm hastalarda çocuk istismarı ve zehirlenmeler mutlaka akılda olmalıdır.

Kafa İçi Basınç Artışı: Tüm bilinç değişikliği olan hastalarda kafa içi basınç artışı ve herniasyon olasılığı akılda tutulmalıdır. Kafa içinde basınç oluşturan oluşumlar beyin dokusu, beyin-omurilik sıvısı ve beyin kan akımıdır. Kafa içi basıncı normalde 2-13 mmHg,

| Tablo 3: Akut Bilinç Değişikliği Olan Hastada Etiyoloji ve Tanısal Yaklaşım. | |
|---|---|
| ETİYOLOJİ | TANISAL YAKLAŞIM |
| A-Metabolik bozukluklar | glikoz, üre, Na, K, Cl, BUN, kreatinin PT, PTT, kan gazları, ALT, AST, amonyak, laktat, TİT, İdrarda amino ve organik asitler, Pb |
| Hipo/hiperglisemi | |
| Hipo/hipernatremi | |
| Hiperosmolarite, | |
| Hiperkapni | |
| Hiperamonyemi (KC yetersizliği, REYE sendromu, üre siklus anormallikleri, organik asidemiler) | |
| Mitokondrial hastalıklar | |
| B-BOS anormallikleri ile birlikteki nedenler | |
| Kanlı BOS | |
| subaraknoid, subdural, intraparenkimal kanama | BOS tetkikleri, BBT, MR, Anjiyografi |
| Lökosit fazlalığı | |
| menenjit, ensefalit, vaskulit, paraenfeksiyöz sendrom, enfektif endokardit | |
| C-BBT ve MR anormallikleri ile birlikte olan nedenler | |
| İnfarktlar | |
| Global- anoksi, multifokal, tek taraflı geniş | |
| Fokal- orta beyin, hipotalamus ya da talamus | |
| Kitle lezyonu | |
| Tümör, kanama, hidrosefali, apse inflamatuvar kitle, kist | BBT, MR |
| D-BBT ve BOS 'un normal olduğu nedenler | |
| İlaç intoksikasyonu veya yoksunluğu | Toksik maddeler açısından kan ve idrar analizi |
| Epilepsi | EEG |
| E-Çocuk istismarı | |

kafa içi perfüzyon basıncı ise 40-140 mmHg'dır. Kan-beyin bariyerinin geçirgenliğindeki herhangi bir artışa bağlı olarak vazojenik ya da sitotoksik beyin ödemi, beyin kan akımı yada beyin omurilik sıvısı miktarındaki artışa bağlı olarak hidrostatik veya intertisyel beyin ödemi gelişebilir. KİBAS'a ait diğer bulgular (başağrısı, sabah açlıkta projektıl kusmalar, mamayı reddetme, fontanel gerginliği, pulsasyon artışı, hiperirritabilite, kusma, Cheyne-Stokes solunumu, hiperventilasyon, unilateral veya bilateral piramidal bulgular, dekortikasyon, deserebrasyon, bradikardi, hipertansiyon) iyi bilinmeli ve erken tanınmalıdır. Göz dibinin normal olması KİBAS'ı ekarte etmez. Hastada KİBAS varlığı durumunda BBT normal olabilir. KİBAS şüphesi olan hastalarda BBT ya da lomber ponksiyon denemeden önce (beyin kanamasında mannitolün olası olumsuz etkilerine karşın) mutlaka 0.5 gr/kg dozda % 20 mannitol bolus şeklinde veya % 3 NaCL 4-7 ml/kg verilmelidir. KİBAS olgularında başın orta hatta ve gövdeye göre 30 derece yüksekte tutulması önemlidir. KİBAS tedavisinde hiperventilasyon uygulanmasının yeri giderek sorgulanmaktadır. Kan basıncında hipotansiyona izin verilmemeli, hipertansiyon varsa çok dikkatli olarak ve çok yavaş düşürülmelidir. Ateş, hipoglisemi, hiperglisemi ve hiponatremi mutlaka engellenmelidir.

Akut bilinç değişikliği ile başvuran hastada vital bulgular güven altına alındıktan sonra etiyoloji aşıkır değilse önce hasta başında kapiller kan şekeri bakılmalı ve bakılamadığı durumlarda % 10 dekstroz 2-4 ml/kg/doz yapılmalıdır. Damar yolunu açık tutmak için hipotonik sıvılar kullanılmamalı, en az 50-75 mEq/l sodyum içeren sıvılar veya % 5 dekstrozu serum fizyolojik solusyonu seçilmelidir. Kan sodyumu kesinlikle 135'in altında olmamalıdır.

Ateş ve fokal bulguların eşlik ettiği akut bilinç değişikliklerinde Herpes ensefaliti hatırlanarak, geç kalmadan, asiklovir tedavisine (10-15 mg/kg/doz 8 saat ara ile) başlanmalıdır. Aynı şekilde merkezi sinir sistemi enfeksiyonu düşünülen ancak çeşitli nedenlerle (teknik imkansızlık, yaşamsal bulguların güven altında olmaması vb.) lomber ponksiyon yapılamayan olgularda seftriakson ve vankomisin tedavisi ampirik olarak başlanabilir.

BBT de akut hidrocefali gelişen olgularda etyoloji kanıtlanana kadar tüberküloz tedavisine de başlanabilir.

Sebebi gösterilemeyen bilinç değişikliklerinde serum Mycoplasma IgM antikorları istenerek tedaviye makrolidler eklenebilir. Akut bilinç değişikliklerinde zehirlenmeler daima akılda tutulmalı ve etiyoloji gösterilememişse aktif kömür uygulanmalıdır.

Akut bilinç değişikliği acil çocuk hasta ile uğraşan hekimler için daima bir stres kaynağıdır. Başta çocuk nörolojisi olmak üzere mültidisipliner (çocuk metabolizma, çocuk endokrinoloji, adli tıp vb) ve sistemli yaklaşım ile mortalite ve morbiditenin düşürülmesi mümkündür.

Kaynaklar

Demirkol D, Kara B. Akut bilinç değişikliği/koma. İn: Karaböcüoğlu M, Yılmaz HL, Duman M (eds). Çocuk Acil Tıp kolay ve kapsamlı yaklaşım. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi; 2012: 197-205.

Kara B. Bilinç düzeyini değerlendirilmesi ve izlemi. İn: Karaböcüoğlu M, Köroğlu T. (eds) Çocuk Yoğun Bakım esaslar ve uygulamalar. İstanbul, İstanbul medical yayıncılık; 2008:505-25.

Kochanek PM, Bell MJ. Neurologic Emergencies and stabilization. İn: Klegman RM, Stanton BF, Geme JWS, Schor NF, Behrman RE (eds) Nelson Textbook of Pediatrics 19 th ed. Philadelphia PA, Elsevier Saunders; 2011. 296-303.

Nelson DS. Coma and altered level of consciousness. (in)Fleisher GR, Ludwig S (eds) . Textbook of pediatric emergency medicine. Philadelphia PA, lippincott Williams & Wilkins.2010. 176-186.

Whitley RJ, Kimberlin DW. Herpes simplex encephalitis: children and adolescents. Semin Pediatr Infect Dis. 2005;16(1):17-23.

ÇOCUKTA KRANİYUM-İÇİ YER KAPLAYAN LEZYONLAR

Ali Kafadar

Çocukluk çağında görülen kraniyum-İçi yer kaplayan lezyonlar (YKL) tek başına bir hastalık grubunu tarif etmediğinden, farklı bir yaklaşım tarzını gerektirir. Metodolojik açıdan konuyu üç değişik şekilde değerlendirmek uygun olur:

- 1) Başvurudaki klinik-nörolojik tabloya göre: Acil-yarı acil-kronik
- 2) Başvuru yaşına göre: Yenidoğan - Süt Çocuğu-Oyun Çocuğu-Okul Çocuğu-Ergen
- 3) Etiyolojiye- patolojiye göre: Tümör ve tümör dışı

Rehber içerisinde kafa travmaları için ayrı bir bölüm olduğundan, bu bölümde kafa travmaları ele alınmayacaktır. Ancak çocukluk çağındaki travmatik lezyonların toplumumuzdaki sıklığı göz önüne alındığında kraniyum-İçi YKL ile gelen bir çocukta akılda tutulması gereken bir patoloji olduğu hatırlanmalıdır.

1. Başvurudaki klinik-nörolojik tabloya göre:

1.1. Acil-yarı acil başvuran YKL'ler:

Bu grup kendi içerisinde ilk önce şuurunu kapalı ve açık olarak ikiye ayrılır. "Yarı acil" kavramı kraniyum-İçi YKL'lere yaklaşım açısından önemlidir. Bu olgular başvurudan hemen sonra saatler içerisinde tedavi edilmek zorunda olunmayan, ancak tedavi planlamasının geciktirilmesinin morbidite-mortaliteye neden olabileceği olgulardır.

1.1.1. Şuuru kapalı acil başvuran olgular:

Tanı, transport ve tedavi planlamasında zaman kaybına yer olmayan olgular grubudur. Glasgow Koma Skoru (GKS) değerlendirmesi karar verme açısından önemlidir, iletişimin zor olduğu küçük yaşta çocuklarda farklı GKS kullanılır. Acilde veya transport öncesinde GKS, çocukluk çağında travma dışı YKL'ye bağlı bir nedenle şuurunu kapalı olan olguda da mutlaka değerlendirilmelidir. Hastayı ilk olarak değerlendiren ekip pediyatrik entübasyon açısından gerekli bilgi birikimine sahipse, GKS \leq 8 olan olgular entübe edilerek transportu sağlanmalı veya acil serviste ileri tetkikleri entübe halde devam etmelidir. Bu şekilde hipoksiye bağlı olası ikincil (sekonder) hasarların önüne geçilmiş olunur. Şuur etkilenmesinin etiyojisine yönelik anamnez- nörolojik muayene-

laboratuvar incelemelerini takiben kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) ilk seçenek olarak planlanmalıdır. Böylelikle etiyojoloji açısından ilk öngörü oluşmuş olur. Kranium-İçi bir lezyon belirlenirse ve eğer etiyojoloji-tedavi planlaması açısından yararlı olacağı yönünde bir görüş bildirilirse (radyoloji-nöroloji-nöroşirürji ile konsültasyon), olgu hemodinamik açıdan stabilse ve de radyolojinin gerekli altyapısı mevcutsa kontrastsız-kontrastlı kraniyal magnetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesi yapılmalıdır. Bu basit gibi görünen aşama, olguların transportunun zorluğu ve de tedavi planlaması için vakit kaybedilmemesi gerçeği göz önüne alındığında önemlidir. Şuur etkilenmesine neden olan lezyon cerrahi olarak acil tedavi edilebilecek bir özellikteyse, nöroşirürji tarafından tedavi planlanmalıdır. Örneğin posterior fossa tümörü nedeniyle akut hidrosefali gelişen ve bu nedenle şuur etkilenmesi gelişen bir olguda tedavi planlamasının gecikmesi fataliteye neden olabilir. Böyle bir olguda mevcut klinik şartlar nedeniyle tümör rezeksiyonu yapılamıyorsa, hidrosefalinin tedavisi hayat kurtarıcı olur. Lezyon hemorajik karakterde ise ve boşaltılması endikasyonu mevcutsa, bu yönde karar verilir. Serebral herniyasyon sendromları tablolarından birinde olan olguda gerekli olabilecek fakat tedavinin gerçekleştirilmesinde zaman kaybına neden olan radyolojik incelemelerin yapılması doğru olmayabilir. Tüm hekimlik pratiğinin, ana yaklaşım felsefelerinden biri olan olgu temelli karar verme stratejisi bu klinik tablolarda ve aşağıda değinilecek diğer durumlarda da göz önünde tutulmalıdır.

1.1.2. Şuuru açık acil-yarı acil başvuran olgular:

Bu gruptaki olguların acile veya polikliniğe baş vurma nedenleri yeni ortaya çıkan veya mevcut olup da yeni fark edilen bir nörolojik şikayet veya bulgudur. Olguyu ilk gören tıbbi ekip tarafından yapılan fizik-nörolojik muayene sonucu verilen karar doğrultusunda tanı ve tedavi planlanır. En önemli nokta kusma, başağrısı, çift görme gibi alarme edici kafa-İçi basınç artışı bulgularının varlığının ön planda detaylı olarak sorgulanmasıdır. Nörolojik bulgu lezyonun yerini gösterebilir-işaret edebilir veya tam tersi bir şekilde lezyon-klinik bulgu arasında bir ilişki bulunmaz ve "yanlış lokalize eden bulgu" olarak adlandırılır. Çok farklı sınıflandırmalar yapılabilmeyle beraber bu yaklaşım doğrultusunda kafa-İçi lezyon olma olasılığı var olan olgularda klinik bulgular üç ana başlık altında toplanabilir:

- A) Kafa-İçi basınç artışı bulguları [Kafa-İçi Basınç Artışı Sendromu (KİBAS)]
- B) Nöbet (epilepsi)
- C) Lezyona komşu nöral yapıların etkilenmesi sonucu ortaya çıkan nörolojik bulgular

Büyüyen bir organizma olan çocukta, farklı yaş gruplarında şikayetler ve bulgular değişiklik gösterir. KİBAS bulguları yenidoğan ve süt çocuğu döneminde, fontanelin genişlemesi-bombeleşmesi-gerginleşmesi, baş çevresinin artması (makrosefali), kompensasyon mekanizması olarak kraniyal sütürlerin açılması olarak ortaya çıkarken, bu çağda basınç çok yüksek değilse papilla ödemi görülmesi nadirdir. Fontaneler kapandıktan sonra ileri yaşlardaki çocuklarda klasik KİBAS bulguları ortaya çıkar.

Başağrısının, çocuklarda özellikle oyun çocuğu çağında, farklı etiyojilerde (ÜSYE, tonsillit, vd.) daha sık görülmesi nedeniyle klinisyenin aklına eşlik eden nörolojik bulgunun da olmadığı durumlarda ilk tanı olarak kafa-içi lezyonlar gelmeyebilir. Bu tip durumlarda anamnez ve ağrı tipinin daha detaylı sorgulanması önemlidir.

Kusma, kafa-içi lezyonlarda nadir görülmez. Pedyatrik acil servise başvuran tümör olgularının % 49'unda mevcut olduğu bildirilmiştir. Ancak kusma semptomunda ayırıcı tanıda, gastroenterit ve diğer kusma nedenleri ön planda düşünülduğünden bu atipik kusma paterni kafa-içi basınç artışı bulgusu olarak değerlendirilmeyebilir. Özellikle de posterior fossa tümörlerinde başlangıçta tanı koymak zordur. Bu tip kusma kafa-içi basınç artışı olmaksızın medulla oblongatanın direkt basısı nedeniyle ortaya çıkabildiğinden tanı koymayı zorlaştırır.

Çift görme, uzun süreli devam eden KİBAS'a sekonder beyin sapının kaudale doğru yer değiştirmesi sonucunda oluşabilir. Bu mekanik yer değiştirme sonrasında da altıncı kraniyal sinir (nervus abduşens) gerilir ve diplopi gelişir. Kafa-içi basıncın hızlı bir şekilde arttığı travmatik olaylarda bu bulgunun ortaya çıkması için gerekli süre bulunmazken, özellikle kronik ve subakut durumlarda değerli objektif bir klinik bulgudur. Çift görme şikayeti olan bir çocuğu hangi yaş grubunda olursa olsun, aksi ispat edilene kadar olası organik nedenler açısından araştırmak gerekir. Beyin sapındaki nükleusları direkt olarak tutulumunun olduğu beyin sapı tümöral ve tümör-dışı lezyonlarında kafa-içi basınç artışı olmaksızın da görülebilir, hatta polikliniğe ilk bulgu olarak "gözünde kayma" şikayeti ile başvurabilir.

Ataksi bulgusu muayene açısından zordur, ancak dikkatli aileler bu şikayetin farkına erken varırlar. Yürümeye yeni başlamış çocuklarda yürümenin gerilemesi, sendeleme veya sık düşme şeklinde olabileceği gibi, okul çağında erişkinlerde görülen tipik ataksi tablosu bulunabilir.

Motor güç kaybı, klinik olarak belirgin değilse ailenin farkına varması zordur. Minimal motor güç kaybı varlığı süt çocuğunda zor belirlenir. İleri yaştaki çocuklarda mevcut olduğunda klinik belirgindir ve başvuru nedeni olur. Ayırıcı tanıda kafa-içi lezyonları dışında mutlaka periferik sinir ve omurilik tutulumları da düşünölmelidir.

Vizyon ve görme alanı etkilenmesi, lezyonun lokalizasyonunu belirlemede önemli bir klinik bulgudur, ancak çocukluk çağında, çocuk söylemedikçe fark edilmesi zordur. Bu nedenle klinik bir şikayet olmaksızın klinisyenin dikkatini çekmeyebilir.

Başın eğriliği ("head tilt"), intraorbital olarak superior oblik kasının tutulmasına bağlı olabileceği gibi, çok daha acil bir klinik durum olan posterior fossa tümörlerinin fark edilmesi -akla gelmesi zor olan klinik bulgularından biri olabilir. Tam olarak tortikollise benzer bir tablo değildir.

Acil servise başvuran ve tümör tanısı konmuş olan çocuklardaki şikayet ve bulguların sıklığı değişmekle beraber güncel bir yayında şu şekilde verilmiştir: Başağrısı (% 67),

hidrosefali (% 59), kusma/bulantı (% 50), yürüme bozukluğu (% 42), vizyon etkilenmesi (% 20), nöbet (% 17), davranış değişikliği (% 17), kraniyal sinir tutulumu (% 16), şuur etkilenmesi (% 16), papilla ödemi (% 12), fasiyal asimetri (% 10), his kusuru (% 8), fokal motor güç kaybı (% 7), makrosefali (% 5), nervus abducens tutulumu (% 7), anizokori (% 1). Bu objektif verilerden başağrısının ne kadar önemli bir bulgu olduğu ve ciddiye alınması gerektiği anlaşılmaktadır. Tümör olgularında baş ağrısı sabah ile akşam ortaya çıkmakta ve şiddetinin zaman içerisinde arttığı (% 50 olgu) bildirilmektedir.

Yukarıda belirtilen semptom ve bulgular dışında daha pek çok farklı fizik-nörolojik semptom-bulgu ile acile başvurabileceği gerçeği göz ardı edilmemelidir. Ancak bu konu rehberin kapsamı dışındadır. Acile başvuran ve kraniyum-İçi lezyondan şüphelenilen bir olguda eşlik eden KİBAS bulgusu ve/veya nörolojik bulgu ve/veya nöbet mevcut ise ilk yapılacak inceleme çocuğun yaşına göre planlanmalıdır. Eğer çocuk MRG çekilmesini tolere edebiliyorsa ve ilk seçenek olarak da kanama düşünülüyorsa kraniyal MRG tercih edilebilir. Daha küçük ve MRG çekilmesi zor olan çocuklarda kraniyal BT planlanır ve acil olarak çekilmesi gerekiyorsa MRG veya anjiyografi ile görüntüleme işlemlerine devam edilebilir. Burada belirtilmesi gereken önemli bir nokta, göz dibi incelemesinde papilla ödemi bulunmamasının kraniyum-İçi YKL varlığını dışlamadığıdır. Bu nedenle papilla ödemi olmayan olgularda da kraniyum-İçi YKL olma olasılığı düşünülmeli ve bu olgularda diagnostik amaçla (ör. menenjit tanısı için) lomber ponksiyon planlanıyorsa öncelikle kraniyal görüntüleme yapılarak kraniyum-İçi YKL olmadığı dışlanmalıdır.

Bu gruptaki olgularda da tedavi, etiyoloji - mevcut kliniğin imkanları - olgunun tedavi acilliği bir bütün olarak değerlendirilerek planlanmalıdır. Daha gelişmiş imkanların olduğu bir yerde uygulanacak tedavinin, acil ve yetersiz şartlarda uygulanacak tedaviden daha yararlı olabileceği düşünülmelidir. Bu noktada karar vermede önemli olan ekibin klinik tecrübesidir.

1.2. Kronik şikayet-bulgu ile başvuran olgular:

Kraniyum-İçi YKL bulunan bir olgu uzun süredir mevcut olan, yeni gelişmemiş bir şikayet- bulgu ile polikliniğe gelebilir. Bu olgularda genellikle ani bir klinik kötüleşme olmadığından ailesi veya ileri yaşlardaki çocuklarda kendisi tarafından fark edilememiştir. Uzun süredir devam eden ve fark edilmeyen bir sağ üst ekstremitte monoparezisi, çocuk kalem tutmakta güçlük çekince belirgin hale gelebilir. Bu olguda tümöral, enfeksiyöz, vasküler, demiyelinizan, inflamatuvar veya konjenital patolojilerin tümü olası etiyolojiler açısından düşünülmelidir. Bu nedenle öncelikle kraniyal MRG yapılmalı ve sonuç doğrultusunda tedavi planlanmalıdır. Bu gruptaki olgular klinik olarak 1.1.2'de belirtilen gruba yakın olabilirler ve şikayetleri kronik olmakla beraber, tedavilerinin yarı acil kavramı çerçevesinde düşünülmeleri gerekebilir. Spektrumun diğer ucunda ise kortikal displazi, gangliogliom, araknoid kist gibi patolojiler de bulunabilir ve bu tip kronik olgularda detaylandırılmış bir tedavi planlaması önemlidir.

2. Başvuru yaşına göre:

Değişik yaş gruplarında farklı etiyojiler ve klinik bulgular bulunabileceğinden sistematik yaklaşım açısından önemli bir sınıflandırma şeklidir. Yaş gruplarının kullanılabilecek diagnostik tanı metodları açısından da farklılık gösterebileceği düşünülmelidir. Bu alt başlıktaki bilgiler, 1 ve 3 sayılı alt başlıklar ile beraber değerlendirildiğinde değer kazanacaktır.

2.1. Yenidoğan- süt çocuğu dönemi:

Nadir olarak kraniyum-İçİ YKL görülen bir gruptur. İntrauterin ultrason incelemelerinde tanı konulmuş olabilir. Hidrosefali bir YKL olarak değerlendirilmemekle beraber bu yaş grubunda önemli bir KİBAS nedenidir. Germinal matriks kanaması prematüre olgularda düşünülmelidir. De novo tümörler, özellikle koroid pleksus papillomu ve teratomlar akılda tutulmalıdır. Enfeksiyona özellikle menenjitte sekonder gelişen abse, subdural ampiyem gibi YKL'ler oluşabilir. Galen veni anevrizması da bu yaş grubuna ait vasküler patolojiler arasında sayılmalıdır. Fontanelin açık olduğu bu yaş grubundaki klinik bulgular da yukarıda belirtildiği gibi farklıdır. Transfontanel ultrason bu yaş grubuna özel diğer yaş gruplarında tetkik seçenekleri arasında olmayan, non-invazif ve kolay ulaşılp-uygulanabilen bir inceleme metodudur. Kesin bilgi vermemekle beraber, kraniyum-İçİ YKL boyutundan bağımlı olarak bir ön bilgi verebilir. Olgu temelli karar verilerek BT, MRG veya anjiyografi ile radyolojik incelemeler tamamlanır. Yaş grubunun özelliği gereği MRG için anestezi desteği gerektiğinden acil ve yarı acil tablolarda BT tercih edilmelidir (inceleme planlaması için 1.1.1'e bakınız).

2.2. Oyun-okul çocuğu dönemi:

Klinik şikayetlerin aile ve çocuklar tarafından daha kolay fark edildiği bir dönemdir. Bu yaş grubunda neoplastik lezyonların sıklığı ve çeşitliği artar. Parasellar bölgede lokalize bir kraniyofaringeom görme bozukluğu ve boy kısalığı ile bulgu verirken, posterior fossa tümörleri ataksi, kusma, çift görme kliniği ile gelebilir. Bu yaş grubunda konjenital vasküler malformasyonlardan olan kavernoöz hemangiom kanama ve nöbet ile ortaya çıkabilir. Sık rastlanılan bir patoloji de araknoid kistlerdir. Araknoid kistler travma sonrası çekilen BT'lerde tesadüfi olarak bulunabileceği gibi, subdural hygroma veya kanama ile de gelebilirler. Hidrosefali ve özellikle de YKL'lere sekonder gelişen obstrüktif hidrosefali acil veya yarı acil olarak klinik bulgu verebilir. Bir diğer hatırlanması gereken neden de hemofili, lösemi gibi hematolojik hastalıklar nedeniyle oluşan kanamalardır. Tahmin edilen etiyojije ve tablonun aciliyet derecesine göre diagnostik tanı metodu seçilir. Kanama şüphesi olan bir olguda BT ilk tercih edilebilecek diagnostik teknik olabilir, ancak tümör düşünülen bir olguda eğer imkanlar uygunsu MRG ilk seçilecek tanı metodudur.

2.3. Ergen dönemi:

Hastalık tablolarının çocuklar tarafından tanımlandığı bir yaş grubu olması nedeniyle erişkinine yakın klinik bulgular ile gelirler. Anamnez ve muayene bu yaş grubundaki

çocuklar da diğer yaş gruplarına oranla daha güvenilirdir. Örneğin baş ağrısı anamnezi detaylı bir şekilde alınabilir veya vizyon etkilenmesi şikayeti mevcutsa görme alanı incelemesi yapılabilir. Neoplastik lezyonlar geniş bir spektrumda görülmekle beraber, çocukluk çağına özgü olan medulloblastom gibi embriyonal kökenli tümörler veya nöbet ile başvuran gangliogliom gibi nöronal-gliyal kökenli tümörler akılda tutulmalıdır. Kanama ile gelen bir olguda bu yaş grubunda arteriyovenöz malformasyon (AVM) olma olasılığı yüksektir. Etiyolojiye yönelik radyolojik inceleme erişkindeki protokollere uygun olarak BT, MRG veya anjiyografi ile yapılabilir. Belirtilmesi gereken önemli bir nokta, yukarıdaki yaş grupları da dahil olmak üzere çocukluk çağında, maruz kalınan radyasyon dozunun az olması için mümkün olan en az sayıda BT incelemesi yapılmasına çalışılması gerçeğidir. Bu nokta ergen yaş grubu için de geçerlidir.

3. Etiyolojiye-patolojiye göre:

Birbiri içine geçen tablolar içeren yukarıda belirtilen diğer iki sınıflamaya oranla sınırları daha kolay çizilebilen ve didaktik açıdan da morfoloji temelli bir sınıflandırma olduğundan daha tanımlayıcı bir sınıflandırmadır. İlk önce belirtilmesi gereken nokta hekimlik pratiğinin uygulandığı coğrafyaya göre kafa-ıçi lezyonlarının insidans ve prevalansının değişeceğinin bilinmesi gerçeğidir. Etiyoloji açısından neoplastik lezyonlar ilk akla gelen patolojiler olmakla beraber, Sahra altındaki Afrika ülkeleri, Hindistan, Pakistan gibi ülkelerde enfeksiyon (ör. tüberküloz) mutlaka akılda tutulmalıdır. Güney Amerika'da nörosistiserkozis sık görülen bir enfeksiyon nedeniyle ülkemizde oldukça nadirdir, ancak özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da hidatik kist giderek azalmakla beraber düşünülmesi gereken bir patolojidir. Moyamoya hastalığı Uzak Doğu'da özellikle de Japonya'da diğer coğrafyalara göre daha sık görülür. Bu rehberin diğer bölümlerinde etiyojik nedenler daha detaylı olarak inceleneceğinden, bu sınıflandırmada yalnızca olası patolojilerin isimleri verilecektir.

3.1. Travmatik:

Subgalaeal hematoma, sefal hematoma, epidural hematoma, subdural hematoma, subaraknoid kanama, intraserebral hematoma, intraventriküler hemoraji, diffüz aksonal hasar, çökme fraktürleri.

3.2. Vasküler:

Vasküler lezyonların yapısal özellikleri nedeniyle hem kanama hem de kitle etkisi ile klinik bulgu verebilecekleri akılda tutulmalıdır. Her iki gruptaki lezyonlara bu bakış açısı ile yaklaşmak hemorajik olmayan şekilde sınıflandırdığımız bir lezyonun da kanayabileceğini bilmek gerekir.

3.2.1. Hemorajik vasküler:

Kavernöz hemangiom, arteriyovenöz malformasyon, arteriyovenöz fistül, anevrizma.

3.2.2. Hemorajik olmayan vasküler:

Galen veni anevrizması, Moyamoya hastalığı, dural sinüs malformasyonu, arteriyel diseksiyon, telenjektazi, venöz anomali, venöz sinüs trombozu.

3. 3. Neoplastik:

Santral sinir sistemi tümörleri çocukluk çağında lösemiden sonra en sık görülen ikinci kanser tipidir (tüm çocukluk çağı kanserlerinin % 17'si) ve aynı zamanda kansere bağlı ölümlerde de ikinci sıradadır (% 25). Sağlık kuruluşunun tipine ve yukarıda da belirtildiği şekilde coğrafyaya göre klinik pratikte en sık görülen YKL'dir. Merkezler arasında farklılıklar görülmekle beraber özellikle 4-10 yaş grubunda infratentoriyel tümörlerin görülme sıklığı daha fazladır. Kliniklerin ilgi alanı doğrultusunda literatürde tümörlerin yaş gruplarına göre dağılımları değişmekle beraber, histopatolojik tiplerine göre kabul edilen güncel oranlar iki farklı yaş grubuna göre aşağıda verilmiştir. Embriyonal tümörlerin 0-14 yaş grubunda ve hipofiz adenomlarının oranının 15-19 yaş grubunda yüksek olması dikkat çekmektedir.

3.3.1 Neoplastik YKL 0-14 yaş:

Pilositik astrositom (% 18), embriyonal tümörler (% 16), malign gliom (% 14), glioblastom (% 2), oligodendrogliom (% 2), diğer astrositomlar (% 8), nöronal ve mikst nöronal-gliyal tümörler (% 7), kraniyofaringeom (% 4), ependimom (% 6), sinir kılıfı tümörleri (% 5), germ hücreli tümörler (% 4), hipofiz tümörleri (% 4), meningiom (% 2), tüm diğer tümörler (% 9).

3.3.2. Neoplastik YKL 15-19 yaş:

Hipofizadenomları (% 24), pilositik astrositom (% 10), malign gliom (% 5), glioblastom (% 3), oligodendrogliom (% 3), diğer astrositomlar (% 8), nöronal ve mikst nöronal-gliyal tümörler (% 8), kraniyofaringeom (% 3), embriyonal tümörler (% 4) ependimom (% 4), germ hücreli tümörler (% 5), sinir kılıfı tümörleri (% 6), meningiom (% 4), tüm diğer tümörler (% 13).

3.3.3. Fakomatozlar:

Nörofibromatozis tip I ve II, tüberoskleroz kompleksi, VonHippel-Lindau Hastalığı, Sturge-Weber Hastalığı, ataksi telenjektazi, bazal hücreli nevüs sendromu.

3.4. Enfeksiyon:

Farklı coğrafyalarda değişik enfeksiyon etiyolojilerinin bulunması nedeniyle önemlidir. Göçlerin artması ve turizmin yaygınlaşması nedeniyle santral sinir sistemi enfeksiyonları da beklenmedik tablolarla karşımıza çıkabilir. Bu nedenle bilgilerin güncel kalması önemlidir.

3.4.1. Morfolojiye göre enfeksiyonlar:

Ensefalit, serebrit, menenjit, beyin absesi, epidural abse, subdural ampiyem, ependimit, osteomyelit.

3.4.2. Etkene göre enfeksiyonlar:

Konjenital (toksoplazmozis, sitomegalovirus vd), bakteriyel, viral, riketsiyal, spiroketal, fungal (aspergilloz, kriptokokus vd.) tüberküloz, parazitik (kist hidatik, nörosistiserkoz, serebral malarya vd.)

3.5. Diğer:

Bu gruptaki hastalıkların bir kısmı YKL olarak bulgu vermemekle beraber, ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken patolojilerdir. Çocukluk çağında görülen her YKL olgusunun veya nöroradyolojik bulgunun tümör olmayacağı bilinmelidir.

Araknoid kist, hidrosefali, vaskülit, inflammatuvar, demiyelinizan, metabolik, toksik hastalıklar

Sonuç:

Büyümenin ve gelişmenin olduğu çocukluk çağının kraniyum-İçi YKL'leri değişik yaş gruplarında, farklı klinik tablolarla ve çeşitli etiyojilerle ortaya çıkarlar. Bu nedenle olgunun, başvuru anındaki klinik tablosuna, yaşına ve olası etiyojisine uygun anamnez-muayene, gerçekçi radyolojik inceleme ve zamanlaması-planlaması doğru yapılmış bir tedavi uygulanması, klinik açıdan istenilen sonuçların alınması için izlenmesi gereken yoldur.

Kaynaklar

- Bonfield CM, Sharma J, Dobson S. Pediatric intracranial abscesses. J Infect, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.04.012>
- Lanphear J, Sarnaik S. Presenting symptoms of pediatric brain tumors diagnosed in the emergency department. Pediatr Emerg Care 30:77-80, 2014.
- Nallasamy K, Singhi S, Singhi P. Approach to headache in emergency department. Indian J Pediatr 79:376-380, 2012.
- Raybaud C, Barkovich AJ. Intracranial, orbital and neck masses of childhood. In Barkovich AJ, Raybaud C ed. Pediatric Neuroimaging Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins. 637-807, 2012.
- Wells EM, Packer RJ. Pediatric brain tumors. Continuum (Minneapolis) 21:373-396,2015.

ÇOCUKTA PSÖDOTÜMÖR SEREBRİ

Baki Göksan

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH), psödotümör serebri (PTS) veya benign intrakraniyal hipertansiyon olarak isimlendirilen ve yer kaplayıcı bir lezyon, hidrosefali, vasküler bir patoloji olmaksızın artmış kafa içi basıncına bağlı olarak ortaya çıkan klinik şikayetler, nörolojik muayene bulguları, beyin omurilik sıvısı (BOS) özellikleri ve nörolojik görüntüleme bulguları ile birlikte değerlendirilmesi gereken bir klinik tablodur. Obezitesi olan doğurma çağındaki kadınlarda sık görülen ve insidansı bu şekilde riskli gruplarda 19/100.000 olan genel toplumda ise insidansı 1/100.000 olarak bulunan İİH, çocuklarda ve ergenlerde daha seyrek görülmekte olup insidansı 0,5/100.000 olduğu belirtilmektedir. Çocukluk döneminde 10 yaş sonrasında görülmeye sıklığı artmakta özellikle puberte döneminde daha sık görülmeye birlikte yetişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklarda seyrek görülmesi ve bilgi birikiminde yetersizlikler nedeniyle tanı ve tedavi açısından güçlük yaşanmakta olup kabul edilmiş ortak bir kılavuzun belirlenmesi bu açıdan önem kazanmaktadır.

Patofizyoloji: Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olan klinik tablodan sorumlu olduğu ileri sürülen mekanizmalar içinde, BOS üretiminde artış, BOS emiliminde yetersizlik, transvers ve sigmoid sinüslerde darlık, venöz basınç artışı, BOS iletiminde yavaşlama, beyinde ödem gelişimi, beyin kan hacminde artış, inflamatuvar olaylar, hormonal nedenler ve batın içi basıncı arttırarak venöz dönüşü zorlaştırarak ayrıca yağ dokusunun hormonal etkileri sonucu kafa içi basınç artışına neden olan obezitenin varlığı yer almaktadır.

Klinik özellikler: İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ile ilişkili başağrısı uluslararası başağrısı sınıflaması III-beta versiyonunda 7.1.1 kod numarası ile yer almakta olup tanı kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

A. Mevcut başağrısının C maddesindeki özelliklere uyum göstermesi

B. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon tanısı için sedasyon, epidural veya intraventriküler monitorizasyonun uygulanmadığı yan yatış pozisyonunda yapılan lomber ponksiyonda BOS basıncının 250 mmH₂O basıncının üzerinde bulunması

C. Aşağıdaki özelliklerden en az ikisi ile uyumlu başağrısının varlığı

1. Başağrısının ortaya çıkışının İİH tanısının konması ile zamansal olarak uyum göstermesi

2. Başağrısının artmış kafa içi basıncının düşürülmesi ile düzelmesi

3. Başağrısında kötüleşmenin kafa içi basınç artışı ile zamansal olarak uyum göstermesi

D. Başağrısının sınıflama içinde yer alan başka bir başağrısı kriterleri ile uyumlu olmaması

Başlangıçta oyun oynama, öksürme ve eforla ortaya çıkan veya artan başağrısı daha sonraları yatar pozisyonda belirginleşmekte ve bu nedenle çocukların diz-dirsek pozisyonunda kendilerini daha rahat hissetmekte olduklarına dikkat çekilmektedir. Ayrıca sabahları başağrısı ile uyanma ve başağrısına bulantı ve kusmanın eşlik etmesi söz konusu olmaktadır. Zaman içinde başağrısı, bulantı ve kusmalar gün içinde daha da belirgin özellikte devam eder. Bu özellikler artmış kafa içi basıncı ile uyumlu başağrısı özellikleri olarak bilinmektedir. Başlangıçta geçici kısa süreli ataklar şeklinde ortaya çıkan görmede azalma epizotları, takiben görmede kalıcı azalma veya kaybin gelişmesi, çift görmenin ortaya çıkması önemli klinik özelliklerdir. Ayrıca pulsatil tinnitus, denge kusurları, fotofobi, anoreksi gibi özellikler de tabloya eşlik edebilir. Bu çocuklar artmış kafa içi basıncının varlığına rağmen beyin tümörlü çocuklarla karşılaştırıldığında günlük aktivitelerini sürdürmede fonksiyonel olarak belirgin bir yetersizlik göstermezler.

Olguların az bir kısmının (% 12) asemptomatik olabileceği ancak başka nedenlerle veya periyodik muayeneler sırasında papilla ödemi saptanarak tanı aldığı belirtilmektedir.

Nörolojik muayene: Bir veya iki taraflı papilla stazı, bir veya iki taraflı VI. sinir felci dışında nörolojik muayene bulgusunun olmaması esas olmakla birlikte III. IV. VII. IX. XII. kraniyal sinir etkilenmesinin ve ense sertliğinin görülebileceği belirtilmektedir. Görme keskinliğinde azalma, görme alanı defektleri, renkleri ayırmada zorluk gibi görme ile ilgili özellikler muayenede saptanan önemli bulgulardır.

Beyin omurilik sıvısı bulguları: Uluslararası başağrısı sınıflamasını son şeklinde yan yatar pozisyonda yapılan lomber ponksiyonda BOS açılış basıncının tanı açısından 250mm BOS basıncından yüksek bulunması gerekmektedir. Ancak özellikle çocuklarda yaş ile ve puberte öncesi-sonrası dönemlerde basıncın etkilenmesinin dikkate alınması gerekmektedir. Bu özellik dikkate alınarak BOS açılış basınç değerinde 8 yaş öncesi ve papilla ödemi varsa 180 mm, 8 yaş sonrasında ve 8 yaş öncesinde olup papilla ödemi saptanmayan olgularda 250 mmH₂O basıncı değerlerinin üst sınır olarak kabul edildiği görülmektedir. Bazı çocuklarda BOS açılış basıncı 280 mm'ye kadar BOS basınç değeri normal olarak bulunabilmektedir. Bu nedenle 280 mmH₂O basınç değerini geçen değerlerin dikkate alınması da söz konusu olmaktadır. Saptanan BOS basınç yüksekliği dışında BOS laboratuvar incelemesinin normal olması gerekmektedir.

Nörolojik görüntüleme bulguları: Kranial manyetik rezonans (MR) tetkikinde kafa içi basınç artışı ile uyumlu bulgular dışında bir patolojinin saptanmaması gerekmektedir. Bu bulgular içinde göz küresi arkasında optik sinir giriş bölgesinde düzleşme, optik sinir giriş yerinin göz küresinin içine doğru bombeleşmesi, optik sinir kılıfında belirginleşme, optik sinirde büklümlü bir görünümün olması, ventriküllerin basık (boyutları küçülmüş) olarak görülmesi ve hipofiz boyutlarında küçülmenin olması sayılabilir. Ayrıca genişlemiş foramen ovale, olfaktor oluk anomalisi, Meckel oyuğunda genişleme gibi bulgular da kafa içi basınç artışında görülebilmektedir. Aynı şekilde ayırıcı tanı açısından önemli bir görüntüleme ise kranial MR venografi tetkikidir. Bu tetkikte de kafa içi basınç artışı ile uyumlu olarak transvers sinüste bir veya iki taraflı kompresyona bağlı lümen daralma olabilir.

Değerlendirmede dikkat edilmesi gereken özellikler: İİH olgularında % 50'nin üzerinde çeşitli etiyolojik nedenler saptanmaktadır. Bu özellik dikkate alınarak bir etiyolojik neden saptanamayan olgulara idiyopatik veya primer intrakranial hipertansiyon, bir etiyolojik neden saptanan olgulara ise sekonder intrakranial hipertansiyon isimlendirmesi önerilmektedir. Etiyolojik nedenler içinde, endokrin bozukluklar, viral enfeksiyonlar, menstrüasyonun başlaması, uzun süreli steroid tedavisinin sonlandırılması, hipoparatiroidi, kronik böbrek yetmezliği, tiroid fonksiyon bozukluğu tedavisi, galaktozemi, panhipopituatarizm, karbondioksit retansiyonu, lupus, akut lenfositik lösemi, büyüme hormonu tedavisi, tetrasiklin, vitamin A aşırı kullanımı veya noksanlığı, vitamin D noksanlığı, demir noksanlığı, lityum kullanımı, nitrofurantoin, immünizasyon tedavisi, galaktozemi, galaktokinaz yetersizliği, baş boyun travması bulunmaktadır. Ayrıca risk faktörü olarak özellikle puberte dönemi ve sonrası için kadın cinsiyeti, yakın zamanda hızlı kilo artışı, obezite, polikistik over varlığı, demir eksikliğinin varlığı halinde İİH riskinin yüksek olduğu belirtilmektedir.

Muayene bulgusu olarak üzerinde durulan papilla ödeminin basınç artışının henüz etkili seviyeye ulaşmadığı durumlarda papilla ödemi olmaksızın klinik tablonun gelişmekte olabileceği vurgulanmaktadır. Bu konuda bir uyarıda yalancı papilla ödemi görünümünün olabileceği özellikle BOS açılış basıncının sınırdaki olduğu olgularda tanı açısından oftalmolojik değerlendirmenin daha da önemli olduğu vurgulanmaktadır. Yalancı papilla ödeminde muayene bulgusu olarak veya ultrasonografi kullanılarak ortaya konan optik diskte yuvarlak mukoprotein birikimlerinin varlığı, retinada vasküler anomalilerin bulunması, peripapiller vasküler gölgelenmenin olmaması, optik diskte fizyolojik çukurluğun olmaması gibi özellikler yalancı papilla ödeminin tanımada önemli oftalmolojik bulgular olarak belirtilmektedir.

Tanı açısından önemli olan BOS açılış basıncının çocuklarda değerlendirmenin zorluğuna dikkat çekilmektedir. Çocuklarda yaş faktörü dışında, lomber ponksiyon sırasındaki postür, bedensel zorlanma, ağlama, sedasyon ve anestezi uygulamaları BOS açılış basıncına etki ederek değerlendirmede zorluk yaratabilmektedir.

Tedavi: Asetazolamid, tedavide ilk seçilecek ilaçtır. 10-100 mg/kg/gün gibi geniş bir doz aralığında kullanılabilir. Tedavi sürecince belli aralarla elektrolit ve böbrek taşı açısından kontrollerinin yapılması gerekir. Klinik olarak alınan cevaba göre tedavi süresi belirlenir. Yeterli cevabın alınmadığı durumlarda genellikle ek olarak prednisolon 1-2 mg/kg/gün, furosemid çocuklarda 1-2 mg/kg/gün olarak , yetişkinlerde 20-40 mg/gün olarak ve topiramamat bu amaçla kullanılabilen ilaçlardır.

İlaç tedavisinden yeterli cevap alınmadığı durumlarda çocuklarda zorluğunu ve etkisinin geçici olduğunu dikkate alarak tekrarlanarak yapılan lomber ponksiyon, şant, optik sinir fenestasyonu, venöz sinüs stent uygulaması invazif yöntemler olarak yer almaktadır. Uygulanan tedavilere destek amaçlı olarak, tuz kısıtlaması, kilo ile mücadele, eğer varsa veya kontrolü yapılarak sistemik hastalıkların, aneminin, tiroid bozukluklarının tedavisi önerilmektedir.

Tedaviye dirençli olgularda etiyojinin özellikle yer kaplayan lezyon, gelişmekte olan hidrosefali, venöz sinüs trombozu açısından yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

- Görkem SB, Doğanay S, Canpolat M, Koc G, Dogan MS, Per H, Coşkun A. MR imaging findings in children with pseudotumor cerebri and comparison with healthy controls. Childs Nerv Syst. 2015 Mar;31(3):373-80.
- Liu B, Murphy RK, Mercer D, Tychsen L, Smyth MD. Pseudopapilledema and association with idiopathic intracranial hypertension. Childs Nerv Syst. 2014 Jul;30(7):1197-200.
- Masri A, Jaafar A, Noman R, Gharaibeh A, Ababneh OH. Intracranial Hypertension in Children: Etiologies, Clinical Features, and Outcome. J Child Neurol. 2015 Mar:1-7.
- Ozge A, Bolay H. Intracranial hypotension and hypertension in children and adolescent. Curr Pain Headache Rep. 2014 Jul;18(7).
- Paley GL, Sheldon CA, Burrows EK, Chilutti MR, Liu GT, McCormack SE. Overweight and obesity in pediatric secondary pseudotumor cerebri syndrom. Am J Ophthalmol. 2015 Feb, 159(2):344-52.
- Shawn C, Aylward MD. Pediatric idiopathic intracranial hypertension: A need for clarification. Pediatric Neurology 2013;49: 303-304.
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). Cephalalgia. 2013;33:629–808.
- Tibussek D, Distelmaier F, Von Fries R, Mayatepek E. Pseudotumor cerebri in childhood and adolescence-Result of a German-wide ESPED-survey. Klin Padiatr 2013; 225: 81–85.

ÇOCUKTA VASKÜLER HASTALIKLAR

Ahmet Tüfekçi

Serebral ve spinal bölgenin vasküler hastalıkları kavramı temel olarak benzerdir. Arter ya da venlerin oklüzyon veya rüptürü ya da patolojik bir süreçle doğrudan tutulması sonucu klinik nörolojik bulgular ortaya çıkar. Çocuklarda sinir sisteminin organizasyon ve kimyasal bileşim açısından hızlı bir değişim göstermesi ve biyolojik farklılıkları, erişkinlerden farklı klinik bulgular oluşmasına yol açar.

Vasküler hastalığa bağlı olarak ani gelişen fokal nörolojik sendrom inme olarak tanımlanmaktadır. İnme çocukluk çağının mortalite ve morbidite sebeplerinin ilk sıralarında yer almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar çocuklarda inmeyi anlamada önemli gelişmeler sağlamıştır ve bu çalışmalar çocukluk çağı inme insidansının arttığını göstermektedir. Bunun ilk sebebi manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri gibi hassas tanı testlerinin kullanımının yaygınlaşması ikincisi ise inmeye yol açan prematürite, konjenital kalp hastalıkları, orak hücreli anemi ve çocukluk çağı kanserleri gibi hastalıkların etkin tedavileri sonucu sağ kalımın artmasıdır. Çocuklarda inmenin yıllık insidansı yüzde 2,3-13 arasında değişmektedir. Yenidoğanlarda insidansı 1/2300-1/5000 arasında değişmektedir.

Çocuklarda inme, iskemik ve hemorajik inme olarak iki ana grupta incelenir. İskemik inme (İİ), arteriyel iskemik inme (Aİİ) ve sinovenöz tromboz (SVT) olarak iki başlıkta incelenir. Çocuklarda inme; perinatal dönem ve çocukluk dönemi olmak üzere iki ana dönemde incelenebilir. Çocuklarda yaş ve inme tipine göre etiyojoloji, tedavi ve sonuçlar değişmektedir. Perinatal İİ'nin etiyojolojisinde maternal, fetal ve plasental faktörler rol alır. Maternal faktörler arasında trombofili, enfeksiyon, preeklamsi, intrauterin gelişme geriliği, sigara içme, infertilite, uzamış membran rüptürü, maternal ateş ve koryoamniyonit yer alır. Fetal faktörler arasında ise resüsitasyon ihtiyacı, beşinci dakikada APGAR skorunun 7'nin altında olması, hipoglisemi, enfeksiyon, perinatal asfiksi, konjenital kalp hastalığı, trombofili ve arteriyopati yer almaktadır. Perinatal hemorajik inme (Hİ) preterm yenidoğanlarda matriks kanaması, yenidoğanın hemorajik hastalığı ve travmatik ekstraaksiyel intrakraniyal hemorajiyi içerir. Çocukluk dönemine ait İİ ve Hİ risk faktörleri Tablo 1'de belirtilmektedir.

Term bir yenidoğanda İİ ve Hİ'nin en sık belirtisi nöbettir. Olguların % 50'sinden fazlasında nöbet ana belirtidir. Apne, huzursuzluk, titreme, uykuya meyil, fontanel

Tablo 1. Çocukluk döneminde iskemik ve hemorajik inme risk faktörleri

| İskemik inme risk faktörleri | Hemorajik inme risk faktörleri |
|--|--|
| <p>1. Kardiyak</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital kalp hastalıkları (paradoksal emboli) • Konjenital ya da kazanılmış kalp kapak hastalıkları (akut romatizmal ateş) • Endokarditler (bakteriyel, sistemik lupus eritematozis) • Kardiyomyopati • Kardiyak aritmiler <p>2. Arteriyopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • İnflamatuvar-parainfeksiyöz Çocukluğun santral sinir sisteminin primer anjiitisi Geçici serebral arteriyopati Fokal serebral arteriyopati Post-varisella anjiyopati • Enfeksiyöz Bakteriyel menenjit İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) • Diseksiyon İnternal karotid arter Vertebral arter İntrakraniyal arterler • Moyamoya hastalığı • İdiyopatik • Nörofibromatozis tip 1, Down sendromu ve diğer sendromlar • Sekonder santral sinir sistemi vaskülitleri SLE, PAN • Takayasu arteriti • Konnektif doku hastalıkları Marfan ve Ehlers-Danlos sendromu • Konjenital PHACES sendromu | <p>1. Vasküler</p> <p>Konjenital</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arteriyovenöz malformasyon • Kavernöz malformasyon • Venöz anjiom • Anevrizmalar • Herediter hemorajik telenjektazi, Rendu-Osler-Weber sendromu • Fibromüsküler displazi • PHACES sendromu <p>Kazanılmış</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arteriyopatiler Moyamoya hastalığı ve sendromu İntrakraniyal arteriyel diseksiyon Vaskülitler : primer, sekonder Post radyasyon vaskülopati • Travma (kaza yada kötü muamele) • Beyin tümörleri • İskemik inmenin hemorajik transformasyonu • Dural arteriyovenöz fistül • Enfeksiyon <p>Bakteriyel menenjit, serebrit, abse, bakteriyel endokardit, HIV vaskülopati, herpes ensefaliti</p> <p>2. İntravasküler-sistemik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koagülopati <p>Karaciğer yetmezliği</p> <p>Hematolojik maliniteler</p> <p>Kemik iliği transplantasyonu</p> <p>Hemofili A ve B</p> <p>Vitamin K ve faktör eksiklikleri</p> <p>Dissemine intravasküler koagülasyon</p> <p>Hemodiyaliz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombositopeni <p>İmmün trombositopenik purpura</p> <p>Trombotik trombositopenik purpura</p> |

Tablo 1'in devamı.

| İskemik inme risk faktörleri | Hemorajik inme risk faktörleri |
|--|---|
| <p>Progeria Alagille's sendromu Dwarfizm, Fibromusküler displazi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postradyasyon vaskülopati <p>3. Protrombotik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faktör V Leiden gen mutasyonları • Protrombin gen mutasyonları • Metilentetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonları • Artmış lipoprotein (a) • Protein C ve S eksikliği • Antitrombin III eksikliği • Lupus antikoagülanı • Antikardiyolipin antikorlar • Hiperhomosisteinemi <p>4. Hematolojik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Orak hücreli anemi • Demir eksikliği anemisi • Lenfoma • Lösemi <p>5. Toksik-ilaçlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kemoterapi (L-asparajinaz) • Kraniyal radyoterapi • Oral kontraseptif kullanımı • Kokain ve amfetamin kullanımı <p>6. Diğer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migren ve CADASIL <p>Fabry hastalığı homosistinüri, mitokondriyal hastalıklar</p> | <p>Hemolitik üremik sendrom</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon • İlaçlar: antiplatelet ilaçlar, antikoagülanlar, kokain, trombolitikler, amfetamin, sempatomimetikler • İyatrojenik: beyin cerrahi operasyonları, serebral anjiyografi, anjiyoplasti |

kabarıklığı diğer belirtiler arasındadır. Santral sinir sisteminin gelişimini tamamlamaması nedeniyle ilk altı ayda hemiparezi belirgin olmayabilir. Altı ayını aşan bebeklerde nöbetlere ek olarak hemiparezi, ataksi ve afazi gibi fokal nörolojik bulgular saptanabilir. Başağrısı, bulantı ve kusma bulguları acil tıbbi yardıma yönlendirse de olguların çoğu acil servislere altı saatin üzerinde ulaşmaktadır. Henüz yürümeyen ve konuşmayan

bir bebekte fokal motor güçsüzlük ve afazi farkedilemeyebilir ya da motor güçsüzlük davranış problemi olarak algılanabilir. Daha büyük çocuklarda bu bulguları saptamak daha kolaydır. Bazı çocuklarda ise sadece gelişme geriliği olabilir. Anterior dolaşımın etkilenmesi sonucu fokal nörolojik bulgular ve mental durum değişiklikleri gözlenirken, posterior dolaşımın etkilenmesi ile ataksi, diplopi, vertigo ve kusma gibi klinik bulgular oluşmaktadır. İnme olgularının çoğunda anterior dolaşım etkilenmesi ile ilişkili klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Nöbet ve başağrısı bulguları SVT ve Hİ olgularının çoğuna eşlik etmektedir. Migren, Todd paralizisi, ensefalit, tümör ve demiyelinizan hastalıklar gibi inmeyi taklit eden hastalıklarla ayırıcı tanının yapılması önemlidir.

Anamnezde çocuğun gelişim basamakları, doğum ve perinatal dönem ayrıntılı sorgulanmalı ve bir yaşından önceki çocuklarda baskın olmayan hemisferde gelişebilecek bir infarktın bulgusu olabileceği için el tercihi mutlaka sorgulanmalıdır. Kanama ve kanamanın cilt belirtileri (ekimoz, peteşi, purpura gibi), konjenital kalp hastalıkları, böbrek yetmezliği ve orak hücreli anemi gibi inme ile ilişkili olabilecek durumlar sorgulanmalıdır. Ailede genç yaşta inme ya da kalp krizi, periferik arter hastalığı ya da derin ven trombozu ve anormal kanama öyküsü de sorgulanmalıdır. Düşük doğum öyküsü de antifosfolipid antikor sendromu açısından sorgulanmalıdır. Genetik bozuklukları düşündürecek dismorfik bulgular nedeniyle fizik muayene yüz muayenesini kapsamalıdır. İnme sonucu gelişebilecek hidrosefali ve gelişme geriliği sonucu gelişebilecek mikrosefaliyi değerlendirmek için baş çevresi ölçümü yapılmalıdır. Deri muayenesi siyanoz (kalp yetmezliği ve anoksi), solukluk (anemi), peteşi, ekimoz, purpura (kanama diyatezi, trombosit fonksiyon bozukluğu), livedo retikülaris (Sneddon sendromu, sistemik lupus eritematozis), café au lait lekeleri (nörofibromatozis tip 1), hipopigmente maküller (tuberoz skleroz) ve aşırı cilt laksitesi (Ehlers-Danlos sendromu gibi kollajen doku hastalıkları) açısından değerlendirilmelidir. Baş ve boyunda üfürüm, kalpte üfürüm ve aritmi, ve yine renal üfürüm açısından oskültasyon gereklidir. Periferik nabızlar karşılaştırılmalıdır. Fokal nörolojik bulgular araştırılmalı ancak çocukta korku ve kooperasyon güçlüğü nedeni ile muayenenin zor olacağı unutulmamalıdır.

Ultrasonografi (USG) bebekte intraventriküler kanama ve periventriküler lökomalaziye değerlendirmede yararlı iken Aİİ'de duyarlılığı düşüktür. Doppler USG ile yenidoğanda SVT ve çocuklarda karotis akımı değerlendirilebilir. Beyin BT, Aİİ'yi 24-48 saat içinde saptayamayabilirse de Hİ'yi kesin olarak saptaması ve venöz tromboz ile bazı vasküler patolojileri düşündürecek bulguları gösterebilmesi nedeniyle inmede ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi olmalıdır. MRG özellikle Aİİ'nin akut lezyonları ve posterior fossa lezyonlarını saptamada BT'den daha duyarlıdır. Ancak çekim süresinin uzunluğu ve MRG sırasında çocuklarda sedasyon ihtiyacı gereksinimi acil durumlarda sınırlılıklar oluşturabilir. Difüzyon ağırlıklı MRG akut lezyonu dakikalar içinde saptayabilir. Gradient EKO incelemesi ile küçük miktardaki kanamalar ve hemorajik transformasyon riski saptanabilir. Ayrıca inmeyi taklit eden durumları dışlamada MRG daha değerlidir. Servikal ve beyin vasküler yapıları ile ilişkili inmeyi değerlendirmede manyetik rezonans anjiyografi (MRA) hassas ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Konvansiyonel anjiyografi ise

vasküler yapıları değerlendirmede en hassas yöntemdir. SVT'de BT'nin yeri sınırlı olup kontrastlı manyetik rezonans venografi (MRV) hassas bir yöntemdir. Pozitron emisyon tomografi (PET), tümör ve arterite ikincil gelişen inmelerin ayırıcı tanısında kullanılabilir.

Çocuklarda Aİİ'nin akut tedavisi ile ilgili yeterli veri yoktur ve erişkinlerdeki Aİİ tedavisinden yola çıkılmaktadır. Her olguda kan oksijen ve glukoza, kan basıncı ve serebral perfüzyonun optimizasyonu ile ateş ve nöbet kontrolünü sağlayarak nöronal metabolik ihtiyacı azaltıp penumbra alanını koruyan nöroprotektif tedaviler amaçlanmalıdır. Hipertansiyon tedavisi perfüzyon basıncını düşürmesi nedeni ile pek önerilmemekle birlikte aşırı hipertansiyon infarktın hemorajik transformasyonuna yol açması nedeni ile tedavi edilmelidir. Akut dönemde iskemik olayın tekrarını önlemek amacıyla antitrombotik ajanlar kullanılmaktadır. Asetil salisilik asitin (ASA) önerilen dozu 2-5 mg/kg/gündür. Çocuklarda İİ tedavisinde düşük dozda kullanılan ASA ile ilişkili Reye sendromu bildirilmemiştir. ASA kullanılmayan olgularda klopidogrel güvenilir bir alternatiftir ve 0,5-1 mg/kg dozunda kullanılır. Kardiyak kökenli emboliler ve arteriyel diseksiyonlarda ise antikoagülan ajanlar kullanılmalıdır. Çocuklarda Aİİ'de trombolitik tedavi ile ilgili etkinlik ve güvenilirlik çalışması yoktur. Doku plazminojen aktivatörünün (tPA) 3-6 saat içinde uygulandığı vaka bildirimlerinde ergenlerde erişkinlere benzer sonuçlar gözlenmiş ancak ölümler 10 yaş altı uygulamalarda görülmüştür. İnmenin spontan düzelmeye ihtimalinin erişkinden yüksek ve inme mekanizmalarının farklı olması nedeniyle çocuklarda tPA tedavisi yarardan çok zarara yol açabilir. Çocuklarda trombolitik tedavi ile ilgili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. İnme bazı hastalıklara ikincil olarak gelişmişse bu hastalıklara yönelik tedaviler uygulanmalıdır. Orak hücreli anemide intravenöz hidrasyon ve oksijen desteği sağlanmalıdır. Bu olgularda hemoglobin düzeyi 10 g/dl'nin altında ise kan transfüzyonu ve orak hücre oranı % 30'un altına düşene kadar değişim transfüzyon uygulanmalıdır. Orak hücreli anemide inme tekrarını önlemede hidroksiüre etkin bir tedavi alternatifidir. Bazı vasküler patolojilere ikincil gelişen ve tekrar riski yüksek olan nadir inme olgularında koil ve stent gibi girişimsel nöroradyolojik işlemler ve anevrizma ve AVM'lere yönelik cerrahi işlemler uygulanabilir.

Orta serebral arterin total infarktları ve dallarının hemorajik transformasyonlarında serebral ödeme ikincil transtentoriyel herniyasyon gelişme riski yüksektir. Aynı zamanda geniş serebellar infarktılarda da serebellar herniyasyon riski vardır. Artmış intrakraniyal basıncı azaltmak için sedasyon, mannitol ve hipertonic sıvı tedavileri ve gerektiğinde dekompresif cerrahi uygulanmalıdır.

SVT olgularında da yukarıda belirtilen nöroprotektif yaklaşımlar uygulanmalıdır. Antikoagülan tedavi mortalite ve morbiditeyi azaltmada etkindir ve hemoraji riski düşüktür. Antikoagülan tedavi alternatifleri arasında nonfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve warfarin yer alır. Nonfraksiyone heparin infantlarda 28 U/kg/saat, 12 aydan büyük çocuklarda 20 U/kg/saat ve ergenlerde 18 U/kg/saat dozunda uygulanır. En yaygın kullanılan DMAH olan enoksaparin 1 mg/kg/12 saat

dozunda kullanılmalıdır. Warfarin tedavisinde hedef INR düzeyi 2-3 arasında olmalıdır. Antikoagülan tedavi süresi 3-6 aydır. Antikoagülan tedaviye rağmen bilinci kötüleşen olgularda endovasküler trombolitik tedavi bir alternatif olsa da çocuklarda deneyim sınırlıdır. Kafa içi basınç artışı ve iskemik optik nöropati gelişimi açısından SVT olguları yakından izlenmelidir. Gereğinde karbonik anhidraz inhibitörleri, seri lomber ponksiyon ve dirençli olgularda lumboperitoneal şant veya optik sinir fenestrasyonu tedavileri uygulanmalıdır. Septik SVT olgularında ise patojene özgün antibiyoterapi başlanmalıdır.

Hİ gelişen çocuklarda bilinç seviyesi yakından takip edilmeli ve gereğinde cerrahi müdahale yapılmalıdır. Olguların % 60-80'inde cerrahi müdahale gereksinimi oluşmaktadır. Yukarıda belirtilen nöroprotektif yaklaşımlar Hİ olgularında da uygulanmalıdır. Hastalıkla ilişkili kanama sözkonusu ise buna yönelik tedaviler yapılmalıdır (Hemofili olgularında acil faktör replasmanı gibi). Erişkinlerdeki rolü halen tartışmalı olan rekombinant faktör VIIa tedavisinin Hİ mekanizmaları ve koagülasyon sistemleri farklı olan çocuklarda uygulanabilirliği daha da zordur. Açıklanamayan Hİ'si olan bir yaşının altındaki olgular çocuk istismarı açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

Mortalite oranları Aİİ olgularında % 5-13, SVT olgularında % 4-25 iken Hİ olgularında % 6-54 düzeyindedir. Hİ olgularında mortalite oranları İİ olgularından daha yüksek fakat morbidite oranları daha düşüktür. İİ olgularının % 50'sinden fazlasında orta ya da şiddetli düzeyde nörolojik defisit ve epilepsi görülmektedir. Olguların yaklaşık % 15-20'sinde epilepsi gelişir. Çok küçük yaşlarda geçirilen inme olgularda kötü kognitif sonuçlara yol açmaktadır. Çocuklarda gelişmiş plastisite kabiliyeti nedeniyle rehabilitasyona erken dönemde başlanması ve yoğun şekilde uygulanması çok önemlidir. Aİİ tekrarlama riski % 7-35 arasında değişirken arteriyopati gibi major risk taşıyan olgularda bu risk % 66'a kadar ulaşmaktadır. Hİ tekrarlama riski ise % 10-21 arasında değişmektedir.

Spinal kordun vasküler hastalıklarına bağlı gelişen inme serebral inmelere göre çok nadir bir klinikdir. Çocuk inme olgularının yaklaşık % 1'i spinal kaynaklıdır. Gençlerde spinal kordun yoğun kollateral dolaşımı nedeniyle infarkta yatkınlığı erişkinden daha azdır. Spinal inme iskemik ya da hemorajik olabilir ve etiolojisi bazı istisnalar dışında serebral inme ile benzerdir. Spinal kordun beslenmesini anterior ve posterior spinal arterler sağlar. Posterior spinal arterin yoğun kolleteral dolaşımı nedeniyle klinik oklüzyon bulguları nadirdir. Anterior spinal arter oklüzyonlarında klinik bulgular olarak lezyon seviyesinin altında sıklıkla bilateral olan motor kayıp (paraparezi yada quadriparezi), ağrı, ısı, duyu kaybı, barsak ve mesane fonksiyon bozukluğu gelişmektedir. Üst servikal lezyonlarda ventilatör ihtiyacı gerekebilir. Anterior spinal arter sendromu aort koarktasyonu olgularında görülebilmektedir. Arteriovenöz malformasyonlar spinal kordda nadirdir ve ilk iki dekada olguların % 20'sinde görülmektedir.

Çocuklarda spinal kordun görece küçük hacmi ve kesitsel alanı nedeni ile görüntüleme yöntemleri ile infarktın saptanması zor olabilir. Tanıda MRG önemli yer almaktadır. Tranvers alanın küçüklüğü, beyin omurilik sıvısından kaynaklanan artefaktlar

ve MRG'nin uygunsuz rezolüsyonu spinal kord iskemisinin radyolojik tanısında zorluklara yol açmaktadır. Konvansiyonel anjiyografi ve MRA vasküler oklüzyon ve arteriyovenöz malformasyonları değerlendirmek için bazı olgularda gerekebilir. Spinal kord İİ'lerinde antiagregan ve antikoagulan tedaviler serebral İİ'ye benzer şekilde kullanılmaktadır. Vasküler kökenli inmelerde girişimsel nöroradyolojik ve cerrahi girişimler uygulanabilir. Spinal kord inmelerinde mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olması nedeniyle medikal destek ve rehabilitasyon tedavileri uzun dönem sonuçlar için oldukça önemlidir.

Kaynaklar

- Amlie-Lefond C, Sébire G, Fullerton HJ. Recent developments in childhood arterial ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2008 May;7(5):425-35.
- Kirkham F. Investigation and management of childhood stroke. *Paediatr Child Health (Oxford).* 2010 Sep;20(9):428-38.
- Kirton A, Deveber G. Cerebrovascular disease in children. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF. *Swaiman's Pediatric Neurology.* Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012:1395-1436.
- Meredith R, Biller GJ. Stroke in children. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Bradley's Neurology in Clinical Practice: USA.* Elsevier/Heineman; 2004:1299-1311.
- Nance JR, Golomb MR. Ischemic spinal cord infarction in children without vertebral fracture. *Pediatr Neurol.* 2007 Apr;36(4):209-16.

ÇOCUKTA OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

Derya Karadeniz

Çocuklukta obstrüktif özellikteki uyku ile ilişkili solunum bozukluğu, horlamadan, uykuda üst solunum yolu direnci ve obstrüktif uyku apne sendromuna kadar geniş bir spektrumu içerir. Çocukta Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), patofizyoloji, klinik özellikleri ve tedavi açısından erişkinden farklılık gösterir. Erişkinlerin tersine, uyanma eşiğinin yüksek olmasına bağlı olarak uyku fragmantasyonu belirgin değildir. Hareket ve otonomik uyanıklık reaksiyonları ön plandadır. Derin NREM uykusu erişkinler kadar etkilenmez. Ancak fonksiyonel rezidüel kapasitenin düşük ve metabolik hızın yüksek olması nedeniyle çok kısa süreli apneler dahi derin hipoksiye yol açar. Çocuklukta OUAS prevalansı % 1-4 oranında olmakla birlikte, obez çocuklarda bu oranın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Erkek çocuklarda ve siyah ırkta daha sık görülür.

Patofizyoloji

Patofizyolojide, uykuda ortaya çıkan anormal nöromüsküler kontrol ve anormal üst solunum yolu kollapsibilitesi rol oynar. Normal vücut ağırlığındaki çocuklarda klasik risk faktörü büyükadenoid ve tonsillerdir. OUAS olan çocuklarda, sağlıklı kontrollere göre uykuda hipofaringeal havayolu kollapsi gösterilmiştir. Ayrıca nazofarinks düzeyinde de tekrarlayıcı kollaps ortaya çıkar. Üst solunum yolu anatomisini etkileyen bazı genetik hastalıklarda, OUAS prevalansı yüksektir. Bu hastalıklar, Apert sendromu, Beckwith-Wiedemann sendromu, Crouzon sendromu, Hurler sendromu, Hunters sendromu, Klippel-Feil sendromu, Prader-Willi sendromu, Treacher-Collins sendromu ve Marfan sendromudur. Down sendromunda OUAS prevalansı %30-60 oranında bildirilmiştir. Mukopolisakkoridozlar ve orak hücreli anemi de OUAS'a yatkınlık oluşturur. Sigara dumanına maruz kalınması, gastroözofajial reflü ve yarı damak nedeniyle yapılan faringeal flep operasyonlarının OUAS'ın oluşumuna zemin hazırladığı bilinmektedir. Obezite, çocukluk OUAS'ı için önemli bir risk faktörüdür. Normal kilolu çocuklara göre, obez çocuklarda OUAS prevalansı daha yüksektir. OUAS şiddeti, vücut-kitle indeksinden ziyade, yağ dağılımı ile ilişkilidir.

Klinik Özellikler

OUAS belirtileri gece ve gündüz belirtileri olmak üzere 2 farklı kategoride değerlendirilir. Çocukluk OUAS semptomları erişkinlerden farklılık gösterir.

Gece belirtileri: Horlama, terleme, enürezis, huzursuz uyku, uykuda çok sık pozisyon değişikliği, göğüs retraksiyonu, uyku terörü, uykuda yürüme veya kabus gibi parasomnilerin varlığı, ağız solunumu, boyun hiperekstansiyonu, sabah uyanma zorluğu, sabah ağız kuruluğu

Gündüz belirtileri: Erişkinlerden farklı olarak gündüz uykululuğu belirgin değildir. Hiperaktivite, agresyon, hırçınlık, dikkat azlığı ve okul başarısında düşüklük gibi nörokognitif ve davranışsal belirtiler ön plandadır. OUAS olan çocuklar, genel pediatrik popülasyona göre allerjenlere daha duyarlıdır. Bu çocuklarda allerjik reaksiyonlar ve allerjik hastalıklar daha sık ortaya çıkar. Adeno-tonsiller hipertrofisi olan çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonları sık görülür. Diğer önemli bir bulgu da, fiziksel büyümede gecikme veya yavaşlamadır.

Tanısal Algoritma

1. Klinik Değerlendirme



Gece ve gündüz belirtileri sorgulanır.

Özellikle parasomniler ve enürezis nokturna varlığı önemlidir. Çocukluk çağı parasomnilerin varlığında, bunları tetikleyen OUAS mutlaka dışlanmalıdır. Parasomni varlığında, bir gece veya bir gündüz OUAS belirtisinin olması durumunda dahi tanısal testlere başvurulur.

2. Fizik Muayene



Nazal ve/veya faringeal obstrüksiyon bulguları araştırılmalıdır (septum deviyasyonu, adenoid yüz; infraorbital morluk, elongate yüz ve ağız solunumu, adenoid hipertrofi, tonsiller hipertrofi, mikrognat, retrognati, yüksek arklı sert damak, makroglossi, orta fasiyal hipoplazi, dar orofarinks, glossopitoz).

Kraniyofasiyal anomalilerin varlığında, spesifik sendromlar açısından kromozom anomalileri araştırılır.

Obezite açısından vücut-kitle indeksi ölçümü yapılmalıdır.

Büyüme geriliği açısından persentil değerlendirmesi yapılmalıdır.

Çomak parmak ve/veya ekstremitte ödemi (ileri OUAS)

3. Tanısal testler



Tüm gece polisomnografik tetkik (PSG)

Hipoventilasyon şüphesinde, PSG sırasında end-tidal CO₂ kaydedilmelidir.

Gündüz uykululuk açısından, gün içinde Çoklu Uyku Latans Testi nadiren en gereklidir.

Tanı

Çocukta OUAS tanı kriterleri, AASM (American Academy of Sleep Medicine) tarafından son olarak 2014'de tekrar belirlenmiştir.

OUAS tanısı için A ve B kriterleri birlikte olmalıdır.

A- Aşağıdakilerden en az 1 tanesi olmalıdır.

1. Horlama

2. Uykuda zorlu solunum veya paradoksal solunum veya tıkaçıcı solunumun ebeveynler tarafından gözlenmesi

3. Uykululuk, hiperaktivite, davranış sorunları, öğrenme sorunları

B- PSG'de aşağıdakilerden en az 1 tanesi saptanmalıdır.

1. Uykuda saatte en az 1 obstrüktif apne, mikst apne veya hipopne veya

2. Toplam uyku süresinin en az % 25'inde, aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının eşlik ettiği hiperkapni (PaCO₂ > 50 mm Hg)

- Horlama

- Nazal basınç sensör dalga formunda düzleşme

- Paradoksal torako-abdominal hareketin varlığı

PSG'de anormal solunum olaylarının skorlama kriterleri erişkinlerden farklılık gösterir. Obstrüktif solunum olayları için 2 solunum siklusu, santral solunum olayları için ≥ 20 saniye kuralı uygulanır.

Çocukta OUAS tanısında, standart PSG montajı aşağıdaki şekilde olmalıdır.

1-3 EEG (F4,C4, O2) (Parasomni şüphesinde en az 18 kanal bipolar EEG kaydı)

2- Sağ ve sol EOG

- 3-Çene yüzeysel EMG
- 4-Ekstremite yüzeysel EMG (sağ ve sol anteriotibialis)
- 5-Oro-nazal termistör
- 6- Nazal basınç sensörü
- 6- Torakal ve abdominal solunum efor kemerleri
- 7- Nabız oksimetre
- 8- Vücut pozisyonu
- 9- EKG
- 10- P CO₂- transkütanöz veya endtidal- hipoventilasyon şüphesinde
- 11-Senkron video kaydı

Tedavi

Çocukta OUAS sendromunda tedavi, öncelikle hastalığın ortaya çıkmasına neden olan anatomik faktörlerin düzeltilmesidir. Bu nedenle tonsillektomi, adenektomi ile oronazal açıklığın sağlanması gereklidir. Kraniofasiyal anomalilerin varlığında, mandibuler distraksiyon, dil küçültme, mandibuler osteotomi, dil-hyoid askısı gibi daha kompleks cerrahi yöntemler kullanılır. Retrognati veya çene-diş bozukluklarında ortodontik tedavi veya gece kullanılan, çeneyi ve/veya dili öne çeken ağız içi aletler önerilir. Obez çocuklarda diyet, tedavide birinci basamakta yer alır.

Tonsillektomi ve adenektomiye rağmen düzelmeyen, kompleks cerrahilerin yapılamadığı veya başarısız olduğu kraniofasiyal anomalilerle seyreden veya ileri derecede hipoksi veya hipoventilasyon ile seyreden OUAS hastalarında PAP (Positive Airway Pressure) tedavisi uygulanır.

Kaynaklar

- American Academy of SleepMedicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.ISBN: 0991543416
- Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine. Editors: S H Sheldon, R Ferber, MH Kryger 2005. ISBN- 13: 978-0-7216-9458-0.
- Sleep Medicine Textbook. European Sleep Research Society, Editors-in-Chief : C Bassetti, Z Dogasand P Peigneux. 2014. ISBN: 9781119038931
- The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL and Vaughn BV for the American Academy of Sleep Medicine 2012.

ÇOCUKTA SOMNAMBULİZM VE PAVOR NOKTURNUS

Bariş Baklan

Uykuda yürüme ve pavor nokturnus, nonREM uykusu parasomnileridir. Uykuda yürüme; yatak dışında kompleks hareketler ve ambulasyon ile karakterizedir. Pavor nokturnus ya da uyku terörü ise ani ürkütücü bir çığlık içeren vokalizasyon ile başlayan bir terör epizodu olup, yoğun bir korku ve midriyazis, taşikardi, takipne ve diaforezisin olduğu otonomik "arousal" bulguları içerir.

Kompleks davranışlar içeren bu "arousal" bozukluklar, N3 uykusunda ortaya çıkan parsiyel uyanma bozukluklarıdır. Ataklar genellikle çok kısa olmakla birlikte bazı çocuklarda 40-50 dakika sürebilmektedir. Uykuda konuşma ve bağırma eşlik edebilir. Gözler; atak sırasında genellikle açık, çok uyanık gözükmemekle birlikte donuk bakış dikkat çekicidir. Bu hastaları uyandırmak zordur, uyandırdıkları zaman da konfüzyonadırlar. Genellikle bu ataklarda amnestiktirler (erişkinler fragmante olarak bazı parçaları anımsayabilirler ve yine rüya benzeri düşünceler tanımlamaktadırlar). Yüksek düzey fonksiyonlar; dikkat, planlama, sosyal interaksyon ve yönelim yoktur. Yavaş uykudan uyanma bozukluğu olduğu için uyku periyodunun ilk 1/3'ü ya da ilk yarısında ortaya çıkar. Uyku deprivasyonu sonrasında iyileşme döneminde derin uyku artışı sırasında da ortaya çıkar. Gündüz şekerleme uykusu sırasında ortaya çıkışı çok enderdir. Bunların çoğu çocukluk dönemine özgüdür. Puberte döneminde çözülür. Adolesan veya erişkin dönemlerde direngen olanlar enderdir ve bu dönemlerde de novo olgular çok enderdir.

Uykuda yürüme: Uyurgezerlik epizotları tipik olarak konfüzyonel uyanma olarak başlar ve aniden yatağı terk etme ve yürüme veya yataktan atlama ve koşma şeklinde de olabilir. Uygunsuz bir şekilde ajite, dirençli veya şiddet içeren davranışlar gösterebilir. Davranışlar basit, amaca yönelik olmayan veya karmaşık, uygunsuz kendine veya (ergenlerde ve erişkinlerde) yakınındakine yönelik cinsel içerikli davranışlar olabilir. Gezinme kendiliğinden sonlanır; bazen en olmadık yerde bazen de yatağına geri dönerek, uzanıp ve bilinçli bir noktaya ulaşmadan uykuya devam ederek son bulur. Uyurgezer kişi zaman ve mekana dezoryantedir, yavaş bir konuşma, mantıklı düşünce de belirgin azalma, sorulara ve gerekenlere kapalı yanıtlar verir. Anterograd ve retrograd amnezi vardır. Duysal inputların blokajı sonucu eksternal uyarıları algılama azalmıştır. Ancak çocuk gerilemiş vijilans ve bozulmuş kognitif yanıtlara rağmen uyanık gibi durur. Uyurgezerlik sırasında kendine zarar verici davranışlarda bulunabilir (parasomni

psödousid). Uyurgezerlerin ağrıya karşı yüksek tolerans gösterdiği bildirilmektedir, yaralanma, yanma gibi ağrılı uyaranlar bile onları uyandırmayabilir. Başkalarına şiddet uygulama varsa genellikle erkek çocuktur, ama kurban arama özelliği yoktur. Uykuda yürüme sırasında çocuk, ışığa ya da ebeveyn odasına doğru yürür, nadiren de pencere ve kapıya ve de dışarı yönelir.

Uyku Terörü: Uyku terörü, eşlik eden kulak tırmalayıcı çığlık atma veya ağlama; yoğun korkunun olduğu davranışsal ve otonom sinir sistemi belirtileri ile diğer uyanma bozukluklarından ayrılır. Taşikardi, takipne, ciltte kızarma, terleme, midriyazis ve kas tonusunda artmanın olduğu yoğun otonomik boşalmalar sıktır. Çocuk genellikle yatakta oturur; dış uyaranlara yanıtız; uyanıksa konfüze ve dezoryantedir. Uygun olmayan vokalizasyonlar eşlik edebilir. Yataktan fırlama, koşma (erişkinlerde görülmeyen) ve şiddet içeren davranışlar olabilir. Uzamış konsantrasyon bozukluğu gözlenebilir.

Uyku ile ilişkili anormal cinsel davranışlarda bu grup parasomnilerin subtipi olarak konfüzyonel uyanmalarla birlikte değerlendirilmektedir. Fakat uykuda yürüme ile birlikte de görülebilir

Demografik Özellikler

Bu tip bozukluklarda cinsiyet farklılığı yoktur, çocuklarda ve daha ender olarak da 35 yaş altı genç erişkinlerde görülür. Uykuda yürümenin yaşam boyu prevalansı % 18.3 gibi oldukça yüksek bir rakama ulaşabilmektedir. İsveç'te yapılan 6-16 yaş arası çocuklarda uykuda yürüme insidansı % 40 bulunmuştur. Uyku terörü prevalansı yeterince çalışılmamıştır. Kabaca prevalans oranları % 1 ile % 6.5 arasında değişmektedir. Beş yaş altı çocuklarda seyrek yada sık; görülme oranı % 25'i bulmaktadır. Onbeş ila 65 yaş arası ise % 2.3-2.6, 65 yaşından sonra da % 1'e düşmektedir.

Predispozan ve Presipitan Faktörler

İlk olarak uykuda yürüme ve uyku terörünün bir arada bulunma sıklığının fazla olduğu unutulmamalıdır. Uyku deprivasyonu ve durumsal stres en önemli tetikleyici faktörlerdir.

Hipertiroidi, migren, kafa travması, ensefalit, inme ve başka tıbbi durumlar potansiyel öncül durumlar olabilir. Obstrüktif uyku apnesi ve diğer solunumsal uyku bozuklukları giderek artan oranda presipitan hastalıklar olarak yer almaktadır. Bu durumların tedavisi de uyanma bozukluklarının gerilemesi veya eliminasyonunu sağlayacaktır.

Uyanma bozukluklarını tetikleyen çevresel koşullar da unutulmamalıdır (telefon, mesaj, elektronik aygıtların uyaranları).

Seyahat, yabancı ortamda uyuma, ateşli durumlar, erişkinlerde fiziksel ve emosyonel stres, kız çocuklarında premenstrüel günler, psikotropik ilaçlar (lityum karbonat, fenotiyazinler, antikolinergikler, sedatif/hipnotik ajanlar), alkol tetikleyici olabilir. İç uyaranlar (gergin mesane gibi) ve dış uyaranlar (ışık, ses gibi) presipitan faktör olarak yer alır.

Genetik faktörler ve yatkınlık çok önemli rol oynar. Özellikle uykuda yürüme bir ebeveynde varsa % 45, iki ebeveynde birden varsa % 60 oranında görülebilmektedir.

Başlangıç, Seyir ve Komplikasyonlar

Uykuda yürüme çocuğun yürümeye başladığı andan itibaren yaşamın her döneminde olabilir. Çocukluk çağı uyurgezerliği genellikle puberte döneminde kendiliğinden sonlansa da adolesan dönemde de devam eden olgular olabilir. Ataklar sporadik veya ardı sıra gecelerde çoklu olarak ortaya çıkabilir. Uyku terörü 4-12 yaş arası daha sık görülür aynı uyurgezerlik gibi kendiliğinden düzelme eğilimi vardır. Ender olarak uzun süren asemptomatik yıllardan sonra stres, uyku yoksunluğu veya başka uyku bozukluğu gelişimi ile tekrar gözükebilir.

Bu bozuklukların altında herhangi bir nörolojik veya psiko-patolojik süreç yatmamakla birlikte uyanmaya hizmet eden posterior hipotalamus, pontin retiküler alanlar ve periventriküler gri cevher gibi bölgelerde ki lezyonların neden olduğu uyanma bozukluğu olan olgular bildirilmiştir. Yine hipokampus, frontal assosiyatif kortikal alanlar, motor, singuler, insuler, amigdala, temporopolar kortikal alanlarda fonksiyonel anormalliklerde de konfüzyonel uyanma olguları bildirilmiştir.

Tanı

Öykü tipik olmakla birlikte, polisomnografik inceleme ile, 1. veya 2. yavaş uykunun sonlarında ortaya çıkan "arousalleri" olduğu gösterilebilir. Nadiren NII uykusunda da "arousal" yakalanabilir. Kardiyak atımda hızlanma, kas tonusunda artış ve seyirmeler kayıtlanabilir. Bu sırada yüksek voltajlı hipersenkron delta dalgaları izlenmektedir.

Ev ve laboratuvarında çevresel koşullar farklı olduğu için yakalayıp kayıtlamak zordur; ebeveynlerden ev video çekimleri istemek daha yararlı olacaktır.

Diğer uyku bozukluklarını dışlamak için, polisomnografi çok yararlıdır. Uyku deprivasyonu, işitsel uyaranlar provokasyon yöntemi olarak kullanılabilir. Uyurgezerlikte uykunun makroyapısı korunurken, mikroyapısı bozulabilir.

Ayrırcı tanıda özellikle uyku ile ilişkili epilepsiler, uyku ile ilişkili disosiyatif bozukluklar ve solunumsal bozuklukları dışlamak önemlidir. REM uyku davranış bozukluğu daha çok ileri yaş grubuna özgüdür. Çocuklarda görülmesi enderdir

Hastalığın Yönetim ve Tedavisi

Öncelikle komorbid uyku bozuklukları varsa ayırt edilip, tedavi edilmelidir. İndükleyen ilaç ve çevresel faktörler dışlanmalıdır. Uyurgezerlik ve uyku terörü aslında selim ve kendi kendini sınırlayan durumlar olduğu için ebeveynlere iyi prognoz anlatılıp güven ortamı sağlanmalıdır. Uyku yoksunluğuna kesinlikle engel olunmalıdır. Atakların sıklığı fazla değilse tedavi verilmeyebilir. Medikal tedavide en çok reçete edilen ilaçlar benzodiyazepinler ve antidepresanlardır. Antidepresanlar için dikkat edilmesi gereken;

uyku teröründe etkin olurken, uykuda yürümeyi agreve edebilmeleridir. Bu iki hastalık aynı sınıflama altında olsa bile mekanizmalarında farklılık var demektir.

Klonazepam tüm parasomnilerde en sık kullanılan 1. ajandır. Çok düşük dozlarda rahatlık sağlamakla birlikte atakları seyrek olgularda kullanmak mantıklı olmayabilir.

Güçlü serotonerjik etkinliği olan ajanlar bazı parasomnilerde ve özellikle uyku teröründe etkilidirler. Hem uyku terörü hem de uykuda yürüme yakınması bir arada olan olgularda benzodiyazepin tedavisi yetersiz kalırsa imipramin gibi eski bir trisiklik antidepressana iyi yanıt alınabilir. Uyku teröründe paroksetin ve diğer SSRI'lar oldukça etkilidir. Buradaki mekanizmanın periaquaduktal gri cevher de terör merkezlerinde serotonin etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

Common Sleep Disorders in Children American Family Physician Volume 89, Number 5. March 1, 2014

Fialho LM, Pinho RS. Sleep terrors antecedent is common in adolescents with migraine. Arq Neuropsiquiatr. 2013;71(2):83-86

Guilleminault C, Palombini L, Pelayo R, Chervin RD. Sleep Walking and Sleep Terrors in Prepubertal Children: What Triggers Them? Pediatrics 2003;111;17

Howell MJ. Parasomnias: An Updated Review. Neurotherapeutics. 2012; 9:753-775.

International classification of sleep disorders, American Academy of Sleep Medicine, Parasomnias; sleep terrors and sleep walking. 2014; 3rd eds:225-240.

Mahowald MW, Bornemann MA. Non-REM Arousal Parasomnias. In: Kryger M. Principles and Practice of Sleep Medicine. 2000; 94: 1071-1088.

Maurice M. Ohayon, Carlos H. Violent Behavior During Sleep: Prevalence, Comorbidity and Consequences Sleep Med. 2010 ; 11(9): 941-946.

ÇOCUKTA SUDEP

Recep ALP

Giriş

Epilepsi nörologların uğraştığı, sık görülen önemli sağlık problemlerinden biridir. Epilepsi olgularının önemli bir çoğunluğunu 18 yaş altı çocuklar oluşturmaktadır. Epilepsi olgularının % 25 kadarı da tedaviye dirençli epilepsilerdir. Epilepsi olgularında mortalite oranı genel popülasyona göre 2-4 kat daha fazla ve tanı konulduğu ilk 10 yıl içinde en yüksektir. Çocuklarda bu oran yapılan toplum temelli bir çalışmada 5.3-8.8 kat daha fazla görülmektedir. Epilepside ölüm nedenleri değişkenlik göstermektedir. Yeni tanı almış bireylerde epilepsiden çok altta yatan neden ölüm nedeni (örneğin travma, beyin damar hastalığı, beyin tümörü, kaza vb) olurken kronik epilepsilerde en önemli ölüm nedeni ani beklenmedik ve açıklanamayan ölüm olarak tanımlanan SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy)'tir. Nöbetlerle ilişkili ölümlerin % 24-67 oranından SUDEP sorumlu tutulmaktadır.

SUDEP Tanımlanması ve Sınıflandırılması

SUDEP epilepsi hastalarında ani, beklenmedik, tanıklı veya tanık olmadan, status epileptikus, travma ve boğulma olmaksızın görülen ölümdür. Ölüm öncesinde nöbet olması gerekli değildir.

1997 de Nashef ve ark. SUDEP'i aşağıdaki gibi tanımlamıştır:

A) 'Kesinlikle SUDEP' vakaları aşağıdaki kriterlerin hepsini karşılayan ve ölüm durumu ile ölüm sonrası raporunun yeterli açıklaması olanlar,

B) 'Büyük ihtimalle SUDEP' vakaları aşağıdaki kriterleri tamamlayan ama ölüm sonrası raporu eksik olanlar,

C) 'Muhtemel SUDEP' vakalarında SUDEP dışlanamıyor ama ölüm durumu ile yetersiz kanıt bulunan ve ölüm sonrası raporu bulunmayanlar

D) 'SUDEP değil' ölüm sebeplerinin ölümle açıkça bağlantı kurulduğu veya ölüm durumları SUDEP'i yüksek derecede kuşkulu bıraktığı vakalar

SUDEP ölüm kriterleri:

1. Epilepsisi olan hastanın tekrarlayan provoke edilmemiş nöbetleri olması
2. Hasta akla yatkın bir şekilde beklenmeyecek bir şekilde ölmesi
3. Ölümün aniden oluşması (dakikalar içinde)
4. Ölümün normal aktiviteler (mesela yatakta yatarken, isteyken ve evdeyken) ve selim durumlar sırasında oluşması
5. Ölümü açıklayacak bir medikal sebep bulunamaması
6. Ölümün status ve nöbetlerin direkt sonucu olmaması

Epidemiyoloji

Kısıtlı sayıda yayınlanan retrospektif çalışmalarda tanımlandığı gibi tanıklı olan SUDEP vakalarında çoğu olay evde veya yatakta oluşmakta ve öncesinde jeneralize tonik klonik nöbetler (JTKN) vuku bulmaktadır.

Popülasyon bazlı çalışmalarda, SUDEP oranı yılda genellikle 1:500 ve 1:1000 arasındadır. Kontrol edilemeyen epilepsi için bu oran yılda yaklaşık 1:200'dir. Çocuklarda bu olay hakkında çok az veri bulunmaktadır; önceki çalışmalarda 10000 kişide 1 gibi çok daha az görüldüğü bildirilmiş iken yeni veriler SUDEP'in yılda 10000 kişide 4.3 olduğunu göstermektedir. Çocuklarda retrospektif çalışma serilerine dayanarak oran tahminini olarak yaklaşık yılda 2/10000'dir.

Risk Faktörleri

Bugüne kadar, SUDEP risk faktörlerini araştıran çok sayıda kontrollü çalışma bulunmaktadır. Erişkinler için risk faktörleri olarak erken başlangıç yaşı, erkek cinsiyet, jeneralize tonik klonik nöbetler, yüksek nöbet sıklığı, kronik epilepsi, semptomatik epilepsi, yapısal beyin lezyonları, post travmatik epilepsi, erken başlangıçlı epilepsi, mental retardasyon, yeni seyrek görülen stresli yaşam olayları, belirli antiepileptik ilaçlar (AEI) (lamotrijin, karbamazepin), kullanılan AEI sayısı, AEI'lere zayıf yanıt, psikotropik ilaç kullanımı, anksiyolitik kullanımı, alkol ve ölürken yatakta olmak olarak sıralanmaktadır.

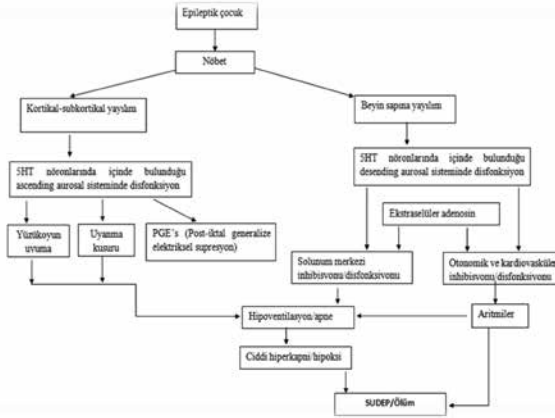
Çocuklardaki retrospektif vaka serilerinde ise erkek cinsiyet, semptomatik beyin lezyonları ve jeneralize tonik klonik nöbetler risk faktörü olarak görülmesinde rağmen ölüm zamanında düşük serum AEI seviyeleri ve AEI politerapiler görülmemektedir. Ek olarak, bir vaka serisinde yüzüstü pozisyonda uyumak major risk faktörü olarak tanımlanmış; bu çocukların çoğunluğu (%71) yapısal lezyonlara, kognitif geriliğe veya her ikisine sahip oldukları bildirilmiştir. Ayrıca erken çocukluk çağında başlayan kronik epilepsilerin SUDEP riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Prospektif erişkin çalışmalarından veriler SUDEP'in genç erişkinlerde daha yüksek olduğunu gösterir iken, epidemiyolojik veriler SUDEP'in relatif riskinin yetişkinlerle

karşılaştırıldığı zaman pediatrik popülasyonda daha düşük olduğunu göstermektedir.

SUDEP mekanizmaları:

Epilepsi olgularında ani ölüm patofizyolojisi bilinmemekle birlikte; genetik, kardiyak, solunumsal, otonomik veya beyin sapına ilişkin nedenler olabileceği yönünde farklı görüşler öne sürülmektedir. Genellikle ölüm nöbet sırasında veya sonrasında solunum durmasına veya nöbetin tetiklediği kardiyak aritmilere bağlanmaktadır. Öne sürülen mekanizmalar kısaca şu şekilde gösterilebilir (Resim 1).



Resim 1. SUDEP mekanizması

Tedavi ve korunma

SUDEP'ten korunmak için en önemli yöntem AEİ tedavisinin uygun şekilde verilerek nöbet kontrolü sağlamaktır. İlaç serum düzeyleri terapötik düzeylerde olmalıdır. Riski olan hastalarda karbamazepin ve diğer sodyum kanalı blokerlerin kullanımı tekrar gözden geçirilmelidir. Temporal lob epilepsi olup cerrahiden fayda görenlerde SUDEP riskinin düştüğü gösterilmiştir. Ancak başka kohort çalışmalarında aynı etki bulunamamıştır. Her hastada kendi özelinde yarar/zarar oranı gözden geçirilip cerrahi karar verilmelidir.

Kardiyak aritmi olasılığı açısından kardiyolojik değerlendirilme yapılması gerekir ve endikasyonu varsa 'kardiyak pacemaker' takılmalıdır.

Epilepsisi olan hastalar SUDEP hakkında bilgilendirilmelidir. Tüm riskler hasta ve hasta yakınları ile ayrıntılı konuşulmalıdır. Hasta dosyasına SUDEP hakkında bilgi verildiğine ait not konulması hukuki açıdan önemlidir. Aile yakınları, beraber yaşadığı

kişilere veya bakıcısına JTKN sırası ve sonrasında neler yapması gerektiği anlatılmalıdır. Kardiyak arrest geliştiğinde yapılacaklar konusunda da bilgilendirilmelidir.

Sonuç olarak;

1) SUDEP vakalarının çoğunluğu fokal başlayıp sekonder jeneralize olan EEG bulgusuyla gösterilen bir jeneralize tonik klonik nöbetten hemen sonra vuku bulur.

2) Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar merkezi olarak kardiyovasküler ve solunum disfonksiyonuna sebep olan otonomik fonksiyon bozukluğunu içerir.

3) Çocuklarda SUDEP'den korumak için yeterli bir şekilde nöbet kontrolü sağlamak en önemli anahtar noktadır.

Kaynaklar

Hesdorffer DC, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. Potential role of antiepileptic drugs. *CNS Drugs*. 2013 Feb;27(2):113-9.

Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, Richerson GB. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. *Nat Rev Neurol*. 2014 May;10(5):271-82.

Milroy CM. Sudden unexpected death in epilepsy in childhood. *Forensic Sci Med Pathol*. 2011 Dec;7(4):336-40.

Rajakulendran S, Nashef L. Postictal generalized EEG suppression and SUDEP: a review. *J Clin Neurophysiol*. 2015 Feb;32(1):14-20.

Sillanpää M, Shinnar S. SUDEP and other causes of mortality in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013 Aug;28(2):249-55.

Surges R, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: mechanisms, prevalence, and prevention. *Curr Opin Neurol*. 2012 Apr;25(2):201-7.

ÇOCUKLARDA DİL VE KONUŞMA BOZUKLUKLARI, ÖĞRENME GÜÇLÜĞÜ

Barış Korkmaz, Özlem Öge Daşdöğen

Çocuk ve Ergenle Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Dil (lisan), sözel olarak ifade edilebildiği gibi yazıyla, resimli sembollerle veya jestlerle (örneğin, işaret dili) ifade edilebilir. Dil aktarılmak istenen düşüncenin mental kodlamasıyla konuşma, bu kodların motor hareketler yoluyla seslere dönüştürülmesidir. Artikülasyon, ses ve akıcılık konuşmayı oluşturan etmenlerdir. Dili anlama ve işlemlemeyle ilişkili alıcı dil ile anlamı dili kullanarak iletme ve iletişime geçmeyle ilişkili ifade edici dil alanları da dili oluşturan etmenlerdir. Bir kişide artikülasyon (/r/ sesini söyleyememe gibi), akıcılık (kekemelik veya takifemi gibi) ya da ses bozukluğu (nodül, polip, ses teli felci gibi) varsa bu kişide konuşma bozukluğu olduğu söylenebilir. Ancak kişi başkalarını anlamakta zorlanıyorsa alıcı (reseptif) dil ya da dilin anlam (semantik), kullanım ya da biçim (morfoloji, fonoloji, sentaks) alanlarına uygun olarak düşüncelerini aktarmada sorun yaşıyorsa ifade edici (ekspresif) dil bozukluğu olduğu söylenebilir. Bunlara ek olarak dil bozukluğu mikst tipte de görülebilir. Dil ve konuşma kavramları farklı olmakla birlikte birbirinden ayrı da düşünülemez. O yüzden de dil ve konuşma bozuklukları izole şekilde görülse de çoğunlukla birarada da görülürler. Çocuklarda genel olarak alıcı dil becerileri, ifade edici dil becerilerinden iyidir.

İki-üç yaşlarında dil gelişiminde gecikme olan bir çocukta mental retardasyon, otizm vs. gibi bir primer bozukluk yoksa dil gecikmesinden söz edilebilir. Bölgesel, sosyal veya kültürel/etnik faktörlerden kaynaklanan dil farklılıkları dil bozukluğu değildir. Farklı tanımlar, benzerlik gösterebilir. Örneğin, pragmatik bozukluğu olan bir çocuk otistik, MR veya Özgül Dil Bozukluğu (ÖDB) olarak sınıflandırılabilir. Dil bozuklukları; dil kaynaklı öğrenme bozukluğu, işitme kaybı, zeka düzeyi, prematürite, işitsel işlemleme bozukluğu, nörolojik sebepler, otizm, anatomik problemler, motor konuşma bozukluğu ve selektif mutizm gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir.

Konuşmada anlaşılabilirliğin bozulması; organik (yapısal, fizyolojik, nöromusküler, sensoriyel ve kognitif), fonksiyonel ve mikst tipte nedenlerden kaynaklanabilir.

Dental maloklüzyonlar, ankiloglossi, orofasiyal-miyofonksiyonel bozukluk (dil itmesi), YDD (yarık damak dudak), velofarengeal yetmezlik, mikro/makrognati, tümörler, motor konuşma bozuklukları (dizartri, anartri, çocukluk çağı konuşma apraksisi), çeşitli nedenlere bağlı nörolojik bozukluklar (epilepsi, anoksi vs.) gibi durumlar organik kaynaklı konuşma sorunlarına örnek olabilir.

İşitme/görme kaybı, hipo/hipersensitivite, zayıf işitsel algı ise sensoriyel/algısal nedenlere, normal altı zeka, genetik (Down, Fragile X, Turner, nörofibrinomatosis, Treacher Collins, Waardenburg, Mukopolisakkaridoz, Prader-Willi, Cornelia de Lange, Fetal Alkol gibi iletişim becerilerini etkileyen sendromlar), uyaran eksikliği, travmatik emosyonel yaşantı ise kognitif/kalıtımsal/çevresel/psikososyal nedenlere örnek olarak verilebilir.

Tanı ve Tedavi

Çocukta varolan sorunun erken dönemde tanınması, değerlendirilmesi, izlenmesi ve sağaltımında önem taşır. Ancak bu aşamalarda ekip çalışması önem taşır. Bu ekibi, dil ve konuşma terapistleri (DKT), hekimler (KBB hekimisi, pediatri, çocuk nöroloğu, çocuk psikiyatristi, estetik ve rekonstrüktif cerrahi uzmanı, FTR uzmanı, radyolog), pedagoglar, gelişim psikologları, özel eğitimciler, odyologlar, fizyoterapistler, iş ve uğraş terapistleri, diş hekimleri/ortodontistler, zihin engelliler ve işitme engelliler öğretmeni, çocuk gelişim uzmanları oluşturur.

Dil ve konuşma bozukluğu olan çocuğun dil ve konuşma becerileri bir DKT tarafından değerlendirilir. Alıcı ya da ifade edici dildeki bozukluklar, konuşmanın anlaşılabilirliğindeki bozukluklarda ayrıntılı bir anamnez alındıktan sonra oral-motor değerlendirme ve SST (Sesletim ve Sesbilgisi Testi), TÖDİL (Erken Dil Gelişim Testi), TİFALDİ (Alıcı ve İfade Edici Dil Testi), Peabody Resim-Kelime Testi gibi değerlendirme araçları kullanılır.

Dil ve konuşma bozukluğuna ek olarak gelişimsel kilometre taşlarında gecikme de eşlik ediyorsa birtakım zeka/algı ve gelişim testleri [DENVER (0-6 yaş), AGTE (0-6 yaş), Bayley (1-42 ay arası), WISC-R vs.] de uygulanır.

Dikkat Edilmesi Gerekenler

İki-üç yaşında bir çocuk 2-3 sözcükten oluşan cümleler kullanır ve 2 aşamalı komutları anlar. Yaklaşık 3 yaşındaki bir çocuk 25 sözcükten az sözcük söylüyorsa ve 2 sözcükten oluşan cümleler kuramıyorsa, ekleri kullanmıyorsa değerlendirilmesi gerekebilir. Dört yaşındaki bir çocuğun konuşmasının anlaşılabilirliğinin % 90 civarında olması beklenir.

Konuşma sırasında 100 sözcükte 10'dan fazla sayıda görülen duraklama, söze başlayamama, tekrarlama ve araya dolgu ses/sözcük katma (ee, yani gibi) gibi konuşma akıcılığını bozan durumlar çocukta kekemelik olduğunu düşündürmelidir. Bunlara ek olarak göz kırpması, burun deliklerini açma, konuşmaya başlarken araya bazı sesler koyma gibi tik benzeri sekonder hareketler de kekemeliğe eşlik edebilir. Bu durum Tourette Sendromu'ndaki vokal tiklerden ayırt edilmelidir.

Seste görülen nazalite, nefeslilik, kalınlaşma, kısılma durumlarına karşı uyanık olunmalıdır. Kekemeliğin, konuşma sesi bozukluklarının, dil bozukluklarının teşhis ve tedavisinin okul öncesi dönemde yapılması (plastisite kavramı gözönünde bulundurulduğunda) büyük önem taşır.

Öğrenme Bozuklukları

Öğrenme: Evren hakkında bilgi edinme prosesidir. Deneyimleme sonucu değişen davranışın edinilmesi ve dolayısıyla nöral yollarda yeniden bağlantılanmanın (plastisite) meydana gelmesidir. Zamanla oluşan bu değişimleri saklamak için de belleğe ihtiyaç vardır. Bellek ve dikkat öğrenmenin gerçekleşmesi için vazgeçilmezdir.

Öğrenme/bellek türleri; prosedürel (assosiyatif yani klasik ve edimsel koşullanma ve non-assosiyatif yani habituasyon ve sensitizasyon) ve deklaratif (epizodik ve semantik olarak ayrılır) olmak üzere 2 ana bölüme ayrılır.

Öğrenme Bozukluğu: Normal ya da normal üstü zekaya rağmen dili anlama, kullanma, konuşma veya yazmayı kapsayan temel psikolojik proseslerin bir veya daha fazlasını etkileyen bir bozukluktur ve dinleme, düşünme, konuşma, okuma, yazma, sözcüğü seslerine ayırma veya matematik işlemlerinde zorluklarla açığa çıkar. Dolayısıyla akademik becerileri olumsuz etkiler. Akademik alanların dışında dikkat, bellek, koordinasyon, sosyal beceriler ve emosyonel olgunlaşmayı da etkileyebilir.

Öğrenme bozukluğu, okuma, yazma ve sözcüğü seslerine ayırma (spelling) becerilerini etkilediğinden okuma bozukluğu da denilmektedir.

Okuma bozukluğunun spesifik bir alt tipi olan disleksi, dil kaynaklı öğrenme bozukluğunun bir alt tipidir. Dil kaynaklı öğrenme bozukluğunda, kısa süreli sözel bellek de etkilenir. Sözel çalışma belleği sisteminde, çalışma belleğinde tutulan yazılı ve sözlü dil kodları kullanılır daha sonra kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarılıp depolanarak okuma-yazma hedeflerinin yerine getirilmesi sağlanır.

Öğrenme bozukluğu; algısal bozukluklar, beyin hasarı, minimal beyin disfonksiyonu, disleksi ve gelişimsel afazi gibi durumlarda ortaya çıkabilir. Ancak görme/işitme/motor bozukluklar, mental retardasyon, emosyonel sorunlar, çevresel/kültürel/sosyoekonomik sıkıntılardan ayırt edilmelidir.

Öğrenme bozuklukları, matematik veya grafomotor becerileri etkileyen spesifik öğrenme problemlerini de içinde barındırır ancak yaklaşık % 80'i dil kaynaklı öğrenme bozukluklarıdır. Çoğunun geçmişinde dil gecikmesi hikayesi vardır. Dil gecikmesi ilerleyen yaşlarda yoluna girse de bilginin işlenmesi becerisinin temelindeki bozukluk geçmediğinden sonrasında da öğrenme bozukluğuna dönüşebilir.

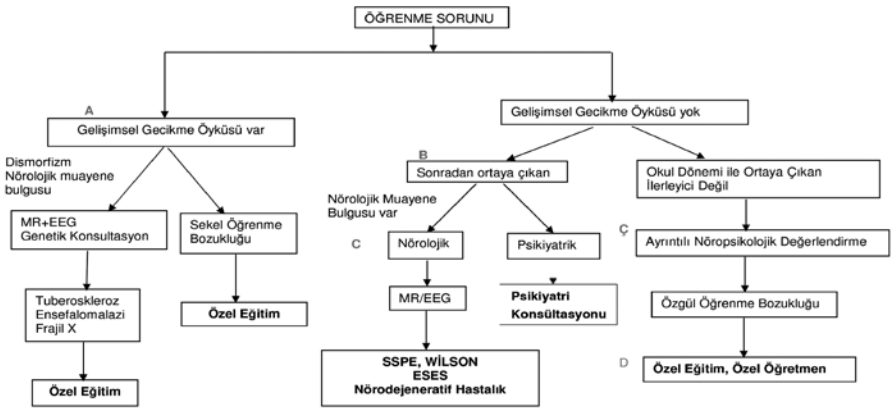
Dil gecikmesi ile sonrasında ortaya çıkan okuma sorunları arasında ilişki vardır.

Tanı ve Tedavi

Öğrenme bozukluğunun tanınması için çocuğun ilkokula başlamasını beklemek gereksizdir. Okul öncesi dönemde de öğrenme bozukluğu saptanabilir.

Çocuğun görme ve işitmeyle ilgili tetkiklerinin yapıldıktan sonra öğrenme bozukluğunun belirlenmesinde ayrıntılı bir anamnez alındıktan sonra kullanılan test ve teknikler arasında WISC-R, Gessel Gelişimsel Figürleri, Bender-Gestalt Görsel Motor Test, HEAD Kendi Bedeninde Sağ-Sol Tayini Testi, Harris Lateralleşme Testi, WRAT, okuma-yazma incelemesi sayılabilir.

Öğrenme bozukluğunun tanı ve tedavisi de bir ekip çalışması gerektirir. Ekipte, dil ve konuşma terapisti, çocuk nöroloğu, çocuk psikiyatrisi, odyolog, göz doktoru, gelişim psikoloğu/pedagog bulunur. Sınıf öğretmeni ve aile de tedaviye destek olmalıdır.



Kaynaklar

Korkmaz, B. (2006) Dil ve Beyin. Yüce Yayıncılık.

Korkmazlar, Ü. (1993) Özel Öğrenme Bozukluğu, 6-11 Yaş İlkokul Çocuklarında Özel Öğrenme Bozukluğu ve Tanı Yöntemleri. Doktora Tezi.

Love R.J., Webb W.G. (2001) Neurology for the Speech-Language Pathologist. (4th ed.) Butterworth-Heinemann.

Paul, R., Norbury, C. (2012) Language Disorders from Infancy Through Adolescence: Listening, Speaking, Reading, Writing, and Communicating. (4th ed.) Elsevier.

Topbaş, S. (Ed.) (2005) Dil ve Kavram Gelişimi. Kök Yayıncılık.

EPILEPSİYE EŞLİK EDEBİLECEK KAYGI BOZUKLUKLARI VE DİĞER PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR

Ayşe Rodopman Arman

Çocuk ve Ergenlerde Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Epilepsi, çocukluk çağında sık görülen kronik rahatsızlıklardan biridir ve epilepsili çocuklar psikiyatrik bozukluklar açısından risk altındadırlar. Anksiyete ve depresyon, gerek yetişkinlerde gerekse çocukluk çağında epilepsi tablosuna en sık eşlik eden ruhsal bozukluklardır.

Epilepsili hastalarda psikiyatrik bozukluklar oldukça sık görülmesine karşın sıklıkla tespit edilememekte ve tedavisi yapılamamaktadır. Ruhsal bozukluk saptanan hastaların sadece üçte birinin psikiyatrik tedavi aldıkları gözlenmektedir. Ülkemiz şartlarında tedavi edilme oranlarının daha düşük olması beklenebilir. Bu durum epilepsi hastalarında gözlenen psikiyatrik bozuklukların kontrol edilmesini zorlaştırmaktadır.

Epilepsi hastalığının kronik yapısı ve bu hastalarda gözlenen ruhsal bozuklukların bireyin hayat kalitesine olumsuz etkileri dikkate alındığında; klinisyenlerin epilepsi tablosuna eşlik edebilecek ruhsal belirtilerin farkında olmasının ve erken dönemde bu rahatsızlıklara yönelik önlem alınmasının önemi büyüktür.

Kaygı Bozuklukları

Kaygı “ruhsal açıdan tehlike beklentisiyle birlikte gelen huzursuzluk hali” olarak tanımlanır. Kaygı bozukluğunda baş ağrısı, karın ağrısı ve irritabl bağırsak sendromu (psikolojik nedenlerle tetiklenen ani ishal ya da boşaltım sistemi düzensizlikleri) gibi hayat kalitesini zorlayıcı sorunlar olabilir. Kaygılı bir çocukta; düşük benlik saygısı, sosyal izolasyon, yetersiz sosyal iletişim becerileri ve akademik alanda beklenen başarıyı gösterememe tablosu karşımıza çıkabilir. Yaşa bağlı, gelişimle beraber değişen ve patolojik olmayan korku ve kaygı kavramını akılda tutmak kaygı sorunlarını belirlerken önemli bir noktadır. Farklı gelişim döneminde, bir önceki dönemin kaygı belirtilerinin devam ediyor olması erişkin dönemdeki psikopatolojiye zemin hazırlayabileceğinden koruyucu ruh sağlığı yaklaşımı önem kazanır.

Çocuklarda yaygınlık % 0.6-7 arasındadır. Ergenlerde ise özgül fobiler, ayrılık anksiyetesi bozukluğu ve yaygın kaygı bozuklukları ile takıntı bozukluğu (obsesif kompulsif bozukluk) daha sık görülmektedir. Takıntı bozukluğu dışında tüm kaygı sorunları genç kızlarda daha sık görülür. Kaygı sorunu yaşayan her on çocuktan biri

aynı zamanda depresif belirtiler de gösterebilir. Diğer yandan başta dikkat eksikliği hareketlilik bozukluğu olmak üzere, dışa vuran davranış sorunları ile birliktelik % 20 civarındadır.

Yaygın Kaygı Bozukluğu Nasıl Fark Edilir?

Çocuklarda okul ya da iş başarısı gibi çeşitli etkinlikler ya da günlük olaylarla ilgili gerçekçi olmayan ya da aşırı sıkıntı, kaygı ve endişenin görüldüğü ve kaygısını kontrol altına almakta zorlandığı durumlardır. Bu kaygı ve endişeye huzursuzluk, çabuk yorulma ve konsantrasyon güçlüğü'nün yanı sıra huzursuzluk, kas gerginliği ya da uyku bozukluğu gibi çeşitli fiziksel belirtilerin de eşlik etmesi beklenir. Yaşanan bu tablo çocuğun günlük aktivitelerinde ve işlevselliğinde belirgin zorluğa yol açabilir. Aşırı kaygı duyma bozukluğunda ise, çocukta yeterlilik ve kişisel farkındalık önemli sorun alanlarıdır ve fiziksel bir temele dayanmayan baş ağrısı, sırt ağrısı ya da diğer bedensel yakınmalar nadir değildir.

Panik bozukluğu ise tekrarlayan ve beklenmedik bir anda ortaya çıkan yoğun kaygı ataklarını görüldüğü ve çocuğun başka ataklar yaşayacağına ve atağın yol açabilecekleri ile ilgili endişe yaşayıp, atakları engellemek adına ilgili durum veya ortamlardan kaçınma ve yaşantısını değiştirme tarzında davranışların görüldüğü bir tür kaygı bozukluğudur. Panik atakları; nefes darlığı, çarpıntı, göğüs ağrısı, sersemlik, uyuşmalar, sıcak ya da soğuk basması, terleme, bayılacakmış gibi hissetme, delireceği ya da öleceği korkusu, titreme ve sarsılma gibi belirtilerle ani olarak ortaya çıkan ve yaklaşık 5-10 dakika içinde en yüksek düzeyine ulaşan kaygı nöbetleridir. Her 100 çocuktan 1 ile 3'ünde görülebilir. Çoğu kez panik bozukluk öncesi stresli yaşam olayları belirlenmiştir. Genç kızlarda görülme riski 2-3 kat fazladır.

Takıntı Bozukluğu (obsesif kompulsif bozukluk) (OKB) Belirtileri Nelerdir?

Tekrarlayıcı bir biçimde zihni meşgul eden ve kaygıyı artıran düşünceler (obsesyon) ile tekrarlayıcı bir biçimde kaygıyı gidermeye çalışan ritüel benzeri davranışların (kompulsiyon) bulunduğu kronik seyirli bir nöropsikiyatrik bozukluktur. Yaygınlık % 0.5-1 civarında olup, genç erkeklerde daha sık görülebilmektedir. Takıntılı düşünceler; en sık kirlenme ve bulaşma kaygıları olmak üzere sırasıyla kendinin ya da yakınlarının zarar göreceği korkuları, saldırgan, cinsel ya da dinsel içerikli tarzda temalar, simetri, düzenleme, anlatma ya da itiraf etme düşüncelerini kapsar. Kontrol dışı düşünceleri kontrol etmek ya da etkisizleştirmek amacıyla, tekrarlayıcı tarzda el yıkama, kontrol ve düzenleme davranışları gösterir. Bozukluğun seyrinde belirtiler alevlenebilir ya da bazen sönebilir. Kaygı yaratan durumlarla ya da stresle alevlenebilir. Erişkin dönemde görülen bozukluk tablosundan farklı olarak, çocuk bu durumun olağandışı özelliğini ayırt edemeyip sorunların kendisinden kaynaklandığı düşüncesine kapılabilir. Olguların yaklaşık yarısında, belirtiler 15 yaşından önce başlamaktadır. Çocukluk çağı başlangıçlı olanlarda; genetik risk etkeni daha ön plandadır. Beraberinde tikler, gelişimsel bozukluklar ve davranım sorunları ile depresif belirtiler daha sık görülebilir.

Tik Bozukluğu Nasıl Farkedilir?

Tikler; ani, tekrarlayıcı, ritmik olmayan, basmakalıp, çoğu zaman normalde de rastlanılabilecek bir hareket ya da davranışı andırabilen, istem dışı motor hareket, mimik, jest ya da ses çıkarma davranışlarıdır. Basit hareket tikleri; göz kırpmaya, burnunu kıvrıma, dudak yalama, yüz buruşturma, ani kafa atımları, omuz silkme, parmaklarıyla oynama veya tıklatma, ayaklarını sallama, vurma, sekme, ayak bileğinden germe olarak sayılabilir. Karmaşık hareket tikleri ise; el veya yüzün “anamlı” hareketleri veya yavaş bir baş hareketi, “şaşırmış” ya da “anlamamış” gibi bakmak, eşyalara veya insanlara dokunma, parmaklarıyla “sayı sayar gibi” yapma, “bir ileri iki geri” adımlama, çömelme, eğilme ve bükülme hareketleridir.

Ses tikleri ise; öksürme, burun çekme, boğaz temizleme, ısıklık çalma, hayvan veya kuş seslerinin yanı sıra kendisinin ya da başkasının söylediklerinin tekrarı şeklinde de olabilir. Genellikle, saniyelerle ölçülebilecek şekilde kısa süreli, ani hareketleri kapsar; öbekler halinde veya arka arkaya gözlenebilir. Tourette Sendromu ise hem hareket hem de ses tiklerinin bir arada görüldüğü kronik seyirli bir tik bozukluğudur. Tüm gelişim geçici ve kronik ses veya hareket tik bozuklukları hesaba katıldığında yaygınlık % 2-10'a ulaşır. Sıklıkla 7-11 yaş arası çocuklarda görülen belirtilere, erkek çocuklarda 3-4 kat fazla rastlanmaktadır. Olguların çoğunda motor ve ses tiklerin şiddeti onlu yaşların başlarında zirveye ulaşırken ergenlik dönemi sonrasında 20'li yaşlarla birlikte azalma gözlenir.

Kaygı Bozukluklarında Tedavi Yaklaşımları

Bahsi geçen tüm kaygı bozukluklarında ailesel yatkınlık belirgin olup, çevresel stresler ve hayat olaylarının eklenmesiyle zaman içinde iniş çıkışlı seyir tipiktir. Bu nedenle bozukluk belirtileri okul çağı, ön ergenlik veya gençlik dönemlerinde fark edildiğinde ayrıntılı klinik değerlendirme için vakit geçirmeden bir çocuk ve ergen psikiyatristi uzmanına başvurmak önemlidir.

Tedavi yaklaşımları arasında aileyi konuyla ve tutumlarla ilgili bilinçlendirmenin ardından, bilişsel davranışçı tedavi olarak adlandırılan düşünce ve davranışın etkileşimi prensibine dayalı sağıltım yaklaşımları (Ör: maruz bırakma-yanıt önleme davranışçı tedavisi) ile kas gevşetme egzersizleri ve stresle farklı başa çıkma yollarının öğretilmesi sıralanabilir. Davranışçı yaklaşımların yetersiz kaldığı durumlarda tıbbi tedavilerden fayda sağlanabilir.

OKB Tedavisi

Tedavide hedeflenen, süre giden kaygıları azaltmak ve tekrarını önlemektir. Çocuk ve ergen psikiyatristinin kontrolünde tedavi; bilişsel davranışçı yöntemlerle yapılır. Bu tedavi, kaygı yaratan düşünce ya da eylemi tanımlayıp, kademeli bir biçimde üzerine giderek maruz bırakma ve giderek duyulan kaygıyı yavaş yavaş azaltıp duyarsızlaştırma ilkesine dayanır. İlaç tedavisinde ise en sık serotonin geri alım inhibitörlerinden faydalanılır. Ayrıca, belirtilerin tetiklenmesine neden olabilecek ya da şiddetini

artırabilecek stres etkenlerinin farkına varmak ve stresle başa çıkma yöntemlerini öğrenerek başa çıkabilmek uzun dönemde koruyucudur.

Tik Bozukluğu Tedavisi

Tik bozukluğunda; diğer kronik hastalıkların tedavisinde olduğu gibi hastalığın seyri, istem dışı doğası hakkında hastanın ve ailenin hekim tarafından bilgilendirilmesi, bu konuda eğitimi ve destekleyici tedavi, tedavinin birinci basamağı olmalıdır. Tiklerin, istek dışında gerçekleşen hareketler olduğu gence ve ailesine ayrıntılı olarak açıklanması gerekir. Diğer yandan, tik bozukluklarına sıklıkla eşlik eden dikkat eksikliği hareketlilik bozukluğu ve takıntı bozukluğunun tedavi edilmesi, çoğu zaman tiklerin şiddetinde de azalmaya yol açmaktadır. Eğer tikler kişinin okul ve sosyal yaşantısında işlevselliği etkileyecek düzeye ulaşmışsa, doğrudan tiklere yönelik tıbbi tedavi seçenekleri gözden geçirilmelidir.

Depresyon

Depresyonun nedenleri arasında genetik yükünlük, olumsuz hayat olayları ve sosyal destek eksikliği, ebeveyn- çocuk ilişkisinde güçlükler ve sosyal beceri eksiklikleri sayılabilir. Ortalama her on çocuktan biri gelişim süreci boyunca depresyon riski içindedir. Ergenlik öncesinde depresyon geçirme açısından cinsiyet farkı yokken, ergenlikle birlikte bu süreç kızların aleyhine işlemekte ve erkeklere göre görülme sıklığı 3-4 kat artmaktadır. Can sıkıntısı, huzursuzluk, arkadaş ilişkileri ve etkinliklerde ilgi kaybı, içe kapanma ve okul başarısında giderek düşme, dikkatini toplamakta güçlük çekme ve günlük aktivitelerde yavaşlama, aşırı yeme veya uyuma, yalnızlık hissi ve sevilmediği duygusu, düşük benlik saygısının yanı sıra ağır tablolarla intihar düşüncesi ve girişimleri görülebilir. Yanı sıra okuldan veya evden kaçma, sigara, alkol, madde kullanımı ve hırsızlık gibi davranışlar görülebilir. Depresyon tablosu günlük üzüntülerden farklıdır. Sadece üzgün veya mutsuz görünmesi çocuğun depresyonda olduğu anlamına gelmez. Ancak bu belirtiler sürekli, yaygın ve zarar verici hal aldığında ve çocuğun sosyal aktiviteleri, ilgileri, okul derslerini ve aile yaşantısını etkilemeye başladığında, depresyondan bahsedilir. Akılda tutulması gereken depresyonun çok ciddi bir bozukluk olmakla birlikte tedavi edilebilir bir hastalık olmasıdır. Bu durumun iki haftadan uzun bir sürede, yoğun ve kesintisiz devam ediyor olması durumunda, ayrıntılı klinik değerlendirme için bir çocuk ve ergen psikiyatristi uzmanına başvurmak erken müdahale açısından önemlidir.

Depresyon belirtileri nelerdir?

- Sinirlilik veya öfke
- Sürekli üzüntü ve çaresizlik hisleri
- Sosyal çekilme
- Engellenme ve eleştiriye artan tahammülsüzlük

- Artmış veya azalmış iştah
- Uykusuzluk veya aşırı uyuma
- Sözel öfke patlamaları veya yoğun ağlama
- Konsantrasyon zorluğu
- Yorgunluk ve enerji kaybı
- Olağan tedavilere cevap vermeyen fiziksel şikayetler (baş ağrıları ve karın ağrıları)
- Günlük faaliyetlerde, sosyal olaylarda, okul ve ev ortamında her zamanki işlevselliğinin gerisinde kalma
- Değersizlik veya suçluluk duyguları
- Düşüncelerini odaklayamama
- Ölüm veya intihar düşünceleri

Ergen depresyonunda ise klasik belirtilerin yanında; iştah artışı ve kilo alımı, aşırı uyuma, kol ve bacaklarda ağırlık ya da gerginlik hissi ile eleştirilmeye aşırı tahammülsüzlük de görülebilir.

Depresyon tedavisi

Çocuk ve ergenlerde depresyon tedavi edilmezse, okul başarısızlığı, arkadaş ve aile içi ilişkilerde bozulma, diğer ruhsal bozuklukların da eklenmesiyle birlikte sigara ve alkol ya da madde kullanımında artış ve intihar girişimleri gibi giderek daha ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. Depresyon tedavisinin planlanmasında hastalığın şiddeti önem taşımaktadır. Çocukluk döneminde depresyon tanısı alma yaşı gittikçe geriye gitmektedir. Özellikle birinci derece akrabalarında depresyon tanısı olanlar, erken ve tekrarlayan depresyon episodları açısından daha risklidir. Bu durum tekrarlama riskini de arttırmaktadır, diğer yandan uygun tedavi edilmeyen depresyonun tekrarlama ve tedaviye yanıtın azalma riski büyüktür. Depresyonla birlikte diğer tıbbi hastalıkların da görülme sıklığı artmaktadır. Antidepresan ilaç ve psikoterapi eşliğinde ayaktan düzenli tedavi iyi sonuçlar getirmektedir. İlaç tedavisinde en sık serotonin geri alım inhibitörlerinden faydalanılır. Ancak intihar riski yüksek, aile işlevleri bozuk ve madde kullanımı gibi ruhsal bozuklukların eşlik ettiği ağır depresif durumlarda hastane yatışı hastanın fiziksel ve ruhsal sağlığını bütüncül olarak korumak açısından gereklidir.

Kaynaklar

Bilgiç A, Yılmaz S, Tıraş S, Deda G. Bir Grup Epilepsili Çocukta Depresyon ve Anksiyete Belirti Düzeyi ve İlişkili Faktörler. Turk Psikiyatri Dergisi. 2006; 17(3):165-172.

Cummings JL, Trimble MR. Nöropsikiyatri ve Davranış Nörolojisi Küçük Kılavuz. Çeviri Editörleri: Gülden Akdal, Görsev Yener. Çizgi Tıp Kitabevi, 2003, Ankara.

- Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. Ed: FÇ Çetin ve ark. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği, 2008, Ankara.
- Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. Ed: AS Aysev, YI Taner. Johnson & Johnson Yayınevi, 2007, İstanbul.
- Karabekiroğlu K. Anne-Babalar İçin Ergen Ruh Sağlığı Rehberi. Say Yayınları, 2009, İstanbul.
- Klinik Psikiyatri. Kaplan&Sadock.eviri Editörü: E. Abay. Nobel Tıp Yayınevi, 2004, İstanbul.
- Yapıcı A, Güvenç C, Ceylan ME, Kılınç E, Oğuz E. Epilepsili Hastalarda Psikiyatrik Bozukluklar. Düşünen Adam. 2003; 6(4): 240-248.

ÇOCUKLUK VE ERGENLİKTE OBSESİF-KOMPULSİF BOZUKLUK

Burak Doğangün

Çocuk ve Ergende Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) obsesyon ve kompulsiyon belirtileri ile karakterize kronik bir ruhsal bozukluktur. Obsesyon, kişide belirgin olarak kaygıya ve sıkıntıya neden olan, benliği rahatsız eden, bazen istenmeden gelen, yineleyici ve sürekli düşünce, dürtü ve imgelerdir. Kompulsiyon ise, obsesif düşünceleri zihinden uzaklaştırmak, kişinin bu düşüncelerden duyduğu sıkıntıyı azaltmak için irade dışı olarak yaptığı yineleyici hareketlerdir.

OKB, çocukluk döneminde başlayabilen ve çok ağır seyreden bir psikolojik bozukluktur. Çocuklarda gözlenen obsesif kompulsif bozukluk da erişkin kriterleri ile aynı özellikleri taşır. Çocuklarda OKB günde en azından bir saat kadar süren obsesif düşünceler ve yineleyici davranış ritüelleri çocuklarda ciddi bir kaygı yaratmakta ve yaşamının günlük akışını ciddi şekilde olumsuz etkilemektedir.

Obsesif kompulsif bozukluk bir sendrom olarak psikiyatri literatüründe 300 yıldan beri yer almakta ve tartışılmaktadır. İlk kez OKB 1838'de Esquirol tarafından literatürde tanımlanmıştır ve 19. yüzyıl sonlarına kadar melankoli ya da depresyon bulgusu olarak kabul edilmiştir. Leo Kanner 1935'te çocuk psikiyatrisi literatüründe aşırı düzeyde 'parental perfeksyonizm'in çocukta yarattığı OKB'den söz etmektedir. Berman 1942'de erişkinde görülen sayma, kuşkuculuk, ailesinin öldürülebileceği korkusu ve cinsel takıntılı düşünceler gibi OKB bulgularının görüldüğu 4 çocuk OKB vakası tanımlamaktadır.

1955'te Louise Despert 401 vakalık bir çalışmayla çocukta şizofreni ve obsesif kompulsif nöroz arasında ayırıcı tanı yapmıştır. Dini ritüeller ile OKB semptomları arasındaki benzerliğe ilk dikkati çeken kişi de Freud olmuştur.

Epidemiyoloji ve Tanı

Obsesif kompulsif bozuklukların farklı toplum ve kültürlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarla yaşam boyu prevalansının % 2-3 oranlarında olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde OKB'nin çocuk ve ergenlerde de prevalansının % 1-4 arasında ve ortalama % 2 oranında olduğu görülmüştür. Erişkin hastaların üçte birinden fazlasında da ilk belirtiler 15 yaşından önce ortalama 7-12 yaşları arasında görüldüğu bildirilmiştir. OKB sıklığının ergenlik öncesinde erkek çocuklarda daha yüksek oranda iken ergenlikte erkek ve

kızlarda sıklığın eşitlendiği ergenlik sonrasında ise kızlarda daha fazla olduğu da yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur.

Çeşitli çalışmalarda çocuk ve ergenlerde sık görülen obsesyonların; kirlenme ve bulaşma (% 40-76), kuşku (% 20-50), kötü bir şey olacak düşüncesi (% 20-24), hastalık ve/veya ölüm düşünceleri (% 20-40), cinsel obsesyonlar (% 4-20), simetri ve düzen obsesyonları (% 8-17), din ile ilgili obsesyonlar (% 10-13) ve sık görülen kompulsiyonların ise; el yıkama (% 50-85), kontrol etme (% 40-65), düzenleme, sıralama (% 30), sayma, (% 20-35), dokunma (% 8-20) olduğu belirtilmiştir.

OKB olan çocukların obsesyonları ve ritüelleri çocukluk dönemine özgü ve normal olarak görülen ritüeller ile benzer değildir. OKB ritüelleri işlev bozukluğu yaratır, oldukça rahatsızlık verici ve sosyal izolasyonla sonuçlanacak biçimdedir. Yaş ile OKB belirtileri arasında doğrudan bir ilişkiden bahsedilmez. Çocuklarda en sık görülen belirtiler, bulaşma korkuları ve eşlik eden kompulsif el yıkamadır. Kendisinin veya ebeveyninin güvenliğine ilişkin obsesif endişeler de yaygındır. Kontrol kompulsiyonu sık görülür ve daha yaygın bir obsesyonun belirtisi niteliğinde olabilir.

Etiyoloji

OKB'nin etiyojisini anlamada biyopsikososyal faktörler önemlidir. Biyolojik yaklaşıma göre serotonin işleme mekanizmasında özellikle de serotonin geri alım mekanizmasında bozukluk vardır. Serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) tedavideki yeri bu açıdan önemli olmakla beraber hastaların sadece %60'ında SSRI'ların etkili olması başka mekanizma ve faktörleri de düşündürmektedir. Son dönemlerde glutamerjik disfonksiyon üzerinde durulmakta, bellek işleyişinde önemli olan NMDA reseptörleri üzerinde çalışılmaktadır.

Genetik çalışmalar ise OKB'nin kalıtsal bir bozukluk olduğunu desteklemektedir. Tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre anlamlı fark bulunmuştur. 1. Derece akrabalarda etkilenme oranları yaklaşık % 35 civarlarında bulunmuştur.

Diğer ilgi çeken güncel konu otoimmün enflamasyon üzerinedir. Streptokokla ilişkili pediatrik nöropsikiyatrik bozukluk (PANDAS)'da hastaların streptokok enfeksiyonuna maruz kaldıktan sonra OKB belirtileri gösterdikleri tespit edilmiştir.

Bein görüntüleme çalışmalarında, OKB hastalarında orbitofrontal korteks, kaudat nükleus ve talamus arasındaki nöral bağlantılarda aktivite değişiklikleri gözlenmiştir.

Psikoanalitik kurama göre saldırgan ve cinsel dürtülerle başa çıkmada kullanılan anal döneme özgü üç temel savunma mekanizması tanımlanmıştır; Yalıtma (isolation), yapma bozma (doing-undoing), karşı tepki oluşturma (reaction formation). Obsesif kompulsif belirtilerin şeklini ve niteliğini belirleyen de bu savunma mekanizmalardır.

Etiyolojide bunlara ek olarak bilişsel (kognitif) süreçlerin de üzerinde durulmaktadır. Aslında normal olarak değerlendirilebilecek olumsuz düşüncelerle başa çıkmak adına,

kişinin fonksiyonel olmayan (dysfunction elmiş cognitions) yorumlayıcı örüntülere sahip olması bozukluğun nedenlerinden biri olarak görülmektedir.

Komorbidite

Çocuk ve ergen obsesif kompulsif bozukluk klinik örnekleminde komorbidite, bir norm niteliği taşımaktadır. Bu bozukluğa sahip çocukların yaklaşık % 80'i en az bir komorbid tanı almaktadır; gençlerin ise % 50-60'ında yaşam boyu iki ya da daha fazla psikiyatrik probleme rastlanmaktadır. Pediyatrik OKB ile birlikte en sık görülen bozukluklar; diğer kaygı bozuklukları (% 26-70), depresyon (% 10-73), tikler ve Tourette Sendromu (% 17-59), dikkat eksikliği/hiperaktivite (% 10-50), yıkıcı davranış bozuklukları (% 10-57) olarak belirtilmektedir.

Ayrıcı Tanı

Yaygın anksiyete bozukluğu çocukluk çağı obsesif kompulsif bozukluğundan, anksiyetenin genellikle kontaminasyon, agresyon, şüphe gibi konular yerine, günlük yaşam olaylarıyla (sağlık, aile vb.) ilgili olarak ortaya çıkmasıyla ayrılır. Ayrıca yaygın anksiyete bozukluğundaki düşünceler hasta tarafından ego-distonik ve kabul edilemez olarak algılanmaz ve de bozukluğa kompulsif ritüeller eşlik etmez.

OKB, şizofreniden ve özellikle obsesif kompulsif belirti gösteren psikotik hastalardan sanrı ve varsanların olmaması ile ayrılır. Ergenlikte şizofreni OKB'yi andıran bir tarzda başlayabilir veya şizofrenik bozukluğu olan hastada obsesif düşünceler ve kompulsiyonlar bulunabilir. Şizofreninin özellikle başlangıç döneminde OKB'ye benzer belirtiler olabilmektedir. Şizofrenideki obsesyon ve kompulsiyonlar genellikle garip ve stereotiptir. Şizofrenide saptanan obsesif düşünceler benlikle uyumludur. Şizofreni hastası genellikle obsesyon ve kompulsiyonlarını önlemek için uğraşmaz. Bunların kendisine çok sıkıntı verdiğini, yaşamını kısıtladığını belirtmez.

Tourette Sendromlu hastaların % 90'ında ağır kompulsif belirtiler görülebilir ve bu hastaların üçte ikisi yanlış olarak OKB tanısı alırlar. Ayrıca diğer tik bozukluklarının da OKB ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Kompulsif aşırı yemek yeme, kleptomani, piromani gibi dürtü kontrol bozuklukları da OKB'nin bazı özelliklerini barındırırlar. Ancak bütün bu bozuklukların süreçlerinde OKB benzeri belirtilerinden rahatsızlık duygusu yerine haz alma duygusu yer alır.

Ayrıca temporal lob epilepsisi, kafa travmaları, postensefalitik komplikasyonlar ve özellikle atipik antipsikotikler başta olmak üzere bazı ilaçların kullanımına bağlı obsesif kompulsif belirtiler ortaya çıkabilir.

Prognoz

OKB'yle ilgili uzun dönem izlem çalışmaları bozukluğun kronik bir seyir izlediğini göstermektedir. Hastalığın başlangıcında tedaviye olumsuz yanıt ve direnç, gidişatin

kronik bir seyir izleyeceğinin de göstergesi olarak kabul edilir. Komorbid tik bozuklukları, duygudurum bozuklukları, erken başlangıç, belirtilerin şiddetli olması ve ailede psikiyatrik bozukluk varlığının da gidişatı olumsuz etkilediği bilinmektedir.

Tedavi

Tedavinin temelini farmakolojik tedavi ve Bilişsel Davranışçı Tedavi (BDT) oluşturmakla beraber, bilinçdışı çatışmaların saptanıp, organize edildiği psikanalitik yönelimli psikoterapi çocukluk çağı OKB tedavisinde önemli yer almaktadır.

OKB'nin farmakolojik tedavisinde ilk seçenek tedavi SSRI'lardır (selektif serotonin geri alım inhibitörü); fluoksetin, sertralin, fluvoksamin, paroksetin en sık kullanılan SSRI'lardır. Ancak OKB olgularının % 50'sinin tedaviye dirençli olduğu saptanmıştır, dolayısıyla kullanılan SSRI en az 10-12 hafta maksimum dozda kullanılmasına karşın etkinlik göstermemişse, bir başka SSRI'ya geçilmesi önerilmektedir, tedavi edici dozda en az iki SSRI'dan yanıt alınamıyorsa güçlendirme tedavilerine geçilir. Relaps sık olarak bildirilmektedir; tedavi sonrasında 3-4 kez orta relaps veya 2-3 kez şiddetli relaps görüldüğü taktirde, tedavinin uzun dönem sürdürülmesi tavsiye edilmektedir.

Obsesyon ve kompulsiyonlarının farkında olan ve bunlardan kurtulmaya çalışan çocuk ve ergenler, BDT için iyi birer adaydırlar; davranışsal olarak en sık maruz bırakma (exposure) ve tepkiyi önleme (response prevention) teknikleri uygulanır, bu uygulamalar terapist eşliğinde ve ev ödevleri şeklinde sürdürülür. Gevşeme, nefes kontrolü ve benzeri diğer teknikler çocukların maruz bırakma ve tepkiyi önleme ödevleri sırasında ortaya çıkan yüksek anksiyete ile başa çıkmalarına yardımcı olarak uygulanır. Aileyi tedaviye dahil etmek önemlidir, aile tedavisi, aile desteği ve eğitimi diğer tedavilere eklenebilir; tedavi sırasında aileden kaynaklanan güçlükler olabilir, ailede de benzer belirtiler olduğundan durum normal karşılanabilir, çocuk belirtilere aileyi ortak etmiş olabilir, hastalık ya da tedavi hakkında çocuk ve aile arasında çatışmalar olabilir ve bu nedenle tedavi aksayabilir.

SSRI ve BDT ile yapılan güncel tedavilerin etkinliğinin özellikle birlikte uygulandıklarında iyi düzeyde olduğu, ancak tedaviye dirençli OKB olgularına yönelik yeni ve etkin tedavi seçeneklerinin araştırılmasının gerekli olduğu sıkça bildirilmektedir.

Kaynaklar

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013
- Bayar R, Yavuz M. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiye'de Sık Karşılaşılan Psikiyatri Hastalıklar Sempozyum Dizisi. 2008; No:62. S:185-192.
- Baykal S. Çocukluk Çağı Başlangıçlı OKB Tanılı Çocuk ve Ergenlerde Klinik ve Nöropsikolojik Özelliklerin İncelenmesi, Uzmanlık Tezi, OMÜ Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Samsun, 2011.
- Farrell L, Waters A, Milliner E, Ollendick T. Comorbidity and treatment response in pediatric obsessive-compulsive disorder: A pilot study of group cognitive-behavioral treatment. *Psychiatry Research*. 2012;199:115–123.

- Freud S. Notes upon case of obsessional neurosis. In Strachey J, editor: The Standard edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud.1909/1955; Vol.10. London: Hogarth Pres, pp.151-318.
- Grados MA, Labuda MC, Riddle MA, Walkup JT. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Int Rev Psychiatry* 1997;9(1):83-98.
- Jenike MA. Obsessive-compulsive and related disorders: a hidden epidemic. *N Engl J Med* 1989;321(8):497501.
- Ivarsson T, Skarphedinsson GP, Komor H, Axelstoddir B, Biedliae S, Heyman I, ve ark. The place of and evidence for serotonin reuptake inhibitors (SRIs) for obsessive compulsive disorder (OCD) in children and adolescents: Views based on a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*. 2015; 227 (1); 93-103.
- Kameg KM, Richardson L, Szpak JL. Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder: An Update for Advanced Practice Psychiatric Nurses, *Journal of Child and Adolescent Psychiatric Nursing*. 2015; 28: 84–91.
- Karaman D, Durukan İ, Erdem M. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry. 2011; 3(2):278-295.
- Öner P, Aysev A. Çocuk ve ergenlerde obsesif kompulsif bozukluk. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*. 2011;10(11): 409-411.
- Pişgin İ, Özen Şirvanlı D. Çocukluktan Erişkinliğe Obsesif Kompulsif Bozuklukta Hatalı Değerlendirme ve İnanç Alanları. *Psikiyatride güncel yaklaşımlar Current Approaches in Psychiatry*. 2011;2(1):117-131.
- Rapaport JL, Inoff-Germain G. Treatment of obsessive compulsive disorder in children and adolescents. *J Child Psychol Psyciatry*. 2000;41:41-431.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S ve ark. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998;155(2):264-71.
- Şahin AR. Obsesif-Kompulsif Bozukluk. *Psikiyatri Temel Kitabı*. 2. baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2007;493-504.
- Şahin, N. Obsesif Kompulsif Bozukluğu Olan Çocuk ve Ergenlerin Ebeveynlerindeki Mizaç, Karakter Özellikleri ve Psikopatolojinin Araştırılması. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği*. İstanbul, 2012.

DİKKAT EKSİKLİĞİ HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU

Eyüp Sabri Ercan, Ülkü Akyol Ardıç

Çocuk ve Ergenle Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Tanım

Dikkat eksikliği hiperaktivite (DEHB) bozukluğu dikkat sorunları, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik ile karakterize nörogelişimsel bir bozukluktur. DEHB'nin üç alt tipi vardır:

I-Dikkat Eksikliği Baskın Alt Tip Kişinin yaşına, sosyal ve kültürel özelliklerine oranla konsantre olmada güçlük çekmesi, unutkan olması, dağınık olması, işlerini organize etmekte güçlük çekmesi, bir işe konsantre olduktan sonra basit bir uyarı ile çok kolay dikkatinin dağılması, dikkat "sabır" gerektiren işlerden kaçınması ve sık sık basit dikkat hataları yapmasıdır.

II-Hiperaktivite/İmpulsivite Baskın Alt Tip Kişinin yaşına göre çok daha hareketli, aceleci veya aşırı konuşkan olmasıdır.

III-Bileşik Alt Tip tanısı alan çocuklarda gözlenen davranış özellikleri, dikkat eksikliği baskın ve hiperaktivite/impulsivite baskın alt tiplerinde gözlenen davranış özelliklerinin kombinasyonu şeklindedir.

Epidemiyoloji

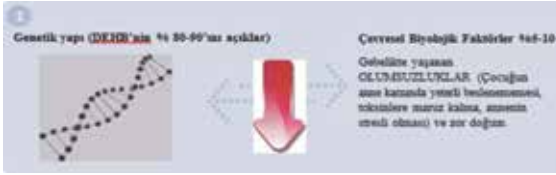
Çocukluk çağının en sık görülen psikiyatrik hastalıklarından biri olan DEHB toplumda yaklaşık olarak % 5-7 gibi bir oranda ve erkeklerde kızlara göre 3 kat fazla görülen nörogelişimsel bir hastalıktır.

Etiyoloji

DEHB'nin birçok genetik ve çevresel biyolojik faktörün erken gelişim sırasındaki etkileşimiyle oluşan kompleks bir etiyolojisi olduğu bilinmektedir.

Tanı

DEHB tanısı çocuk ve aile ile yapılan psikiyatrik değerlendirme sonucunda klinik olarak konulmaktadır. Değerlendirme, çocuğun gelişimsel ve tıbbi öyküsünün öğrenilmesi, öğretmenden bilgi alınması, eşlik eden tanılarının değerlendirilmesi ve gereken inceleme ya da testlerin yapılmasını kapsamaktadır. DEHB tanısı konması için DSM-



V'deki 18 DEHB belirtisi aileyle birlikte değerlendirilmeli; bu belirtilerin hangilerinin çocuklarında bulunduğu, ne düzeyde soruna yol açtığı, ne zaman başladığı ve hangi ortamlarda görüldüğü sorgulanmalıdır. Dikkat eksikliği veya hiperaktivite tanısı konabilmesi için 9 dikkat eksikliği veya 9 hiperaktivite belirtisinden en az 6'sının bulunması, bu belirtilerin en az iki ortamda görülmesi (ev, okul, sosyal ortam vs), 12 yaşından önce başlaması ve işlevselliği bozacak düzeyde olması gerekmektedir. DEHB tanısı düşünülen olguların tıbbi değerlendirmesi için;

- Genel fizik bakı,
- Boy-kilo,
- Kan basıncı ve nabız kontrolü istenir.

Klinik değerlendirme sonucunda gerek görülürse diğer tıbbi incelemeler istenebilir. Ancak rutin olarak her olgudan EEG, MRI, SPECT gibi nörolojik incelemeler istenmez.

Tedavi

Tüm diğer tıbbi hastalıklarda olduğu gibi DEHB tedavisinde de en doğru yol her olguya kendi gereksinimine uygun ve bütüncül bir tedavi uygulamaktır. Ancak, DEHB biyolojik nedenli bir hastalık olduğu için tedavisinde ilaç tedavisi en temel rolü oynar. Aynı zamanda etkin bir ilaç tedavisi anne-baba eğitimi gibi ilaç dışı tedavilerin uygulanmasına kolaylık sağlayabilir ve etkinliğini artırabilir. DEHB tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubu stimülanlardır. Stimülan olmayan ilaçlar arasında Atomoksetin (Atomoxetine) en sık kullanılan ilaçlardandır.

DEHB tedavisinde en sık kullanılan ilaç olan stimülanlar Metilfenidat (MPH) ve Amfetaminler olmak üzere iki gruptur. Stimülanlar arasında çok araştırılmış olanı ve ilk

tedavi seçeneği olarak tercih edilen MPH'tır (Ritalin® ,Concerta® ve Medikinet Retard®). Diğer bir stimülan grubu olan amfetaminler de DEHB tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmakta ancak Türkiye'de bulunmamaktadır.

MPH sinaptik bölgeye dopamin ve noradrenalin salınımını arttırarak ve presinaptik bölgeden dopamin ve noradrenalinin geri alınımını engelleyerek bu iki nörotransmitterin sinaptik aralıktaki düzeyini arttırmaktadır. MPH ağızdan alındıktan sonra midede tamamen emilir. Emildikten sonra çok hızlı ve kolay bir biçimde kan beyin bariyerini aşar. Yemekten sonra alındığında emilimi ve biyoyararlanımı artar. Biyoyararlanımı yaklaşık % 25, plazma yarı ömrü 3 saattir. Karaciğerde de-esterifikasyon sonrasında inaktif metaboliti olan ritalinik aside dönüşür ve 24 saat içerisinde idrarla atılır.

DEHB tedavisinde kullanılan bir diğer ajan olan Atomoksetin merkezi sinir sisteminde presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının seçici bir inhibitörü olarak FDA onayı alan stimülan olmayan bir ilaçtır. Düşük oranda serotonin ve dopamin taşıyıcılarına da afinitesi bulunan atomoksetin özellikle prefrontal kortekste presinaptik norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonu ile dopamin ve noradrenalin düzeylerini arttırarak etki göstermektedir.

DEHB ve Epilepsi

Epilepsi tanısı ile izlenen hastalarda DEHB sıklığının % 30-40 oranında görüldüğü (DEHB'nin de özellikle dikkat eksikliği baskın alt tipi olduğu) yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. DEHB'lilerde % 6-% 30 arasında değişen oranlarda epileptiform aktivite saptanmakla beraber bu oranın normal popülasyonda % 3.5 olduğu bilinmektedir. Dunn ve arkadaşlarının 175 epilepsi tanısı olan çocukla yaptığı bir çalışmada DEHB oranı % 38.7 olduğu bunların % 24'ünün dikkat eksikliği alt tip, % 2.3'ünün hiperaktif alt tip ve % 11'inin ise bileşik alt tip tanısı aldıklarını bulmuşlardır. DEHB erkeklerde kızlara göre 3 kat fazla görülürken epilepsiyle eş zamanlı görüldüğünde her iki cinsiyette eşit oranda görülmektedir.

Epilepsi ve DEHB eş zamanlı olarak sık görülmekle beraber bazı durumlarda benzer klinik görünüm sergilemeleri nedeniyle ayırıcı tanıları klinik pratikte önem kazanmaktadır. Bunun nedenleri arasında kullanılan anti epileptiklerin dikkat ve konsantrasyon süresini bozması, absans nöbetlerin dikkat eksikliği baskın alt tipe benzer şekilde prezente olabilmesi gibi faktörler rol oynadığı öne sürülmüştür. Salpekar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada DEHB ve epilepsi ayırımı için göz önünde bulundurulması gereken ölçütler belirlenmiş ve Tablo halinde sunulmuştur.

DEHB ve epilepsi birlikteliğinde tedavi kararı verilirken çocuk nörologları ve çocuk psikiyatrislerinin ortak hareket etmeleri, DEHB belirtilerini arttırmayacak anti epileptikle(rl)e nöbet kontrolü sağlandıktan sonra DEHB tedavisinin planlanması önerilmektedir. DEHB tedavisinde en çok kullanılan ajan olan MPH'ın, presinaptik alanda dopamin geri alımını arttırarak etki etmekte olduğu epilepsi patofizyolojisinde

| DEHB | EPİLEPSİ |
|---|--|
| Belirtiler gün boyunca ve birden fazla ortamda mevcut (ev, okul vs) | Belirtiler çoğunlukla preiktal dönemde mevcut |
| Daha belirgin hiperaktivite, huzursuzluk | Otomatizmalar mevcut olabilir ancak, huzursuzluk daha az |
| Organize olma belirgin bozulmuş | Organizasyon yeteneği etkilenmeyebilir |
| Dürtüsellik bekleme gerektiren veya denetimsiz ortamlarda artmış | Dürtüsellik belirgin olmayabilir |
| Sosyal ilişkilerde problem yaşama | Sosyal anksiyete veya kaçınma |
| Uzun yönergeleri takip etmekte güçlük | Yönerge takibi değişkenlik gösterebilir |
| Salpekar 2014'ten alınmıştır | |

rol oynayan gamma amino bütirik asit, glutamat ve sodyum veya kalsiyum kanallarını etkilemediği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalar MPH'in DEHB semptomlarında düzelmeye yol açtığı, nöbet sıklığını veya süresini etkilemediği ve kullanılan antiepileptiklerin kan seviyesini değiştirmedğini göstermiştir. DEHB tedavisinde kullanılan bir diğer ajan olan atomoksetin ile ilgili yapılan çalışmalar nöbet sayısını arttırmadığı ve güvenli olduğu yönündedir.

Sonuç olarak, günlük yaşamda önemli aksamalara yol açan epilepsiye DEHB'nin de eklenmesi var olan sorunları daha da arttırmakta, özellikle okul çağı çocuklarında akademik ve sosyal anlamda başarısızlığa neden olabilmektedir. Bu nedenle epilepsiye eşlik eden DEHB'nin ayırıcı tanısının yapılması ve bu olguların tedavi edilmesi hayati önem kazanmaktadır.

Prognoz

Çocukluğunda DEHB olan olguların %30 kadarının erişkinlikte DEHB'den pek etkilenmeden yaşadıkları, %60 kadarını sürmekte olan DEHB belirtileri nedeniyle akademik, iş sosyal ve emosyonel alanlarda sorunlu oldukları ve geri kalan %10'luk kısmın ise son derece önemli psikiyatrik sorunlar yaşadıkları düşünülmektedir. DEHB'de yaşam boyu gidişi değerlendirirken en önemli konulardan birisi prognozu öngörücü faktörlerin yani olguların ne kadar risk altında olduklarının bilinmesidir. Olguların kendilerine ilişkin faktörlerden, düşük IQ, DEHB şiddetinin fazla olması ve eşlik eden tanı alma DEHB'nin gidişini olumsuz etkileyen faktörlerdir. Ebeveynlerin psikiyatrik bozukluklarının bulunması, yanlış çocuk yetiştirme tutumları ve düşük sosyoekonomik düzey prognozu olumsuz etkileyen ailesel faktörlerdir. İlaç tedavisi veya eşlik eden bozukluğu olanlarda bütünlüyci tedavi almama veya tedaviye geç başlanması da DEHB'nin gidişini olumsuz etkileyen özellikler arasında yer almaktadır.

Kaynaklar

- American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. American Psychiatric Association, Arlington, VA. 2013
- Baptista-Neto L, Dodds A, Rao S, Whitney J, Torres A, Gonzalez-Heydrich J. An expert opinion on methylphenidate treatment for attention deficit hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(1):77-84.
- Dunn DW, Austin JK, Perkins SM. Prevalence of psychopathology in childhood epilepsy: categorical and dimensional measures. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51:364-372.
- Kratochvil CJ, Bohac D, Harrington M, Baker N, May D, Burke WJ. An open-label trial of atomoxetine in pediatric attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001; 11(2):167-170.
- Reilly C, Atkinson P, Das KB, Chin RF, Aylett SE, Burch V, ve ark. Parent- and Teacher-Reported Symptoms of ADHD in School-Aged Children With Active Epilepsy: A Population-Based Study. *J Atten Disord*. 2014;Nov 21.
- Salpekar JA, Mishra G. Key issues in addressing the comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder and pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014;37:310-315.
- Socanski D, Aurlien D, Herigstad A, Thomsen PH, Larsen TK. Epilepsy in a large cohort of children diagnosed with attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD). *Seizure* 2013;22:651–655.
- Sun Z, Murry DJ, Sanghani SP, Davis WI, Kedishyili NY, Zou Q, ve ark. Methylphenidate is stereo selectively hydrolyzed by human carboxylesterase CES1A1. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004;310(2): 469-476.
- Torres AR, Whitney J, Gonzalez-Heydrich J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: review of pharmacological treatment. *Epilepsy Behav*. 2008;12:217–233.
- Wannag E, Eriksson AS, Larsson PG. Attention-deficit hyperactivity disorder and nocturnal epileptiform activity in children with epilepsy admitted to a national epilepsy center. *Epilepsy Behav*. 2010;18:445–449.
- Wernicke JF, Holdridge KC, Jin L, Edison T, Zhang S, Bangs ME, ve ark. Seizure risk in patients with attention-deficit-hyperactivity disorder treated with atomoxetine. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49:498-502.
- Willcutt E The prevalence of DSM-IV attention deficit /hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Nurotherapeutics*, 2012; 9:490-499.
- Zhou J. Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *Drugs Future*. 2004; 29(12):1235-1244.

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARI

Nahit Motavalli Mukaddes

Tanım

Otizm spektrum bozuklukları (OSB) belirtileri erken çocukluk çağıında görülmeye başlayan ve olguların önemli bir kesiminde yaşam boyu süren nörogelişimsel bir bozukluktur. Amerikan Psikiyatri Birliğı (APA) tarafından yayınlanan sınıflama sistemi DSM-V, bu bozukluğun belirtilerinin iki boyutta görüldüğünü bildirmiştir. Bu iki boyut sosyal–iletişimsel alanda belirgin yetersizlik ve sınırlı, tekrarlayıcı davranışlardır. Önceki sınıflama sistemlerinden farklı olarak Asperger bozukluğu, atipik otizm, çocukluk çağı dezintegratif bozukluğu gibi alt gruplardan söz etmemektedir.

Klinik Özellikler

Otizm spektrum bozukluklarının belirtileri çok küçük yaşlardan itibaren (6 ay itibarı) ile farkedilebilir, ancak çok küçük yaşlarda başka nörogelişimsel bozukluklar ve gelişimsel aksamalar da bu belirtilerin bazılarını göstermektedir. Sıklıkla 2-3 yaş arası otizmin temel belirtileri tam yerleşmektedir. Ancak 2 yaştan önce otizm için risk belirtileri sayılan bazı belirtilerden de söz etmek mümkündür. Aşağıda öncelikle 6 ay ile 30 ay arası çocuklarda görülen otizm için risk belirtileri (kırmızı bayrak) anlatılacaktır, daha sonra temel belirtilerden söz edilecektir. Risk belirtilerini tanımak erken müdahaleyi başlatmak açısından çok önem taşımaktadır (Tablo 1).

İletişimsel alan: Babıldamanın olmayışı veya nadir olması, ses çeşidinin babıldarken az olması, konuşanın yüzüne bakmama ve sesine sesli yanıt vermemesi, anormal ciyıklama,

Sosyal-Duygusal alan: Göz kontağında yetersizlik, karşılıklı gülümseme eksikliği, adı çağrılınca bakmama, ebeveynle etkileşimde bile kısa süreli göz teması, kucağa alınma ve başka kişilerle oynama beklentisinin zayıf oluşu

Motor alan: Hipotoni, ellerin koordinasyonunda zayıflık, motor gelişim gecikmesi, dokunma ve diğer duyuusal uyaranlara aşırı veya az tepki

Oyun: Bazı objelere veya parçalarına aşırı veya atipik ilgi, belli objelerle tekrarlayıcı oyun, objeleri keşfetmeme veya tuhaf biçimde inceleme, mesela göze yakın tutma, aşırı ağız oynatma

Düzenleyici işlevler: Uç mizaçlar (aşırı pasif, aşırı reaktif, az yanıtlı)

Tablo 1: 6-9 Ay Çocuklarda OSB Risk Belirtileri

İletişimsel alan: Babıldamanın olmayışı veya nadir olması, ses çeşidinin babıldarken az olması, konuşanın yüzüne bakmama ve sesine sesli yanıt vermemesi, anormal ciyaklama,

Sosyal-Duygusal alan: Göz kontağında yetersizlik, karşılıklı gülümseme eksikliği, adı çağrılınca bakmama, ebeveynle etkileşimde bile kısa süreli göz teması, kucağa alınma ve başka kişilerle oynama beklentisinin zayıf oluşu

Motor alan: Hipotoni, ellerin koordinasyonunda zayıflık, motor gelişim gecikmesi, dokunma ve diğer duyuşal uyaranlara aşırı veya az tepki

Oyun: Bazı objelere veya parçalarına aşırı veya atipik ilgi, belli objelerle tekrarlayıcı oyun, objeleri keşfetmeme veya tuhaf biçimde inceleme, mesela göze yakın tutma, aşırı ağız oynatma

Düzenleyici işlevler: Uç mizaçlar (aşırı pasif, aşırı reaktif, az yanıtlı)

Tablo 2 : 9-30 Ay Çocuklarda OSB Risk Belirtileri

Gülümsemeye yanıt zayıftır

Onunla konuştuğunuzda yüzünüze bakmaz veya az bakar.

Başkalarının dikkatini bir oyuncağa, ona işaret ederek çekmeye teşebbüs etmez.

İlgilendiği olay veya nesneye işaret ederek başkası ile ilgisini paylaşmaz.

Etkileşime girmek zordur.

Ebeveynle bile etkileşim kısıtlıdır.

Spontan taklit yetersizdir.

Çocuk işaret ettiğiniz objeye bakmaz

Adını çağırdığınızda adına bakmaz.

Çocuk 5 sesiz harften daha fazlasını çıkarmaz (12 ay üstü çocuklar)

Yukarıda sözü edilen belirtiler klinik muayenede saptandığı takdirde OSB riski söz konusudur ve acilen eğitşel yaklaşım başlatmak gerekir.

OSB riski olan küçük yaş çocukları tespit etmek için ayrıca tarama amaçlı kullanılabilecek ölçekler vardır. 18-36 ay arası çocuklarda uygulanabilen ve Türkiye'de kültürel adaptasyonu yapılmış olan M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers) ölçeği söz konusudur.

OSB Temel Belirtileri: Çoğunlukla çocukta 2 yaştan itibaren temel belirtiler yerleşmiştir. Bazı olgularda aileler baştan itibaren sosyal-iletişimsel alanda sorun olduğunu bildirirken bazı aileler çocuğun sosyal-iletişimsel becerilerinde gerilemenin

12 -24 ay arasında veya daha geç olduğunu bildirmektedir.

OSB'nin temel belirti gruplarından biri sosyal iletişimsel alanda yetersizliktir. Göz kontaktı yetersizliği, duygusal karşılık vermeme, ortak dikkat eksikliği, anlamsız gülmeler, ismine bakmama, kısıtlı taklit, yalnızlığı tercih etme, yaşlıları ile ilgilenmeme, hem yetişkin hem yaşlıları ile karşılıklı oyun oynayamama, çevreden izole görünme, erişkinlerin ilgisini çekmede isteksizlik söz konusudur. Tipik gelişen çocuklarda 2 yaşındayken yaşıtla paralel oyun oynama, basit taklide dayalı beceriler (bay-bay, öpücük, saklambaç), 3 yaş çocuğunda senaryolu oyunlar söz konusudur. Otizimli çocuklarda bu beceriler bazen hiçbir zaman gelişmez veya geç yaşlarda gelişir. Yaş büyüdükçe beklenen karmaşık hayali oyunlar kurma, insan ilişkilerindeki karmaşıklığı anlama, karşılıklı ilişki kurma ve yürütme, empati kurmada problemler görülmektedir. Bu bireylerde sosyal beceriler birbirinden farklılık göstermektedir. Okul çağı ve ergenlikte bu grubun bir kısmı daha fazla insan ilişkisi geliştirmek ister ancak sosyal becerileri kısıtlı olduğundan, bu konuda hevesli olan grup bile tipik gelişen bireyler kadar arkadaş ilişkilerinde başarılı olmayabilir ve kendilerine özgü ilişki kurma biçimleri, tipik gelişen bireyler tarafından tuhaf olarak algılanır.

Sözel iletişim gelişimi açısından bakıldığında bu grubun çoğunluğu yaşıdan geridir. Tipik gelişen bireylerde ortalama bir yaşındayken anlamlı kelimeler ve 2 yaşındayken iki kelimelik cümle kurma başlar ve yaş ilerledikçe zenginleşir, anlatım lisanı gelişir ve bu sözel beceri sosyal iletişim için kullanılır. OSB'li bireylerin önemli bir kısmında dil gelişiminde gerilik söz konusudur. Bir grubunda hem algılayıcı hem ifade edici dilde yetersizlik vardır. 4-5 yaşına gelen otizm tanılı bireylerin hemen hemen sözel becerisi olmadığı, sözel becerisi olan grupta ise kısa cümleler ile ihtiyaçlarını ifade etme, tekrarlayıcı konuşmalar, söyleneni tekrarlamalar (ekolali) gözlenir ve ses tonu monotonudur. Anlatım lisanı ve karşılıklı diyalog başlatma ve sürdürmede kısıtlılık göze çarpar. Konuşamayan grupta ise garip sesler çıkarma, bazen neolojizm (kelime uydurma) görülür. Yaş ilerledikçe sözel becerilerde gelişir. Son dönemlerdeki araştırmalar ve kişisel verilerimize dayalı olarak otizm tanılı ergenlerin % 70'inin kısıtlı da olsa sözel becerisi olduğu söylenebilir. Ancak sözel becerisi olan grupta bile dil pragmatığı ve dilin sosyal ilişkilerde kullanımı tipik gelişenlerden farklıdır ve yetersizlikler vardır.

OSB'nin diğer temel belirti grubu tekrarlayıcı davranışlar ve ritüellerdir. Bu bireylerde genelde 1-2 yaş arasında basmakalıp hareketler (stereotipiler) görülmeye başlar ve artık 2-3 yaştan sonra ciddi düzeyde göze çarpar. En sık görülen motor stereotipiler parmak ucunda yürüme, dönme, sallanma, el stereotipleri, kanat çırpma. İşlevsel olmayan objelere ilgi fazladır. Bunlar dönen nesnelere, elektronik eşya, araba plakaları, gazetelerdeki logolar olabilir. Oyuncaklar işlevsel kullanılmaz. Sözel becerisi olanlarda tekrarlayıcı konuşmalar, ekolali veya aynı sözcük, ses, melodiyi anlamsız tekrarlar söz konusu olabilir. Bu bireyler bir kısmı değişme dirençlidir ve sıkı ritüelleri vardır. Stereotipik davranışlar ve ritüellerin zamanla şekil ve şiddetinde değişim görülür. Bu belirti grubu içinde ayrıca duyuşal hipo/hipersensitiviteden de söz etmek gerekir. Sese, kokuya, dokunmaya ve tatlara karşı duyuşsuz ve ya aşırı duyarlı olabilirler ve bu da yaşamlarını olumsuz etkileyebilir.

Günümüzde OSB tanısı DSM-V kriterlerine göre konulmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. DSM-V Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri

A. Aşağıda belirtildiği gibi, şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.

- 1) Toplumsal-duygusal karşılık vermedeki yetersizlik. (örn. olağandışı toplumsal yaklaşımdan karşılıklı diyalog yürütmekte çekilen güçlüğü; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmadaki yetersizlikten, sosyal etkileşime cevap verememeye kadar olan yetersizlikler).
 - 2) Toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. zayıf entegre olmuş sözel ve sözel olmayan iletişim, anormal göz kontaktı ve beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik ve yüz ifadesi ve beden diline kadar bariz eksikliklerin varlığı).
 - 3) İlişkileri, geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük, örneğin farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamaktan, hayali oyun paylaşamamaya ve arkadaş edinememeye, arkadaşla ilgi duymamaya kadar görülen davranışlar.
- Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an veya geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler.

- 1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, obje kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, idiyosenkratik cümleler)
 - 2) Aynı olmakta ısrar, rutine sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar (ufak değişimlerde aşırı stres, geçişlerde zorluk, sert düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme).
 - 3) Konu veya yoğunluk açısından anormal olan sınırlı, sabitlenmiş ilgiler (yaygın olmayan nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler).
 - 4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya çevrenin duyuşal boyutuna aşırı ilgi (acıya/ sığağa aşırı duyarsızlık, belirli ses veya dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesnelere aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma).
- Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alandaki yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

C. Belirtiler gelişimin erken evrelerinde mevcut olmalı (toplumsal beklentiler sınırları aşıcaya dek fark edilmemiş veya daha sonra hayatta öğrendiği stratejilerle maskelenmiş olabilir).

Tablo 3'ün devamı. DSM-V Otizm Spektrum Bozuklukları Tanı Ölçütleri

D. Belirtiler sosyal, mesleki ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır.

E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır. Gerçi zihinsel yetersizlik ve OSB sıklıkla bir arada görülür, ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısı konulması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekir.

Not: DSM-IV'e göre otistik bozukluk, Asperger bozukluğu ve YGB-BTA tanısı almış olanlara OSB tanısı verilmelidir. Sosyal iletişimsel alanda problem olan ancak OSB tanısı almayanlar sosyal (pragmatik) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidirler.

Zihinsel yetersizliğin eşlik edip etmediğini,

Dil yetersizliğinin eşlik edip etmediğini,

Bilinen bir tıbbi, genetik veya çevresel faktörün eşlik edip etmediğini,

Başka nörogelişimsel, ruhsal veya davranışsal durumların olup olmadığını,

Katatoninin eşlik edip etmediğini, belirtiniz.

A. Aşağıda belirtildiği gibi, şimdi veya geçmişte farklı şekillerde görülen toplumsal iletişim ve toplumsal etkileşimde sürekli yetersizliğin olması.

1) Toplumsal-duygusal karşılık vermedeki yetersizlik. (örn. olağandışı toplumsal yaklaşımdan karşılıklı diyalog yürütmekte çekilen güçlüğü; ilgilerini, duygularını veya duygulanımını paylaşmadaki yetersizlikten, sosyal etkileşime cevap verememeye kadar olan yetersizlikler).

2) Toplumsal etkileşim için kullanılan sözel olmayan iletişimsel davranışlarda yetersizlik (örn. zayıf entegre olmuş sözel ve sözel olmayan iletişim, anormal göz kontaktı ve beden dili veya jestleri anlamakta ve kullanmakta yetersizlik ve yüz ifadesi ve beden diline kadar bariz eksikliklerin varlığı).

3) İlişkileri, geliştirmekte, devam ettirmekte ve anlamakta güçlük, örneğin farklı toplumsal ortamlara uygun davranmamaktan, hayali oyun paylaşamamaya ve arkadaş edinememeye, arkadaşla ilgi duymamaya kadar görülen davranışlar.

Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alanda yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

B. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı ile kendini gösteren, şu an veya geçmişte sınırlı, tekrarlayıcı davranışlar, ilgiler ya da etkinlikler.

1) Basmakalıp veya tekrarlayıcı motor hareketler, obje kullanımı veya konuşma (Basit motor stereotipler, oyuncakları dizme veya çevirme, ekolali, idiyosenkritik cümleler)

2) Aynı olmakta ısrar, rutine sıkı sıkıya bağlı olma veya ritüelleşmiş sözel ve sözel olmayan davranışlar (ufak değişimlerde aşırı stres, geçişlerde zorluk, sert düşünce tarzı, selamlaşma ritüelleri, her gün aynı yolu veya aynı yemeği tercih etme).

3) Konu veya yoğunluk açısından anormal olan sınırlı, sabitlenmiş ilgiler (yaygın olmayan nesnelere anormal aşırı bağlılık, aşırı tekrarlayıcı veya sınırlı ilgiler).

4) Duyusal olarak aşırı ya da az duyarlılık veya çevrenin duyusal boyutuna aşırı ilgi (acıya/sıcağa aşırı duyarsızlık, belirli ses veya dokunuşlara karşı beklenmeyen tepki, nesnelere aşırı koklama veya onlara aşırı dokunma, ışık veya hareketle görsel olarak çok meşgul olma).

Şu anki şiddeti: Şiddet sosyal iletişimsel alandaki yetersizlikler ve kısıtlı, tekrarlayıcı davranışlara göre belirlenir.

C. Belirtiler gelişimin erken evrelerinde mevcut olmalı (toplumsal beklentiler sınırları aşınca dek fark edilmemiş veya daha sonra hayatta öğrendiği stratejilerle maskelenmiş olabilir).

D. Belirtiler sosyal, meslekî ve başka önemli alanlarda klinik olarak anlamlı düzeyde bozukluğa yol açmalıdır.

E. Bu bozukluk zihinsel yetersizlik veya genel gelişimsel gerilik sebebi ile olmamalıdır. Gerçi zihinsel yetersizlik ve OSB sıklıkla bir arada görülür, ancak OSB ve zihinsel engellilik tanısı konulması için sosyal iletişimsel düzeyin genel gelişimin altında olması gerekir.

Not: DSM-IV'e göre otistik bozukluk, Asperger bozukluğu ve YGB-BTA tanısı almış olanlara OSB tanısı verilmelidir. Sosyal iletişimsel alanda problem olan ancak OSB tanısı almayanlar sosyal (pragmatik) iletişimsel bozukluk açısından değerlendirilmelidirler.

- Zihinsel yetersizliğin eşlik edip etmediğini,
- Dil yetersizliğinin eşlik edip etmediğini,
- Bilinen bir tıbbi, genetik veya çevresel faktörün eşlik edip etmediğini,
- Başka nörogelişimsel, ruhsal veya davranışsal durumların olup olmadığını,
- Katatoninin eşlik edip etmediğini,

belirtiniz.

Tanısal değerlendirme

A) Klinik değerlendirme

1) Ebveynden bilgi alma: Ebeveynden ayrıntılı biçimde gelişimsel öykü alınır, motor gelişim, sosyal-iletişimsel gelişim ve problem davranışları tanımlamaları istenir.

Pre, peri ve postnatal risk faktörleri, geçirilmiş fiziksel hastalıklar, aile öyküsü alınır.

Doğal ortamda (örn: evde) kaydettikleri çocuğun videolar izlenir. Bazen bu klinik tanısız görüşme yarı yapılandırılmış tanı araçları kullanarak yapılır, ayrıca belirtilerin şiddetini ölçmeye yönelik ölçekler kullanmakta değerlendirmeye yardımcı olabilir.

2) Gözlem: Gözlem iki şekilde yapılmalıdır. Birincisi yapılandırılmamış biçimde muayene odası veya oyun odasında olabilir. Ebeveynin çocukla oyun oynaması istenerek, çocuğunu ebeveynle etkileşimde gösterdiği beceriler gözlemlenir, ayrıca değerlendirmeyi yapan hekimde çocukla etkileşime geçerek çocuğun tepkilerini değerlendirmesi gerekir. Bu gözlem sırasında daha çok sosyal-iletişimsel beceriler (göz teması, adı çağrılınca bakma, ortak dikkat, taklit becerisi, karşılıklı oyun becerisi, algılayıcı dil, ifade edici dil) tekrarlayıcı davranışlar ve hareket düzeyi ve mizacı gözlemlenir.

İkinci tür gözlem yapılandırılmış ortamda psikolog tarafından yapılır ve bilişsel işlevleri ölçmeye yöneliktir.

Mümkün olduğu takdirde bir dil ve konuşma terapisti tarafından dil becerileri de değerlendirilmelidir.

B) Medikal incelemeler:

1-Her olgudan istenmesi önerilen incelemeler aşağıda yer almıştır.

- Ayrıntılı tıbbi ve gelişimsel öykü
- Dismorfi ve cilt lekeleri açısından çocuğun incelenmesi
- Motor beceriler, el kullanımı
- İşitme-görme muayenesi
- Kromozom analizi (Array CGH ve FMR-1)

2- OSB'de ileri tıbbi incelemeler: Gelişimsel regresyon gösteren olgularda, dismorfizmi olan veya nöbet öyküsü olanlarda yukarıdaki belirtilen incelemelere ek olarak aşağıdaki incelemeler önerilmektedir:

- Kromozomal analiz (erkeklerde 15q11-13 monozomi, trizomi, kısmi tetrazomi, kızlarda MECP2)
- EEG, özellikle yavaş uyku sırasında
- MRI
- Nörometabolik bozukluklar, aminoasit ve mitokondriyal bozukluklar için incelemeler

Ayrırcı Tanı

Dil bozuklukları: Dil gelişim geriliği olan pek çok çocukta hem sosyal açıdan yaşıtlarından gerilik hem de tekrarlayıcı davranışlar görülebilmektedir. Ancak bu çocuklarda

OSB'lilere oranla daha fazla jest, mimik kullanımı, insanlara ilgi söz konusudur ve dil gelişimi ile birlikte hem sosyal beceriler artmakta hem de tekrarlayıcı davranışlar azalmaktadır.

Zihinsel Yetersizlik (ZY): Bu tablo OSB ile sık komorbidite gösterir. Ancak otizmin eşlik etmediği ZY olguları dış dünyaya ve yetişkinlere karşı ilgilidirler. OSB'lilerde ise çevreden izole görünüm, erişkinlerin ilgisini çekmede isteksizlik, başka çocuklar gibi oynamama ve boş bakışlar söz konudur.

Çok Erken Başlangıçlı Şizofreni: Çok erken yaşlarda başlayan psikotik durumlar OSB ile karışabilir. İyi bir gelişimsel öykü ve belirtilerin başlama öyküsü ayırıcı tanıda yardımcı olur. Eğer erken gelişim evrelerinde sosyal-iletişimsel alanda güçlük yoksa sonradan gerileme ve pozitif psikotik belirtiler eklenmişse, bu tablo psikotik süreç (kriterleri tam karşılıyorsa şizofreni) olarak değerlendirilebilir.

Görme ve İşitme Engelliler: Gerek görme engellilerde, gerekse işitme engellilerde OSB ve otizm belirtileri sık görülmektedir (Mukaddes 2007). Ancak bazı olgularda sadece görme veya işitme engeline bağlı sosyal-iletişimsel aksama vardır. Bu bireylerde duysal yetersizlik giderildikten sonra sosyal-iletişimsel alanda hızlı düzelleme görülmektedir

Komorbid Durumlar

OSB ile pek çok psikiyatrik ve medikal durum komorbidite göstermektedir. En sık komorbidite gösteren psikiyatrik durumlar kaygı bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, tik bozuklukları ve depresyondur.

OSB'ye pek çok tıbbi bozukluk eşlik etmektedir. Otizm ve epilepsi komorbiditesi en sık araştırılmış konudur. Epilepsi otistik bireylerde genel nüfusa göre 10 ila 30 kat daha fazla görülmektedir. Epilepsi ve EEG'de epileptiform aktivite özellikle zihinsel engelli OSB'lilerde daha sıktır. Zihinsel engelli OSB'lilerde epilepsi oranı % 20, normal zekâli OSB'lilerde ise %8 olarak bildirilmiştir.

Pek çok kromozomal anomalinin, duysal bozuklukların (görme ve işitme yetersizliği), nörokutanöz bozuklukların, metabolik bozuklukların ve mitokondriyal bozuklukların otizm ile komorbiditesi tespit edilmiştir. En sık bildirilen kromozomal anomali Fragile-X'dir.

Nörokütanoz bozukluklardan tuberoskleroz (TS) ve nörofibromatoziste OSB oranı genel nüfusun çok üstündedir. Tuberoskleroz olgularında otizm riski genel nüfustan 200 ila 1000 kat daha fazladır. Ayrıca otistiklerde TS, genel nüfustan 300-1000 kat daha fazladır. Çeşitli nöromuskuler bozukluklar örneğin Duchenne müskuler distrofi ve hareket bozuklukları, gelişimsel koordinasyon bozukluğu, katatoni ve serebral palsi (SP) ile komorbidite yine söz konusudur.

Tedavi Düzenlenmesi ve Takip

Bu bireylere tanı konulduktan hemen sonra uygun eğitsel yaklaşıma yönlendirmek gerekir. Eğer küçük yaş bir çocukta kesin tanıdan söz edilemiyorsa ancak sosyal-

iletişimsel aksama söz konusu ise bile hemen uygun eğitsel yaklaşıma yönlendirmek gerekir.

Eğitsel Yaklaşımlar:

Etkinliğine dair kanıtlar bulunan eğitsel yaklaşım Uygulamalı Davranış Analizi'dir. Bu program haftada 20-30 saat uygulandığında prognozu olumlu etkilediği bildirilmiştir. Ayrıca son yıllarda naturalistik yöntemlerle uygulanan davranışçı yaklaşımlar, örneğin Temel Tepki Öğretimi'nin (Pivotal Response Training) etkinliğine dair kanıtlar artmaktadır.

Özel eğitime devam eden çocukların 3-6 ayda bir ayrıntılı değerlendirmesi bu alanda uzman bir hekim tarafından yapıp eğitimci ile muayene bulguları ve çalışması gereken alanlar paylaşılmalıdır.

Eğitsel tedavi sosyal, iletişimsel, bilişsel ve adaptif becerileri geliştirmeyi hedeflemelidir. Klinik takibi üstlenen hekimler her görüşmede bu alanları değerlendirerek eğitsel programın etkinliği konusunda fikir sahibi olabilirler.

Farmakolojik Tedaviler:

OSB'nin temel belirtiler için spesifik bir ilaç yoktur. Ancak eşlik eden problemler için pek çok psikotrop ilaç kullanılmaktadır. Şu an OSB'lilerde hırçınlık ve hiperaktivite tedavisi için onay almış ilaçlar Risperidone ve Aripiprazoldur. Epilepsisi olan olgularda antiepileptik tedavi, DEHB ek tanısı olanlarda atomoksetin veya psikostimulanlar, kaygı ve depresyonu olanlarda antidepressanlar kullanılan ilaç gruplarıdır. Ancak bu ilaçların bazılarının etki ve yan etkileri OSB tanılı bireylerde tipik gelişenlerden farklı olduğunu unutmamak gerekir.

OSB Tedavisinde Yeri Olmayan Yöntemler:

Hiperbarik oksijen, Nörofeedback, Duyusal Bütünleme, Diyet, Ağır metalden arındırma otizm tedavisinde etkin yöntemler değildir.

Kaynaklar

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5). American Psychiatric Publishing. Washington DC, London England, 2013.
- Gillberg C. Autism as a medical disorder. Autism Spectrum Disorders (ed: Amaral, Dawson, Geschwind). Oxford University Press, 2011.
- Hyman S, Levy S. Dietary, Complementary and alternative therapies. Autism Spectrum Disorders (ed: Amaral, Dawson, Geschwind). Oxford University Press, 2011.
- Kara B, Mukaddes NM, Altinkaya I, Güntepe D, Gökçay G, Özmen M. Using the Modified Checklist for Autism in Toddlers in a well-child clinic in Turkey: Adapting the screening method based on culture and setting. Autism. 2014;18(3):331-338.

- Landa RJ. Developmental features and trajectories associated with autism spectrum disorders in infant and toddlers. Autism spectrum disorders (ed: Amaral, Dawson, Geshwind). Oxford University Press, 2011.
- Mukaddes NM, Kılıncaşlan A, Küçükyazıcı G, Tuncer S. Autism in Visually Impaired Individuals. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;61 (1):39- 44.
- Mukaddes NM, Fateh R. High Rate of Psychiatric Comorbidity in individuals with Asperger Disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2010; Apr 1-7.
- Mukaddes NM, Hergüner S, Tanidir C. Psychiatric disorders in individuals with high-functioning autism and Asperger's disorder: similarities and differences. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11 (8):964-971.
- Mukaddes NM. Otizm Spektrum Bozuklukları, Nobel Tıp kitapçevleri, İstanbul, 2013.
- Mukaddes NM, Tutkunkardaş D, Sarı O, Aydın A, Kozanoğlu P. Characteristics of children who lost the diagnosis of autism: a sample from Istanbul Turkey. *Autism Res and Treatment*. 2014;47:21-20.
- Robins DL, Fein D, Barton ML. The Modified Checklist for Autism in Toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2001;31 (2):131-144.
- Smith T. Applied Behavior Analysis and Early Intensive Behavioral Intervention. Autism spectrum disorders (ed:Amaral, Dawson, Geshwind) Oxford University Press, 2011.
- Tuchman R. Autism and social cognition in epilepsy: implications for comprehensive epilepsy care. *Curr Opin Neurol*. 2013;26 (2):214.

RETT SENDROMU ve GENETİK ÖZELLİKLERİ

Semih Ayta

Çocuk ve Ergenle Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Giriş

Rett sendromu özellikle kız çocuklarında görülen, temel unsurları baş çevresi küçüklüğü, zihinsel yıkım, alıcı ve ifade edici dil yeteneği ile amaçlı el hareketlerinin kaybı olan ilerleyici nörogelişimsel bir hastalıktır. İlk kez Andreas Rett tarafından 1966'da tanımlanmıştır. Hagberg ve arkadaşlarının 1983 yılında 35 kız çocuğunda otizm, demans, ataksi ve amaçlı el hareketlerinin kaybını içeren klinik tabloyu anlattıkları yayınları ile uluslararası tıp çevrelerinin dikkatini çekmiştir. Rett Sendromu Tanı Kriterleri Çalışma Grubu'nca 1988'de ayrıntılı kriterler belirlenmiş ve klinik evreleme yapılmıştır. Hagberg ve arkadaşları 1994 yılında hastalığın klasik formu dışındaki varyantlarını tanımlayan tanı özelliklerini, 2002'de ise güncelleştirilmiş tanı kriterlerini yayınlamışlardır. Ayrıca RS, ICD-10 (WHO, 1992)'da yaygın gelişimsel bozukluklar başlığı altında sınıflanmıştır.

Rett sendromu prevalansı değişik çalışmalarda, canlı doğan kız çocuklarında 1/10bin-22bin olarak belirtilmekle birlikte ortalama değerin 1/10bin-15bin olduğu kabul edilmektedir. Esas olarak kız çocuklarında görülen bir hastalık olup çok az sayıda erkek olgu bildirilmiştir.

Bu sendrom X'e bağlı baskın geçişli genetik bir hastalıktır. Olguların % 99'u sporadik olup yeni, 'de novo' mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Az sayıda ailesel olguda yapılan genetik haritalama çalışmaları ile önce Xq28 bölgesine lokalize edilmiş, Amir ve arkadaşları tarafından 1999 yılında bu bölgedeki metil-CpG-bağlayıcı proteini (MECP2) kodlayan gende mutasyon bulunmuştur.

Klinik Belirtiler ve Evreleme

Klasik Rett sendromlu (RS) kız çocuklarında doğum öncesi ve doğumdan hemen sonrası büyüme ve gelişme normaldir. Baş çevresi doğumda normal iken 3-6 aylar arasında gelişmede duraklama olur, baş büyümesi yavaşlar. Sonrasında gerileme, otistik davranışlar, stereotipik el hareketleri görülür. Altı ile 18 aylar arasında hipotoni, göz temasında azalma, oyunlara ve çevreye ilgi göstermeme başlar. Baş çevresinde küçüklük ve 3 yaş sonrası vücut ağırlığında azalma ile birlikte büyümede gerileme olur. Bu hastalıkta belirtilerin yaşla değiştiği, özünde kötüleşmenin devam ettiği 4

klirik evre vardır (Tablo 1); 6-18 aylar arasında başlayan birinci evre (erken başlangıçlı duraklama dönemi), 1-3 yaşlar arasında başlayıp haftalar-aylar süren ikinci evre (hızlı yıkım dönemi), 2-10 yaşlar arasında başlayarak aylar-yıllar süren üçüncü evre (yalancı durağan dönem), 10 yaş sonrasındaki yılları kapsayan dördüncü evre (geç motor bozulma dönemi). RS'nda yaşam süresi kısalmıştır. Bununla birlikte hastalar büyüme ve zihinsel açıdan gerilemeye, hareketsizliğe, solunumsal sorunlara, mide-bağırsak fonksiyon bozukluklarına, spastisiteye, eklem kontraktürlerine ve diğer hayatı tehdit eden komplikasyonlara (senkoplar veya kalp ileti defektlerinden kaynaklanan aritmiler) rağmen ergenlik hatta erişkinlik dönemlerine dek yaşayabilirler.

Tablo 1. Evrelere Göre Belirti ve Bulgular

| |
|---|
| <p>I.Evre (erken başlangıçlı duraklama dönemi): Gelişme ve baş çevresinde büyümede duraklama, oyuna ilgide azalma, hipotoni.</p> <p>II. Evre (hızlı yıkım dönemi): Gelişmede hızlı gerileme, amaçlı el kullanımı ve ifade edici dil yeteneği kaybı, orta hatta stereotipik el hareketleri, otistik belirtiler, nöbetler ve/veya EEG anormallikleri, uyku bozuklukları, kendine zarar verici davranışlar (parmak-kol ısırma, yüze vurma).</p> <p>III. Evre (yalancı durağan dönem): Nöbetler ve tipik el hareketleri devam eder, otistik belirtiler azalabilir, ağır mental gerilik, belirgin ataksi ve apraksi, hiperventilasyon, soluk tutma, hava yutma, uyanıklıkta apne epizodları, bruksizm, spastisite, erken skolyoz.</p> <p>IV. Evre (geç motor bozulma dönemi): Konuşmanın tama yakın kaybı, üst ve alt motor nöron bulguları, ilerleyici skolyoz, kas atrofisi, rijidite, mobilizasyonda azalma, ayaklarda trofik bozukluklar vardır, nöbetler seyrekleşir, göz kantağında artış dikkati çeker.</p> |
|---|

Tanı Kriterleri

Doğum öncesi ve doğum çevresi dönemler ile ilk 6 ayda gelişmenin normal olması, doğumda baş çevresinin normal olup 5ay-4yaş arasında azalması, edinilmiş amaca yönelik el becerilerinin kaybı (6-30 aylar arasında), alıcı ve ifade edici dilde ağır bozulma, ciddi psikomotor gerilik, stereotipik el hareketleri (burma, sıkma, çırpma, ovalama, ağza götürme), apraksi, ataksi tanı için gerekli kriterlerdir. Solunum fonksiyonlarında bozukluklar (uyanıklıkta periyodik apne, aralıklı hiperventilasyon, nefes tutma epizodları), EEG anormallikleri, nöbetler (2. evrede ortaya çıkarlar, 3. evrede sıklığı artar), spastisite, diş gıcırdatma (bruksizm), uyku bozuklukları, periferik vazomotor sorunlar, skolyoz varlığı tanıyı destekler. Doğum sırasındaki hasarlar, metabolik veya diğer ilerleyici nörolojik hastalıklar dışlayıcı kriterler arasındadır.

Ayırıcı Tanı

Bu sendromda ayırıcı tanı evrelere göre değişmektedir. Erken başlangıçlı duraklama dönemi (evre 1) olgularının ayırıcı tanısında benign konjenital hipotoni ve serebral palsi düşünülmeli, hızlı yıkım dönemindeki (evre 2) hastalarda ise otizm, psikoz, görme-ışıtme bozuklukları, infantil spazm, metabolik hastalıklar, infantil nöronal seroid lipofusinoz akla gelmelidir. Yalancı durağan dönemde (evre 3) ayırıcı tanıya spastik ataksik serebral palsi, spinoserebellar dejenerasyon, lökodistrofi, depo hastalıkları, nöroaksonal distrofi, Angelman sendromu ve Lennox-Gastaut sendromu girmektedir.

Nörofizyolojik Özellikler

RS'lu olguların elektroensefalografileri (EEG) başlangıçta normaldir. Hastalık ilerledikçe temel aktivite yavaşlar ve giderek bozulur. İkinci evreden itibaren önce uyanıklıkta, sonra uykuda fokal, mültifokal veya jeneralize, hastalık süreciyle artan epileptik deşarjlar görülür. Fokal epileptiform anomaliler daha çok sentral, sentro-temporal veya fronto-sentral bölgelerdedir. Nöbetlerin azaldığı son evrede EEG'deki deşarjlar da azalır. Bu sendromda ender görülen EEG paternleri monoton teta ritmi ve psödoperiyodik boşalmıdır. Monoton teta ritmi epileptik aktivitenin azaldığı kronik dönemde görülür, göz açma ve kapamadan etkilenmez. Psödoperiyodik boşalmımlar iki taraflı senkron, düzensiz delta dalgalarından oluşur, ardından temel aktivitede göreceli baskılanma izlenir. Bu boşalmımlar, bazen SSPE'deki periyodik kompleksleri andırırlar.

Nörogörüntüleme

Volümetrik MR görüntüleme çalışmaları ile RS'lu olgularda beynin hacminde hem gri hem de ak maddeyi etkileyen genel bir azalma olduğu gösterilmiştir. Önceki çalışmalarda gri maddenin en çok azaldığı bölgelerin iki taraflı prefrontal, arka frontal ve ön temporal bölgeler olduğu bildirilmiştir. MECP2'deki mutasyonun gösterilmesinden sonraki yıllarda ve mutasyonun saptandığı RS'lu kız çocuklarında yapılan çalışmalarda seçici azalmanın pariyetal lobların gri maddesinde (özellikle arka pariyetal bölge) olduğu, daha ağır fenotipli kız çocuklarında ise ön frontal lob hacminin göreceli biçimde daha az bulunduğu belirtilmiştir. Ak maddedeki azalmanın ise yaygın olduğu bir çok çalışmada vurgulanmıştır.

Nöropatoloji

RS'lu olguların beyin ağırlıkları (yaş ve boylarına oranla) düşüktür. Seçici olarak frontal ve temporal lobların III. ve V. tabakalarındaki piramidal nöronlarda dentritik dallanma sayısının azaldığı saptanmıştır. Serebral korteks, bazal ganglionlar, hipokampus ve amigdalada -kontrollere göre- nöronların küçük olduğu ve yoğun biçimde birarada buldukları gösterilmiştir.

Genetik

Klasik RS'lu olguların yaklaşık % 80'inde metil-CpG-bağlayıcı proteini (MeCP2)

kodlayan MECP2 geninde mutasyonlar vardır. MECP Xq28'de lokalizedir ve X kromozom inaktivasyonundan (XCI) geçer.

MECP2 genomdaki metile olmuş DNA dizilerini bağlayan protein ailesinin bir üyesidir. MECP2 proteini 4 fonksiyonel bölge içerir: 1) 5-metil-sitozini yüksek afiniteyle bağlayan metil-CpG bağlayıcı bölge (MBD), 2) transkripsiyonel baskılama bölgesi (TRD) histon deasetilaz ve transkripsiyonel koreseptör SIN 3A ile etkileşime girer, 3) MeCP2'nin nükleus içine taşınmasından sorumlu nüklear lokalizasyon sinyali, 4) nükleozom merkezine bağlanmayı kolaylaştıran C-terminal bölümü. Kromatine bağlanan MECP2 ile transkripsiyon reseptör kompleksi arasındaki etkileşim kromatin yapısındaki histonların (H3 ve H4) deasetilasyonu neden olur. Deasetile olan histonlar DNA'ya iyice yapışır ve transkripsiyon faktörlerinin dolayısı ile RNA polimerazın DNA'ya bağlanmasını engellerler. Böylece transkripsiyon (genden RNA sentezlenmesi, genin anlatımı) birkaç mekanizmanın daha katılımıyla engellenmiş olur. Mutasyona uğramış MECP2 transkripsiyon baskılayıcı görevini yapamaz. Bu durum merkezi sinir sisteminin gelişimi için önemli olan bir grup genin uygun olmayan ekspresyonuna neden olur.

MECP2 tüm dokularda yaygın olarak eksprese edilir, ancak özellikle beyinde en yüksek düzeydedir. Beyin dokusu içinde en yüksek oranda olduğu hücreler matür nöronlardır. Doğum sonrası beyin gelişimini MECP2'den yoksun fare modeliyle inceleyen bir çalışmada, bu proteinin immatür nöronların üretimi için değil de nöronların olgunlaşması için kritik önemi olduğunu göstermiştir. Gelişmekte olan beyin diğer dokulara göre MECP2 fonksiyonlarına daha çok bağımlıdır. Glial hücrelerde de saptanabilecek düzeyde MECP2 anlatımı vardır. Son çalışmalar astrositlerdeki MECP2 ekspresyonunun nöronal dentritik olgunlaşmayla ilişkili olarak bu sendromun patojenezinde önemli olabileceğini desteklemektedirler.

MECP2'deki mutasyonların hemen hemen tümü 'de novo' (yeni) mutasyonlardır. Sağlıklı veya hafif etkilenmiş anneden kalıtılan mutasyonla ortaya çıkan ailesel olgular istisnadır. MECP2 mutasyonlarının yaklaşık % 67'si 8 CpG dinükleotidinde (R106, R133, T158, R168, R255, R270, R294, R306) C>T değişiminden kaynaklanır. En sık görülen mutasyon R168X'dir. Çoğu MBD'de olmakla birlikte TRD'de de görülebilen 'missense' mutasyonlarda proteinin işlevsel bölgesindeki aminoasitler korunur. MBD'nin distalinde görülen 'nonsense, frameshift, splice-site' mutasyonlarda protein oluşumu erken sonlanır. MECP2 genindeki 'missense' mutasyonlarda bir kodondaki bir amino asid diğeriyle yer değiştirir. 'Nonsense' olanlarda amino asid değişikliği ile kodon durur ve daha kısa protein oluşur. 'Frameshift' (çerçeve kayması) mutasyonlarda insersiyon veya delesyonla genellikle daha kısa bir protein üretilir. 'Splice-site' mutasyonlarda farklı RNA dizisine neden olan değişiklik vardır. 'Missense' dışındaki mutasyonlarda protein kısa (güdük) kalır.

MECP'nin bazı genleri bağladığı ve/veya sessiz hale getirdiği saptanmış, beyin kökenli nörotrofik faktörü (BDNF) kodlayan genin ekspresyonunu düzenlediğini gösterilmiştir. BDNF nörogenezde, nöral plastisitede, öğrenme ve hafızada önemli rol

oyunayan bir nörotrofik faktördür. MECP2 seçici olarak BDNF promoter III'e bağlanır ve BDNF geninin anlatımını baskılar.

Araştırmacılar 2004 yılında RS fenotipiyle büyük oranda örtüşen bir kız olgu, bu olgunun otistik bozukluğu ve hafif-orta zihinsel sorunu olan tek yumurta ikizi ile epilepsi ve zihinsel sorunları olan erkek kardeşten oluşan bir aile bildirmişlerdir. Bu aile bireylerinde MECP2 mutasyonu saptanmamış, Xq22'de lokalize edilen CDKL5 (sikline bağımlı kinaz benzeri 5, serin/treonin protein kinaz 9 olarak da bilinir) geninde mutasyon bulunmuştur. Aynı yıl, başka bir çalışmada erken başlayan infantil spazmları ve RS ile Angelman sendromuna benzeyen klinik özellikleri olan 2 olguda CDKL5'te mutasyonları gösterilmiştir. CDKL5 ve MECP2'nin ortak bir patolojik süreçte rol aldıkları düşünülmüş, ardından CDKL5 geninin doğal tipinin MECP2 fosforilasyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir.

X kromozomu inaktivasyonu (XCI) kadınlardaki iki X kromozomundan birisinin rasgele olarak inaktive edilmesi işlemidir. Amacı X kromozomu ile ilişkili gen ürünlerinin XY erkeklerle XX kadınlarda eşit olmasını sağlamaktır. XCI dişi embriyonik gelişiminin çok erken döneminde veya dişi embriyonik kök hücrelerin ayrışımı sırasında başlar ve herbir dişi somatik hücrede bir X kromozomunun inaktivasyonu ile sonuçlanır. Esas olarak rasgele olan bu süreç, uç derecede kayık/çarpık olursa, maternal veya paternal X kromozomunda tercihli bir inaktivasyon gerçekleşebilir. MECP2 geni de X inaktivasyonundan geçer, klasik RS'lu olguların %91'inde rasgele XCI olduğu gösterilmiştir. Rasgele olmayan XCI daha hafif fenotiplerle birlikte. Mutasyona uğramış MECP2 geninin olduğu X kromozomunun tercihli inaktivasyonu, mutasyonun kötü etkilerine karşı koruyucu yönde etki eder. RS'na neden olan mutasyonu taşıyan fakat semptomsuz veya sadece hafif öğrenme güçlüğü olan kadınlarda rasgele olmayan XCI vardır. Tek X kromozomlu olmaları nedeniyle erkekler MECP2 mutasyonlarından daha ağır derecede etkilenirler.

Genotip-fenotip ilişkisi tümüyle net değildir. Bazı çalışmacılar mutasyonun tipi ile klinik bulgular arasında ilişki bulamamış, birçok araştırmacı ise bir korelasyonun varlığını göstermiştir. İki ayrı çalışmada RS'nun daha hafif formlarının 'missence' mutasyonlu olgularda, daha ağır fenotiplerin ise 'truncating' mutasyonlu hastalarda görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca hafif formların erken değil de geç 'truncating' mutasyonlarla birlikte olabileceği de gösterilmiştir. Sonraki yıllarda nükleer lokalizasyon sinyali kodlayan bölgedeki tam veya kısmi 'truncation'a neden olan mutasyonların tümünün daha ağır fenotiplerle birlikte olduğunu bildirilmiştir. Aynı mutasyonla farklı fenotiplerin ortaya çıkabildiğini bildiren çalışmalarda vardır. Klasik RS'nda fenotipin ağırlığını MECP2 mutasyonunun tipinden çok X kromozomu inaktivasyonunun paternleri belirlemektedir. Varyantları da katarak değerlendirme yapıldığında RS'nun klinik fenotipi ile MEC2 mutasyonunun tipi ve X inaktivasyon durumu arasındaki ilişki karmaşıktır ve bu ilişkiye diğer çevresel ve poligenik faktörler de katılmaktadır.

Atipik Formlar ve Genetik Özellikleri

Bu hastalıkta atipik formlar veya varyantlar sıktır (Tablo 2). Varyantlardan biri baştan itibaren gelişimi yavaş, ancak amaçlı el hareketleri korunan ve/veya stereotipleri olmayan kız çocuklarındaki klinik tablodur. Diğer bir form olan Hanefeld varyantı erken dönemde infantil spazm şeklinde nöbetleri başlayan, daha sonra RS'nun tipik belirtileri gelişen kızları içermektedir. Bir diğer varyant başlangıçtaki normal gelişim dönemini göstermeyen, hatta baş çevresi doğumda küçük olan, olasılıkla konjenital olguları kapsamaktadır. Hafif form (forme fruste) terimi erken dönemde normal gelişimi olan, 2-3 yaşta iken gerileme izlenen, gelişim basamaklarındaki sapmaları daha az belirgin, tüm anormallikleri göstermeyen, klinik gidişi daha uzun olgular için kullanılmaktadır. Konuşmanın korunduğu varyantlı kız çocuklarında dil ve konuşma yetileri yitirilmez veya yeniden kazanılır. Bu formda amaca yönelik el hareketlerinde düzelme olasılığı vardır. 'RS benzeri' belirtileri olan az sayıda erkek olguda gelişme geriliği, amaca yönelik parmak ve el hareketleri kaybı, otistik benzeri davranışlar, yürüme yeteneği kaybı, ilerleyici skolyoz ve nöbetler gözlenmiştir.

Tablo 2. RS varyantları

I. Klasik RS (kız)

Alt tipler: nöbetlerin erken başladığı

II. Atipik RS (kız)

1. 'Forme fruste
2. Çocukluğun geç döneminde regresyon
3. Konuşmanın korunduğu
4. Konjenital
5. Diğerleri

III. Erkek RS

Varyantların giderek daha çok tanınması yanı sıra, RS için klinik tanı kriterlerini tümüyle karşılayan çocukların ancak % 80'inde MECP2 mutasyonlarının saptanabilmesi, tüm teknikler uygulandığında bile genetik test pozitifliğinin % 90-96 düzeyinde kalması, RS'lu olmayan bireylerde MECP2 mutasyonları bulunabilmesi nedeniyle ilk tanımlananlara bağlı kalınarak klasik form ve atipik formlar için tanı kriterleri yeniden düzenlenmiştir.

Konuşmanın korunduğu varyantlı kızların çoğunda, 'forme fruste' ve konjenital varyantlıların ise % 20-40'ında MECP2 mutasyonları saptanmıştır. Konjenital varyantlı

olguların çok azında FOXG1 geninde (beynin erken dönemdeki gelişimde önemli olan 'forkhead box protein G1'ı kodlayan) mutasyon saptanmış olmakla birlikte, bazı araştırmacılar özellikle konjenital varyantlılar ile MECP2/CDLK5'de mutasyonu olmayan klasik RS'lu olgularda FOXG1 geninin incelenmesini önermektedirler.

X'e bağlı baskın geçişli bu hastalığıdaki MECP2 mutasyonları erkekler için genellikle ölümcüldür. Nadiren RS'lu kız çocuğunun erkek kardeşi ağır ensefalopati ile doğar ve 1-2 yıl içinde ölür. Bu gende mutasyonu olan ve yaşayan erkeklerde, genellikle farklı tipte mozaizm veya mutasyonların hafif formları vardır. Bu erkek olguların bir kısmında motor anormalliklerin eşlik ettiği sendromik olmayan ağır zihinsel gerilik görülür. Tipik RS fenotipli az sayıda erkek olguda bu mutasyon için somatik mozaizm veya kısmi ya da tam Klinefelter (47,XXY) karyotipi bildirilmiştir. İlginç olan, bazı mutasyonların özellikle RS fenotipli erkeklerde gösterilmesidir. Örneğin, klasik RS'lu kız çocuklarında saptanmamış olan A140V mutasyonu, hafif zihinsel geriliği olan bir kadın ile aynı aileden ağır zihinsel geriliği olan 4 erkekte bulunmuştur.

Tedavi

RS'nda tedavi esas olarak destekleyici ve semptomlara yöneliktir. Egzersiz ve fizik tedavi programları, tekrarlayıcı el hareketlerini azaltmaya yönelik davranışsal destek ve atel kullanımı, özel eğitim ve ilişkili hizmetlerin sağlanması, iletişim ve beslenme sorunlarına yönelik destekler, skolyoz için cerrahi dahil tedaviler önemlidir. MeCP2'de mutasyonun saptanması ile genetik temeli gösterilen, ayrıca pek çok araştırmada nörobiyolojik, nörokimyasal ve 'neurotransmitter'/reseptör sistemlerdeki değişikliklerin bildirildiği bu hastalığın farmakolojik tedavisi, epileptik nöbetleri olanlar için uygun antiepileptik, ileri dönemlerdeki spastisite için levodopa, bazı solunum sorunları için naltrekson kullanımını içermektedir. L-karnitin sınırlı sayıda olguda bazı semptomlara olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir.

Genetik Danışma ve Prenatal Tanı

Rett sendromu X'e bağlı baskın geçişli bir hastalıktır. Olguların yaklaşık % 99.5'i ailedeki tek hastadır ve yeni 'de novo' mutasyondan veya 'germline' mozaizmi olan anne-babadan hastalığa neden olan mutasyonun geçişiyle ortaya çıkmaktadır. Etkilenmiş bir erkek çocuğu olan babada MECP2 ile ilişkili bir hastalık yoktur veya bu baba MECP2 mutasyonu için taşıyıcı değildir. Aile bireylerinden birinde MECP2 mutasyonu varsa, o bireyin annesinin incelenmesi önerilmektedir. Eğer bir annede hasta çocuğundaki mutasyonun aynısı saptanırsa, olgunun kardeşlerinin konsepsiyonda mutant MECP2 alelini aktarma/kalıtma riski %50'dir. Anne-babada mutasyon yoksa, çocuklar için düşük te olsa risk vardır; çünkü anne veya baba için 'germline' mozaizm dışlanamamaktadır. Klasik RS'lu olgular çocuk sahibi ol(a)masalar da, MECP2 ile ilişkili hastalığı olan her bir çocuğun bu mutasyonu kalıtma riski %50 olarak bildirilmiştir. Mutasyonun kalıtıldığı kızlarda RS gelişme riski yüksektir; ancak kayık XCI süreci farklı fenotiplere neden olabilir. Mutasyonu taşıyan ancak X-kromozomu inaktivasyonu

semptomsuz veya hafif etkilenmiş (öğrenme güçlüğü gibi) dişilerin, çocuklarına bu mutasyonu aktarma riskleri vardır. Bu nedenle MECP2 mutasyonlu bir bireyin olduğu ailelerde, gebelikte amniosentezle veya koryon villus örnekleriyle yapılabilen prenatal tanı önem kazanmaktadır. Bu inceleme öncesinde, ailede MECP2 mutasyonu ve/veya RS olan bireyde hastalığa neden olan alel belirlenmiş olmalıdır. MECP2 mutasyonlu erkek fötüslerin bebeklik süresince yaşayabilenleri, büyük olasılıkla ağır zihinsel özürlü olacaklardır. MECP2 mutasyonu taşıyan kızlarda ise fenotipin nasıl olacağını öngörmek güçtür. MECP2 ile ilişkili hastalık (RS veya bu mutasyonla birlikte zihinsel gerilik) saptanmış bir çocuğu olan anne-babaya yeni bir gebelik durumunda, 'germline' mozaizm dışlanamadığı için prenatal tanı önerilmesi uygun olacaktır.

Son Sözler

Rett sendromunun tanısı temelde kliniğine dayalıdır. Klinisyenlerin genetik incelemeye yönlendirecekleri (klasik veya varyant) olguların seçimi için bu sendromun tanı kriterleri ve klinik evrelemesini iyi bilmeleri gerekmektedir. RS tanı kriterlerinin tümünü veya bir kısmını karşılayan kız çocuklarında mutlaka MECP2 mutasyonuna yönelik genetik inceleme yapılmalıdır. Sendromik olmayan kognitif bozukluğu, ilerleyici belirtilerle giden otizmi veya X'e bağlı nörogelişimsel sorunları olan çocuklar da bu genetik incelemeler açısından dikkatli biçimde değerlendirilmelidirler. Nöbetlerin erken başladığı varyant olgularda CDKL5 mutasyonu da taranmalıdır.

Kaynaklar

- Amir RE, Van den Veyver IB, Schultz R, Malicki DM, Tran CQ, Dahle EJ, et al. Influence of mutation type and X chromosome inactivation on Rett syndrome phenotypes. *Ann Neurol.* 2000;47(5):670-9.
- Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet.* 1999;23(2):185-188.
- Carter JC, Lanham DC, Pham D, Bibat G, Naidu S, Kaufmann WE. Selective cerebral volume reduction in Rett syndrome: a multiple-approoache MR imaging study. *Am J Neuroradiol.* 2008;29(3):436-441.
- Diagnostic criteria for Rett syndrome. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. *Ann Neurol.* 1988;23(4):425-428.
- Glaze DG, Frost JD Jr, Zoghbi HY, Percy AK. Rett's syndrome. Correlation of electro-encephalographic characteristics with clinical staging. *Arch Neurol.* 1987;44(10):1053-1056.
- Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002;6(5):293-297.
- Huppke P, Held M, Laccone F, Hanefeld F. The spectrum of phenotypes in females with Rett syndrome. *Brain Dev.* 2003;25(5):346-351.

- Matijevic T, Knezevic J, Slavica M, Pavelic J. Rett syndrome: from the gene to the disease. *Eur Neurol.* 2009;61(1):3-10.
- Scala E, Longo I, Ottimo F, Speciale C, Sampieri K, Katzaki E, et al. MeCP2 deletions and genotype-phenotype correlation in Rett syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(23):2775-2780.
- Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, Friend KL, McKenzie OL, Archer H, et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2004;75(6):1079-1093.

ÇOCUKTA NÖROPSİKOLOJİK DEĞERLENDİRME

Selin Yağcı Kurtiş

Çocuk ve Ergenlerde Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Giriş

Çocuk ya da pediyatrik nöropsikoloji, çocuk ve ergenlerin beyin ve davranış ilişkilerini inceleyen bilimsel bir çalışma sahasıdır. Bu alanda değerlendirme yapmak isteyen birinin, "gelişimsel dönemler" üzerine bir alt yapısına ve aile, okul, sosyal çevre gibi faktörlerin, çocuğun nöropsikolojik işlevleri üzerinde nasıl bir etkileşim oluşturacağına dair çok yönlü bir bakış açısına sahip olması beklenmektedir. Bu bölümdeki teorik ve pratik bilgiler, pediyatrik nöropsikolojik değerlendirmeye ne zaman başvurulacağı, gelişimsel dönemlerdeki nörolojik ya da psikolojik kökenli streslerin, çocuğun nöropsikolojik işlevselliğini hangi yönde etkileyebileceği ve iyileşme seyrinin ne hızda olabileceği, nöropsikolojik testlerde hangi ölçümsel yöntemler kullanılabilirliği ve değerlendirme sonrasında saptanan sonuçların, tedavi sürecine aktif olarak nasıl katkı sağlayacağına yönelik bir anlayış oluşturma amacıyla derlenmiştir.

Değerlendirme Amaçları

Klinik çocuk nöropsikologlarına yönlendirilen çocuk ve ergenlerde, disleksi gibi öğrenme güçlükleri, yaygın gelişimsel bozuklukları, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu-Obsesif Kompulsif Bozukluk-Davranım Bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklar, kafa travmaları, radyasyon, alkol-kokain kurşun gibi maddelere maruz kalma sonrasında edinilen hastalıklar, serebral palsi, epilepsi, Tourette sendromu ve hareket bozuklukları gibi diğer nörolojik kökenli hastalıklar yer almaktadır. Bu çocukların erken dönemde gelişimsel gerilikleri ebeveynleri tarafından ya da algısal güçlükler ve davranış sorunları okul yaşantısında öğretmenleri tarafından fark edilmiştir. Sonraki adımda psikiyatri, nöroloji ya da psikologlara doğrudan başvurmaları yoluyla ya da diğer tıp hekimlerinin aracılığıyla dolaylı olarak yönlendirilmesiyle nöropsikolojik değerlendirme yapılması istenmektedir. Özetle, çeşitli nörogelişimsel bozukluklar, beyin hasarının varlığı, MSS hastalıklarının tanısında ve uygulanan medikal ya da cerrahi tedavi sonrası meydana gelen değişimlerin ölçülmesi amacıyla çocuk ve ergenlerde nöropsikolojik değerlendirme yapılmaktadır.

Çocukların klinik değerlendirmesini yaparken öncelikle çocuğun içinde bulunduğu yaş dilimi, gelişim basamakları ve muayene için gönderildiği dönemde yaşadığı herhangi bir tıbbi ya da psikoloji içerikli olay göz önüne alınmalıdır. Nörolojik hasarlar, çocuğun içinde bulunduğu yaşa göre farklı sorunlar olarak ortaya çıkabilmektedir. Yetişkinlerde beyin gelişimi daha durağan olarak seyrederken çocukların beyin gelişimi, daha hızlı bir ivmeyle şekillenmektedir. Doğumla birlikte başlayan bu gelişim süreci, erken yetişkinlik dönemine kadar hızı azalarak devam ettiği bilinmektedir. Bu açıdan bakıldığında, yavaşlamış gelişim dönemindekine kıyasla, hızlı değişim süreci içindeyken meydana gelen herhangi bir hasar, beyinde işlevsellik açısından daha belirgin bir kusura yol açması beklenmektedir. Sonuç olarak, nöropsikolojik testlerin verilmesi sırasında çocuğun hangi gelişimsel dönem içinde olduğu, yaşı ve ne tür bir travmayla karşılaşmış olduğu, testlerin sonucunu ve düzelmeye seyrinin ne yönde olabileceği hakkında bilgi vermektedir.

Değerlendirme Öncesi Öykü Alma

Çocuk ve yetişkinlerin nöropsikolojik değerlendirmesinde çeşitli prensipler ortak olsa da (psikometrik testlerin güvenilirliği, Türk toplumuna uyarlanmış olması, uygulama yöntemleri vb.) çocuğun değerlendirilmesinde bazı konular, çocuğun yaşına uygunluğunu ve gelişimsel seviyesine yön verecek kadar ayrı bir önem taşımaktadır. Bu konular, alatta yatan nöropatoloji, aile yaşantısı ve kültürel geçmişi, etnik kökeni, ailenin çocuk yetiştirme biçimi, ebeveynlerinin eğitim durumları ve ailenin ekonomik düzeyi ile yakından ilişkilidir. Nöropsikolojik testler uygulanmadan önce alınan kapsamlı bir öykü ile organik beyin hasarı ile psikolojik faktörlerin ayrı ayrı oluşturabileceği risk faktörleri ya da gelişim sorunları, kısmen ayrıştırılabilmekte ve hastalığın seyrine ilişkin bilgi sunabilmektedir.

Pre-Natal Dönem

Beynin yapısal değişimi, doğum öncesi dönemde başlamakta olup moleküler mekanizmalar ve anatomik değişimler bazında nörobiyolojik açıdan gelişim göstermektedir. Bu alt yapının amacı, ileride, dünyadan alınan bilgilerin işlenmesi, davranışın başlatılması, düşünce ve duyguların düzenlenmesi için, henüz özelleşmemiş dokulardan karmaşık ağlara dönüşmesine zemin hazırlamaktır. Örneğin prenatal erken dönemde bu alt yapı gelişimindeki bir aksama, doğum sonrasında diğer bölümlerde anlatılmış olan anensefali, mikrocefali, heterotopi ya da lizensefali gibi hasarlara yol açarak, gelişimde ya da zihinde çeşitli derecelerde geriliklere yol açabilmektedir. Gebelik sürecinde annenin sağlık durumu ve sağlığına gösterdiği özen (diyet uygulama, sigara içme alkol ya da madde kullanma gibi) çocuktaki olası sorunlar hakkında bilgi sağlayabilmektedir. Annenin gebelik sürecinde epilepsi hastası olması ya da diğer hastalıklara bağlı olarak (PKU gibi) gördüğü medikal tedaviler araştırılmalıdır. Örneğin fetal antikonvülsan sendromu, dil ve gelişimsel sorunlarla yakından ilişkili olduğu bilinmektedir.

Natal Dönem

İnsan beyninin zarar görmeye en yatkın ve korunmasız olduğu dönemin doğum sırasında olması nedeniyle bu sürecin nasıl gerçekleştiği detaylı olarak sorgulanmalıdır. Doğumun zamanında olup olmadığı, ev ya da hastanede mi olduğu, hangi yöntemle doğumun yapıldığı, güç ya da kolay bir doğum olduğuna işaret eden doğum süresinin uzunluğu ve doğum sırası komplikasyon oluşumu (hipoksi gibi), doğum sonrası solunum, rengi gibi bilgileri içeren APGAR skorları mümkünse öğrenilmelidir. Düşük kiloda doğan veya 32 haftadan önce doğan bebeklerin, miadında doğan bebekler ile karşılaştırıldığında, daha yüksek oranda gelişimsel problemler ile karşılaştıkları görülmektedir.

Post-Natal Dönem

Aksonal ve dendritik gelişim, sinaptogenez ve miyelinizasyon yer aldığı merkezi sinir sisteminin oluşum süreci, gebeliğin son dönemleri ile post-natal ikinci dekada kadar uzanmaktadır. Erken dönem nörolojik hasarlar, çocuğun gelişim döneminde gecikmeye ve diğer davranış sorunlarına yol açabileceğinden, olası sorunların varlığı dikkatlice araştırılmalıdır. Bu sorunlar yaşla birlikte çeşitlilik gösterir. Örneğin 4 yaş öncesi motor ve lisan gibi temel becerilerindeki gelişim değerlendirmesi esas alınırken; 4 yaşından sonra dikkat, bellek ve öğrenme, görsel spasyal beceriler ile yürütücü işlevler gibi daha meta-kognisyonu içeren becerilerdeki gelişimin de değerlendirilmesi gerekir.

Nöropsikolojik Değerlendirme

Bebeklerde Değerlendirme

Doğumdan okul öncesi döneme kadar ki süreçte gelişimsel değerlendirmede standart tarama testleri kullanılmaktadır. Denver II, AGTE (Ankara Gelişim Tarama Envanteri) gibi 0-6 yaş grubunda kullanılan testler, Kaba Motor, İnce Motor, Dil ve Kişisel Sosyal gelişim basamaklarını gösteren maddeleri içermektedir. Ayrıntılı değerlendirme için Bayley III gelişimsel testi de verilebilir. Çocukta psikomotor gelişimi değerlendirmek amacıyla Gesell, Bender Gestalt testleri de uygulanabilmektedir.

Çocuk ve Ergenlerde Değerlendirme

Klinik öyküyü alma aşamasında çocuğun günlük yaşamında karşılaştığı güçlükleri öğrenmek, en az testlerde saptanan kusurlar kadar, olası patolojiyi yansıtmada yönlendirici olabilmektedir.

Örneğin, bir görev üzerinde dikkatini sürdürmede güçlükler yaşayan ya da dikkatini kolayca başka uyaranlar tarafından bölünen bir çocukta ön planda dikkat bozukluğu yer alabilir. Sınıf içinde yaşlıtlarına göre daha geç öğrenme, ödevlerini yapma veya eşyalarının nerede olduğunu unutmama, sıklıkla şahsi eşyalarını başka yerde bırakma gibi sorunlar bellek ve öğrenme sorunlarını akla getirmelidir. Kendini ifade etme güçlüğü yaşayan, hatalı telaffuzlarda bulunan, kelime bulma-isimlendirme güçlükleri yaşayan, okuduğunu anlamakta zorlanan, kendisine yapılan şakaları, mecazi anlamda kullanılan

terimleri anlamakta güçlük çeken bu sebeple sosyal olarak geri çekilen çocukta altta yatan sorun lisan bozuklukları olabilir. Yazıdaki düzensizlik, okunaksızlık, çizimlerde bozukluk ya da spor dallarında yaşadığı zorlanmalar görsel spasyal becerilerdeki sorunlara işaret edebilir. Son olarak aile tarafından çocuğun odasının düzensizliği, ödevlerinin başına geçemedeki isteksizliği, bir işe başlama ve bitirme sorunları, düşünmeden hareket etmeyi içeren dürtüsel davranışlara yönelik yakınmalar sıklıkla yürütücü işlev bozukluğunu düşündürmektedir.

Nöropsikolojik değerlendirmede temel olarak incelenen alanlar: (1) dikkat sistemi, (2) yürütücü işlevler, (3) bellek ve öğrenme, (4) lisan ve iletişim becerileri, (5) psikomotor beceriler, (6) görsel spasyal işlevler, (7) genel zeka düzeyi ve (8) duygudurum değerlendirmesini kapsamaktadır. Tablo 1’de içinde bu alanları değerlendirmek için en sık kullanılan psikometrik testler yer almaktadır. Psikiyatrik testler arasında çocuklar için depresyon ve anksiyete ölçekleri ile Beier Cümle Tamamlama Testi, Ebeveynler için Conners Değerlendirme Ölçekleri kullanılmaktadır.

Bilişsel Profiller

Kardiyak sistemi tutan ya da diyabet, hipo-hiperglisemi gibi sistemik hastalıklarda sözel zeka düzeyinde azalma, azalmış dikkat düzeyi gibi bir dizi nöropsikolojik sekel ortaya çıkabilmektedir. Erken dönemde oluşması risk faktörü oluşturmazken geç dönemde tanı almış PKU ve hipotiroidizm vakalarında görsel spasyal becerilerde, dikkat sisteminde, psikomotor beceriler ile kavram oluşturma yetisinde bozukluklar görülebilmektedir. Öğrenme güçlüğü olan çocuklarda görsel spasyal beceriler korunurken sözel zeka düzeyi ve sözel becerilerde bozukluklara rastlanmaktadır. Bununla beraber sözel olmayan öğrenme güçlüğü bulunan çocuklarda baskın olmayan hemisfer fonksiyonlarıyla ilişkili bilişsel işlevlerde bozukluklarla, artmış suisid risklerle, sosyal iletişim becerilerinde ve uyum sağlama yetilerinde sorunlarla karşılaşmaktadır. Çocukluk çağı epilepsilerinde sıklıkla ifade edici dil bozuklukları ile dikkat sistemi, yürütücü işlevler ve görsel motor koordinasyon becerilerinde sorunlar görülmektedir. Çocukluk döneminde başlayıp yetişkinlik döneminde de devam eden dirençli epilepsilerde ise genel zeka düzeyinde azalmaya sekonder hemen hemen bütün kognitif işlevlerde bozukluklar ortaya çıkmaktadır.

Değerlendirme Sonrası Tedavi Seyri: Plastisite

Erken yaş dönemindeki beyin hasarlarında, kaybedilen bilişsel fonksiyonun geri kazanılması için şansın daha yüksek olduğu bilinmektedir. 6 yaş öncesi baskın hemisfer (sol hemisfer) hasarı sonrası dil fonksiyonunda bozulma meydana gelen çocuklar, daha hızlı iyileşme göstermeye meyillidir. Bununla beraber, lezyonun yerleşim yeri ve yaş faktörlerine bağlı olarak alıcı veya ifade edici dil becerisinde bazı dil kalıntı kusurlar da bulunabilmektedir. Sonuç olarak dil bozuklukları ve düzelme seyri, çocukta nörolojik hasarın meydana geldiği yaş ve lezyonun yerleşim yerinin birleşik etkisi göz önüne alınarak yorumlanabilir.

| Tablo 1 | | |
|--------------------------------------|--------------------|--|
| Test | Yaş Aralığı | İşlev |
| Yürütücü İşlevler | | |
| Stroop Testi | 4-16 | Odaklanmış ve seçici dikkat, Bilgi işleme hızı |
| Saat Çizme | 8-16 | Planlama, Soyut düşünme, Motor koordinasyon |
| İz Sürme Testi | 8-16 | A formu: Motor hız, Görsel tarama, B formu: Dikkat, Çalışma belleği, Set değiştirme |
| Sözel Akıcılık | 6-16 | Semantik Akıcılık: Semantik belleği, Kullanma; Leksikal Akıcılık: Belleği tarama |
| İşaretleme Testi | 8-16 | Stratejik planlama, Set değiştirme, Perseverasyon, Soyut düşünme, Kavramsallaştırma |
| Wisconsin Kart Eşleme Testi | 6-16 | Stratejik planlama, Set değiştirme, Perseverasyon, Soyut düşünme, Kavramsallaştırma |
| Sayı Dizini/WISCR alt test | 6-16 | Anlık dikkat düzeyi, Çalışma belleği |
| Şifre/WISCR alt test 6-16 | 6-16 | Bilgi işleme hızı |
| Yargılama/WISCR alt test | 6-16 | Karar verme, Akıl yürütme |
| Benzerlikler/WISCR alt test | 6-16 | Üst düzey analogik soyut düşünme |
| Bellek ve Öğrenme | | |
| California İşitsel Sözel Öğrenme-Çoc | 4-16 | Anlık hatırlama, Gecikmeli ve tanıyarak +hatırlama, Toplam öğrenme düzeyi, Stratejik öğrenme, Öğrenmede karışma etkileri |
| SBST-Çocuk formu | 4-16 | Anlık hatırlama, Gecikmeli ve tanıyarak hatırlama, Toplam öğrenme düzeyi, En yüksek öğrenme, Kriteria ulaşma düzeyi |
| Benton Görsel Bellek Testi | 8-16 | Çizimli ve Göstermeli 2 formu vardır. Görsel bellekten geri getirme ve tanıyarak hatırlama süreçleri |

| Tablo 1'in devamı | | |
|---|-------------|---|
| Test | Yaş Aralığı | İşlev |
| Rey-Osterrieth Karmaşık Figür Testi | 8-16 | Sözel olmayan öğrenme için anlık, gecikmeli ve tanıyarak hatırlama |
| Wechsler Şekil Belleği Alt testi | 6-16 | Görsel öğrenme için anlık, gecikmeli ve tanıyarak hatırlama |
| Lisan İşlevleri | | |
| Peabody Resim Kelime Testi | 2,5-16 | Görsel alıcı dil düzeyi |
| Boston İsimlendirme Testi | 8-16 | Kelime bilgisi, Kelime hatırlama ve konfrantasyonel isimlendirme becerisi |
| Sözcük Dağarcığı/WISCR alt testi | 6-16 | Kelime bilgisi |
| Aritmetik/WISCR alt testi | 6-16 | Aritmetik problem çözme becerisi |
| Görsel Spasyal İşlevler | | |
| Rey-Osterrieth Karmaşık Figür Testi | 8-16 | Çizim becerisi, Görsel motor Planlama ve organizasyon |
| Bender Gestalt Motor Algılama | 5-11 | Görsel motor koordinasyon |
| WISCR alt testler: Labirentler | 6-16 | Görsel mekansal yapılandırma-Algılama obje tamamlama, Küp Desen, Resim düzenleme, Parça birleştirme |
| Benton Çizgi Yönü Belirleme | 7-16 | Görsel mekansal algılama, Yönelim |
| Hooper Görsel Algısal Organizasyon | 7-16 | Görsel algılama ve tanıma, Çalışma belleği |
| Genel Zeka Düzeyi | | |
| Wechsler Çocuklar için Zeka Testi-WISCR | 6-16 | Sözel, Performans ve Genel Zeka düzeyi |
| Good Enough Harris Adam Çizme/Alexander Pratik Zeka | 4-14 | Genel zeka düzeyi |

Erken dönemdeki hasarların, iyileşmeyi hızlandırıcı etkisine karşı tek istisna Landau Kleffner sendromu ya da kazanılmış çocukluk çağı afazisi tabloları gösterilebilir. Bu sendromda semptomlar ve kayıplar ne kadar "erken" belirirse, hastalık seyrinin de o kadar "kötüleşme" göstermesi beklenmektedir.

Dil becerilerindeki avantajlı düzelme, semantik bellek için geçerli olsa da, aynı durum anısal (epizodik) bellek için yarar sağlamamaktadır. Erken dönemde unilateral hipokampal hasarı bulunan çocuklara bakıldığında ileri yaşlarda da anısal bellek sorunlarının devam ettiği ancak semantik belleğin korunduğu dikkat çekmektedir.

Kapalı kafa travması, radyasyon tedavisi gibi daha yaygın beyin hasarı oluşturan tablolarda ise özellikle genç çocuklarda iyileşme oranı daha zayıf görülmekte, plastisite açısından daha az kanıtlar bulunmaktadır. Plastisitenin gerçekleşme olasılığı, lezyonun yer almadığı karşı hemisferin korunması, lezyonlu hemisferle olan aksonlarının, karşılıklı liflerin zarar görmemesi oranı göz önüne alınarak değerlendirilmektedir. Ayrıca kadın beyninin erken dönem beyin hasarlarına karşı daha hızlı adapte olabilme kapasitesinden dolayı bu cinsiyette olmak da plastisite varlığı açısından olumlu görülmektedir.

Sonuç olarak nörolojik bir hasar sonrası çocuk beyinde zarar gören fonksiyonun düzelmesi için olası plastisite durumunu değerlendirmede 3 faktörün etkileşimini göz önüne almaktayız: (1) patoloji (türü, boyutu, lezyonun meydana geliş zamanı); (2) çocuğun içinde bulunduğu gelişimsel basamak ve cinsiyeti; (3) psikososyal çevre.

Kapanış

Yetişkin beyinde meydana gelen hasar, bir kapasite ya da becerinin yitimi veya kişilik değişimi gibi açıkça gözlemlenebilir bir sorun ortaya çıkarırken; çocuklarda meydana gelen hasarlarda, kazadan hemen sonra iyileşme fazının da devreye girmesiyle, nöropsikolojik bozuklukların daha az görülmesine yol açmaktadır. Bu durum çocuk ve yetişkinlerde nörolojik tablonun farklılığından ya da işlevsel plastisite hızı farkından kaynaklanıyor olabilir. Çocuklarda beyin gelişimi, gelişimsel dönemler ve hastalıklara ilişkin alt yapısı olan uzman bir klinik nöropsikolog tarafından yapılacak kapsamlı nöropsikolojik değerlendirme, mevcut döneme ilişkin beyin ve davranış işlevselliğinin statik ölçümünde olduğu kadar ileride gelişebilecek bilişsel ve davranışsal güçlükleri yordama açısında dinamik bir rehber olabilmektedir.

Kaynaklar

- Anderson V, Northam E, Wrennall J. *Developmental neuropsychology: A clinical approach*. Psychology Press, 2014.
- Bishop DV. Age of onset and outcome in acquired aphasia with convulsive disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1985;27(6):705-712.
- Fennell Eileen B. "Issues in child neuropsychological assessment." *Clinician's guide to neuropsychological assessment*. 2000: 357-381.
- Stiles J. "Cognitive development following early brain injury: evidence for neural adaptation." *Trends in cognitive sciences* 2005;3:136-143.
- Vargha-Khadem F. "Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory." *Science*. 1997;277:376-380.

ÇOCUK VE ERGENDE MADDE BAĞIMLILIĞI VE NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLARI

Betül Tekin Güveli, Ersin Uygun

Çocuk ve Ergen Nörolojik Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Giriş

Madde bağımlılığı, özellikle toplumun genç nüfusunu, yalnızca sağlık açısından değil sosyolojik ve ekonomik olarak da tehdit eden ciddi bir sorundur. Bu bölümde madde ve bağımlılığın tanımı, mekanizmaları, nörolojik komplikasyonları kısaca özetlenecek, yer yer intoksikasyon bulgularına da yer verilecektir.

Madde nedir? Dünya Sağlık Örgütü bitkisel kökenli veya sentetik olup merkezi sinir sistemini etkileyerek fiziksel ve/veya ruhsal bağımlılık hallerine yol açan ve tutku yaratan bütün maddeleri “uyuşturucu madde” olarak tanımlar. Bugün ülkemizde bağımlılık yapıcı maddeler için genel olarak uyuşturucu tanımı kullanılmakla birlikte bağımlılık yapan bazı maddelerin uyarıcı özelliklerinin olduğu da bilinmektedir.

Bağımlılık nedir? Tıbben önerilmiş olsun ya da olmasın, psikoaktif madde, alkol veya tütün almak için, sıklıkla güçlü, bazen önüne geçilmez arzu duymadır. Aşağıdakilerden üç ya da daha fazlası son bir yıl içinde bulunuyorsa, kesin bağımlılık tanısı konulabilir:

- Maddeyi almak için çok güçlü bir istek veya zorlantı
- Madde alma davranışını denetlemede güçlük
- Madde kullanımı azaltıldığında ya da bırakıldığında fizyolojik bırakma (yoksunluk) sendromu: Maddenin tipik bırakma sendromu, ya da bırakma belirtilerini giderebilmek için aynı ya da benzer maddeyi kullanma
- Tolerans belirtileri, daha düşük dozlarda ortaya çıkan etkilerin ortaya çıkabilmesi için, daha yüksek madde dozlarına gereksinim duyulması
- Maddeyi elde etmek, kullanmak ve ya etkilerinden kurtulmak için harcanan zamanın diğer ilgi ve uğraşlara yer bırakmayacak şekilde giderek artması
- Aşırı alkol nedeniyle karaciğer bozukluğu, ağır madde kullanımı dönemlerini izleyen depresif duygu durum, bilişsel yetilerde ilaç kullanımına bağlı bozulma gibi zarar görüldüğüne ilişkin açık verilere karşın madde kullanımını sürdürme

Bağımlılık yapıcı maddeler nelerdir?

- Sigara (tütün)
- Alkol
- Opiyatlar: Morfin, eroin, kodein, metadon, meperidin
- Uyarıcılar: Amfetamin, kokain, ekstazi, kafein
- Merkezi sinir sistemini baskılayanlar: Barbitüratlar, meprobomat, benzodiazepinler, biperiden hidroklorür
- Halüsinojenler: LSD (Liserjik Asid Dietilamid), meskalin, psilocybin, DMT (dimetiltriptamin), DET (dietyl triptalmin), DOM (dimetoksimetil amfetamin), MDA (metilendioksi amfetamin)
- Uçucu maddeler (Volatile hydrocarbons): Tiner, benzen, gazolin, glue (Bali gibi yapıştırıcılar)
- Esrar ve benzerleri
- Sentetik kannobinoidler (Bonzai, Jamaica)

Türkiye'deki Madde Bağımlılığının son durumu nedir?

2011 yılında Türkiye uyuşturucu ve uyuşturucu bağımlılığı izleme merkezi (TUBİM) tarafından yapılan madde kullanımı araştırmasında çalışmada yaşam boyu madde kullanımı sıklığı genel nüfusta %2,7, lise öğrencilerinde %1,5 bulunmuştur. En sık kullanılan maddeler; esrar (%84,1), uçucular (%32,9) ve uyarıcılardır (%22,7). Özellikle 2010 yılından itibaren sentetik kannabinoidler (Bonzai), Türkiye piyasasında görülmeye başlanmış ve maddenin kullanım ve bulunabilirlik oranında çok ciddi bir artış olmuştur. Bu duruma bağlı olarak sentetik kannabinoidlerin gelecekte ülkemiz için çok daha büyük bir problem olması beklenebilir.

Ülkemizde 2012 yılında yapılan bir başka çalışmada, uyuşturucu madde tedavisi gören 4.720 kişiden %0,53'ünün 15 yaş altında olduğu (en küçük kişi 11 yaşında) tespit edilmiştir. İlk kez uyuşturucu madde kullanmaya başlama yaşı, 15 yaşından küçükler için % 10,7, 15-19 yaşları arasındakiler için %36,9 olarak bildirilmiştir.

Adli tıp kurumunun otopsilere dayandırılarak hazırladığı bir diğer raporda, uyuşturucuya bağlı ölümlerde minimum yaş ortalaması 2007 yılında 18 iken, 2012 yılında 12 olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar ülkemizde hem uyuşturucuya başlama hem de uyuşturucudan ölme yaşının çocukluk dönemine dek indiğini göstermektedir.

Madde bağımlılığının nörolojik komplikasyonları: Özellikle ülkemizde bulunan ve sık kullanılan maddelerin etki mekanizmaları ve olası nörolojik komplikasyonlarına değinilecektir.

Sigara: Nikotin beyinde locus coeruleus'tan norepinefrin salımına yol açarak huzursuzluk ve arama davranışı gibi yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkmasına; nükleus accumbens'ten dopamin düzeylerini direkt olarak yükselterek haz oluşumuna yol açar. Düzenli sigara içimi beyinde nikotinik reseptör sayısını artırır. Sonuçta uyarıcı etki, öfori, bağımlılık, enerji artışı, konsantrasyon artışı, el-göz koordinasyonunu artışı ve iştah azalması gibi belirtiler oluşturur. Düşük dozlarda nikotin, bulantı kusma, hipersalivasyon, periferik vasokonstriksiyona bağlı solukluk, güçsüzlük, peristaltizmin artmasına bağlı karın ağrısı, ishal, baş dönmesi, baş ağrısı, kan basıncında artma, taşikardi, tremor ve soğuk terlemeye neden olabilir. Nikotin toksisitesinde, konsantrasyon güçlüğü, konfüzyon ve duyuşsal algı bozuklukları gelişebilir.

Ayrıca uyku bozukluğuna (özellikle REM uykusunda azalmaya) yol açar ve serebrovasküler hastalıklar için de önemli bir risk faktörüdür.

Alkol: Korteks hücreleri üzerine inhibitör etki yaparak üst merkezlerin denetimini zayıflatır. Alkolün kan düzeyindeki artış beyin sapına da etki ederek uyanıklığı azaltır. Alkol bağımlılığı sürecinde oluşan asetaldehidin, beyindeki nörotransmitterleri etkileyerek opioid benzeri etki oluşturduğu ve bağımlılığın oluşumunda rol oynadığı da bildirilmiştir. Başlıca nörolojik komplikasyonları şöyledir;

- Epileptik nöbetler
- Periferik nöropati
- Serebrovasküler hastalıklar
- Serebellar dejenerasyon
- Santral pontin miyelinozis
- Demans

• **Uyku bozuklukları:** Uykuya girişi kolaylaştırmakla birlikte uykunun sonraki evrelerinde bozulma, REM uykusu supresyonu, sık uyanmaya bağlı uyku kalitesinde kötüleşme

• **Wernicke ensefalopatisi:** Özellikle ağır alkol bağımlılığı ve tiamin eksikliğine bağlı ortaya çıkar. Klinik olarak bakış paralizi, nistagmus, ataksi ve konfüzyon ile karakterizedir.

• **Korsakof sendromu "Alkol amnezik bozukluğu":** Anterograd ve retrograd amnezi, iç görü azlığı, öğrenme yeteneğinin bozulması, algısal ve kognitif bozulma söz konusudur. Konfobülasyonlar genellikle hastalığın başlangıcında izlenir ve daha sonraları kaybolur. Konfüzyon, illüzyon, hallüsinasyon ve hezeyanlar sıktır.

• **Marchiafava-Bignami Sendromu:** Korpus kallozumda ilerleyici bir dejenerasyon sonucu oluşur. Mutism, konuşma ve anlama bozukluğu ile karakterizedir.

• **Deliryum tremens:** Alkol yoksunluğuna bağlı olarak ortaya çıkan akut konfüzyon, ajitasyon ve deliryum tablosudur.

Opiatlar (Eroin): Serebral opioid reseptörleri üzerine etkili oldukları buna bağlı klinik bulguların ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Aynı zamanda dopaminerjik ve noradrenerjik nörotransmitter sistemi üzerine de belirgin etki eder. Serebral korteks ve limbik sisteme projekte olan ventral tegmental alandaki dopaminerjik nöronların aktive edilmesi aracılığıyla da bağımlılığa neden olmaktadır. Başlıca nörolojik komplikasyonları şöyledir;

• İntoksikasyon bulguları: Uyku hali, sersemlik, dizartri, öfori, solunumun yavaşlaması, pupil değişiklikleri ve overdoz triadı: koma, apne, pinpoint pupillalar

- Deliryum ve demans
- Uyku bozuklukları
- Steril olmayan intravenöz kullanım sonucu gelişen menenjit ve beyin absesi
- Transvers miyelit
- Pleksitis
- Periferik nöropati
- Parkinsonizm
- Kraniyal görüntülemelerde, prefrontal kortekste atrofi
- Otopsielerde globus pallidus dejenerasyonu ve spinal gri cevherde nekroz

Uyarıcılar

-**Amfetamin ve Extasy:** Presinaptik uçlardan katekolaminlerin, özellikle dopaminin salınımına yol açarak primer etkilerini gösterirler. Ventral tegmental alandan serebral kortekse ve limbik bölgelere ulaşan dopaminerjik nöronlarda da etkilidirler. Ayrıca orbitofrontal korteksin amfetamin bağımlılığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

-**Kokain:** Sinir uçlarında katekolamin geri alınımını ve sinapstaki dopamin geri alınımını engelleyerek periferik sinirlerde uyarı oluşumunu ve iletimini engeller, santral sinir sistemini ise doğrudan uyarır. Serotonin üzerine de etkilidir. Bu durum sonucu hiperaktivite, iştah azalması, stereotipik hareketler ve uyanıklık oluşur. Başlıca nörolojik komplikasyonları şöyledir;

- Baş ağrısı
- Bilinç değişiklikleri (konfüzyon, koma)
- Epileptik nöbetler

- Kognitif bozukluk
- Serebrovasküler bozukluklar (özellikle intrakraniyal kanama)
- Toksik ensefalopati
- Otonomik hiperaktivite (tremor, terleme, midriazis, huzursuzluk, taşikardi, tansiyon değişiklikleri)
- Uyku bozuklukları

Halüsinojenler (LSD): Serotonin sisteminde raphe nükleusta bir otoreseptör agonistidir. Ayrıca serotonin-2 agonisti ya da parsiyel agonisti olarak da etki eder. Sıklıkla taşikardi, hipertansiyon, hipertermi, terleme, bulanık görme, pupiller dilatasyon ve konfüzyona neden olur.

İnhalanlar: Lipofilik bileşiklerdir bu nedenle beyin ve yağ dokusunda kandan daha yüksek konsantrasyondadır. Uçucuların hücrel mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte hücre membranı akışkanlığı, γ -aminobütirik asit (GABA)-kapaklı klorür kanalları ve 5-hidroksitriptamin tip 3A (5-HT3A) reseptörlerinin üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. Başlıca nörolojik komplikasyonları şöyledir;

- Baş ağrısı
- Periferik nöropati
- Serebellar dejenerasyon
- Parkinsonizm
- Demans
- Deliryum
- Kraniyal görüntülemelerde, yaygın lökoensefalopati ve serebral, serebellar ve beyin sapı atrofsi

Esrar: Kannabinoid reseptörleri ile etkileşerek mesolimbik ödül sisteminde dopamin salınımını artırır.

- Kognitif bozukluk (özellikle dikkat ve bellek)
- Epileptik nöbetler
- Kaslarda spastisite ve derin tendon reflekslerinde artma
- Kraniyal görüntülemelerde, serebral ventriküllerde genişleme, özellikle frontal, limbik ve serebellar alanlarda fonksiyonel değişiklikler

Sentetik kanabinoidler “Bonzai”: Dozaj ve içerik açısından yapıları tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine dair bilgi çok azdır. Lipofilik olan bu moleküller, yüksek dağılım hacmine sahiptir ve kronik kullanımda vücudun yağ kompartmanlarında depolanırlar. Başlıca nörolojik komplikasyonları epileptik nöbetler ve serebrovasküler hastalıklardır.

Çocuk ve ergenlerde madde bağımlılığı: Çocuk ve ergen beyni, nöron sayısı, dendritik bağlantılar ve miyelinizasyon derecesi açısından erişkinden oldukça farklıdır. Bağımlılık yapıcı maddeler, ergenlik döneminde, aslında oldukça dinamik bir dönemde olan beynin, hem anatomik hem de fizyolojik yapısını bozmakta, bunun sonucunda başta kognitif fonksiyonlar ve davranış bozukluğu olmak üzere pek çok komplikasyona neden olmaktadır.

Literatürde son yıllarda on beş yaş ve altı çocuklarda madde kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar, özellikle madde kullanımına bağlı gelişen kognitif ve davranış değişiklikleri ile beynin yapısal etkilenmeleri üzerine odaklaşmıştır.

Örneğin Gogtay ve ark, beyin matürasyonun, esrar kullanımına 15 yaş ve altında başlayanlarda, daha geç yaşta başlayanlara göre daha fazla geciktğini, geç adolesan dönemde gri madde kaybının daha çok arttığını bildirmiştir. Yine Fontes ve ark, esrar kullanımına 15 yaş ve öncesinde başlayanlarda, daha geç başlayanlara göre kognitif etkilenmenin daha fazla olduğunu ileri sürmüşlerdir. Gilman ve ark, esrar kullanan ergenlerde, özellikle kantitatif nukleus accumbence ve amigdala değişiklikleri olduğunu tespit etmişlerdir.

Bir başka çalışmada ise Rubinstein ve ark, günde 1-5 adet sigara içen adolesanlarda fMRI’da sol anterior singulat, bilateral oksipital bölge, sağ hipokampustaki BOLD artışını, erişkin ağır içicilerle aynı düzeyde olduğunu tespit etmişlerdir.

Bu çalışmalar, madde bağımlılığının, ergen beynine olan etkilerinin erişkinden farklı olabileceğinin kanıtı olarak da kabul edilebilir.

Sonuç

Madde bağımlılığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek artmaktadır. Özellikle madde bağımlılığı ve maddeye ilk kez başlama yaşının artık çocukluk dönemine indiği araştırmalarla gösterilmiştir. Tüm bunlar özellikle çocuk nörolojisi ile ilgilenen hekimlerin, gelecekte daha sık ve farklı madde bağımlılığı komplikasyonlarıyla karşılaşabileceğini de düşündürmektedir.

Kaynaklar

Amerika Psikiyatri Derneği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı DSM 5. 2013.

Benjamin J, Virginia AS, Kaplan RP. Sadock’s Comprehensive Textbook of Psychiatry, 9th Edition, 2009 Lippincott Williams & Wilkins.

- Cüneyt Evren, Müge Bozkurt. Sentetik Kannabinoidler: Son Yılların Krizi Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences. 2013;26:1-11.
- Fontes MA, Bolla K, Cunha PJ, Jungerman P, Laranjeira R, Bressan RA, ve ark. Lacerda. Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning The British Journal of Psychiatry. 2011; 198: 442–447.
- Gilman JM, Kuster JK, Lee S, Lee MJ, Kim BW ve ark. Cannabis Use Is Quantitatively Associated with Nucleus Accumbens and Amygdala Abnormalities in Young Adult Recreational Users. The Journal of Neuroscience. 2014;34(16):5529 –5538.
- Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC ve ark. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:8174–8179.
- Ögel K, Taner S, Eke CY. Onuncu sınıf öğrencileri arasında tütün, alkol ve madde kullanım yaygınlığı: İstanbul örnekleme Journal of Dependence. 2006;7:18-23.
- Rubinstein TL, Moscicki AB, Dryden W, Rait, Simpson GV. Smoking-Cue Induced Brain Activation In Adolescent Light Smokers. J Adolesc Health. 2011;48(1):7–12.
- Sağlık bakanlığı Madde Bağımlılığı Tanı ve Tedavi Kılavuzu El kitabı
<http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/Yayin/461>
- Selahattin Artuç, Kamil Hakan Doğan, Şerafettin Demirci. Uyuşturucu maddelerde yeni trend: Sentetik kannabinoidler. Adli Tıp Bülteni, 2014;19(3):198-203.
- T.C.İçişleri Bakanlığı Emniyet Genel Müdürlüğü Kaçakçılık ve Organize suçlarla mücadele daire başkanlığı EMCDDA 2013 Ulusal raporu
www.sck.gov.tr/oecd/2013%20Türkiye%20Uyuşturucu%20Raporu.pdf

ÇOCUKTA KRANİYAL GÖRÜNTÜLEMEDE YAŞLA İLGİLİ FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Deniz Esin Tekcan, Naci Koçer

Çocuk ve Ergenle Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

GİRİŞ

Beyin maturasyonu önceden belirlenmiş program çerçevesinde çeşitli aşamalardan geçerek gerçekleşir. Modern görüntüleme yöntemlerinden önce in vivo normal beyin maturasyonunu göstermek mümkün değildi. Gelişen beyin görüntüleme yöntemleri sayesinde sulkus-girus morfolojisi, miyelinizasyon paterni, parankimal-biyokimyasal değişiklikler, lokal spesifik beyin aktiviteleri değişimi gibi beyin maturasyonu ile ilgili bilgi almak mümkün olmuştur. Transfontanel ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) beyin maturasyonunda gros morfolojik değişiklikleri göstermektedir. MR görüntüleme ise ak madde-gri madde ayrımını, miyelinizasyona sekonder mikrostrüktürel değişiklikleri göstermede yüksek sensitiviteye sahiptir. Miyelinizasyon, beyin dokusunda T1-T2 relaksasyon zamanlarını değiştirir. Transvers manyetizasyon değerlerindeki farklılık ya da beyindeki suyun mikroskopik difüzyon hareket farklılıkları nöral parankimde maturasyonla oluşan biyokimyasal değişiklikler sonucudur. MR spektroskopisi beyindeki metabolik konsantrasyon grafiğini indirek olarak gösterir. Lokal serebral kan oksijenizasyonu BOLD (Blood Oxidation Level Dependent) ile değerlendirilir.

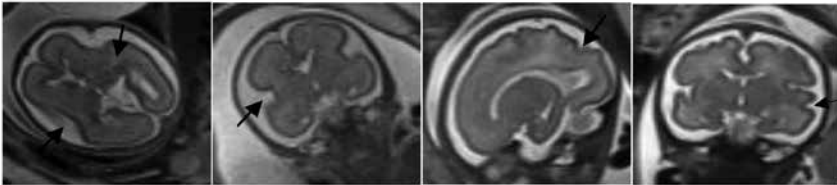
NORMAL PRENATAL BEYİN GELİŞİMİ

İlk olarak gebeliğin 35. gününde bilateral serebral hemisferleri oluşturacak olan serebral veziküller foramen Monro düzeyinde dışa doğru kabanklık şeklinde görünür. Bu evrede vezikül duvarları incedir ve lamina terminalis aracılığıyla orta hatla bağlantılıdır. Lamina terminalisler gelişmezken serebral veziküller lateral ve 'cranio-caudal' yönde ekpanse olarak genişler. Bu gelişim sırasında duvardaki hücresel tabaka gelişerek germinal matriksi oluşturur. Başlangıçta germinal matriks tek bir zondan (ventriküler zon) oluşur. Daha sonra periferik subventriküler germinal zon oluşur. Ventriküler zon serebral korteksteki nöronların büyük çoğunluğunu oluştururken, subventriküler zon esas olarak glial hücreleri oluşturur. Her bir vezikülün dorsal-medial tarafından vasküler bölümler gelişir. Oksipital pol yaklaşık 43, temporal pol 50. gebelik gününde gelişmeye başlar. Gestasyonun erken haftalarında serebral hemisfer yüzeyleri düzdür. En erken gelişen sulkus primitif Sylvian fissür gestasyonun 4. ayında oluşur (Şekil-1,2,3). Daha

sonra gelişen sulkuslar kalkarin, parietooksipital, singulat sulkus 5. ayda (20-22. gebelik haftası); rolandik (santral), interpariyetal ve süperior temporal sulkus 6. ayın sonlarında (25.haftada) (Şekil-4); presantral, postsantral, süperior frontal ve orta temporal sulkuslar 7. ayda (24-28.hafta) oluşur (Şekil-5,6). Sulkal formasyonun geç oluşmasından dolayı prematüre infantlarda sulkuslar sığ ve azdır. Lizensefali gibi yanlış tanıları koymamak için sulkal patern değerlendirilmesinden önce post-konsepsiyonel yaşın bilinmesi doğru değerlendirme için çok önemlidir.

Van der Knaap giral gelişimi; (1) 32 haftadan önce, (2) 33-34 hafta, (3) 35-37 hafta, (4) 38-41 hafta, (5) 41 hafta sonrası olacak şekilde 5 evreye ayırmıştır. Buna göre giral gelişim değerlendirilmesinde girus genişliği ve sulkus derinliği ölçülmektedir. Ruoss ve ark. ise sulkus- girus derinlik-genişlik oranları üzerinden hesaplanan sistem geliştirmişlerdir.

Sensörimotor ve vizuel yollarda giral gelişim daha hızlıdır. Ayrıca bu alanlar miyelinizasyonun, kortikal mikrostrüktürel maturasyonun, glikoz alımının ve kimyasal maturasyonun da en hızlı olduğu yerlerdir. Bu alanlarda rölatif serebral perfüzyon fazladır. Frontobazal, frontopolar, anterior temporal bölgeler maturasyon ve miyelinizasyonun en yavaş olduğu alanlardır.

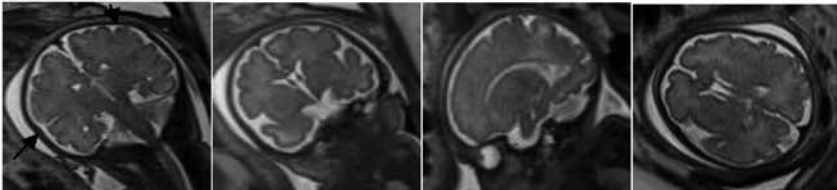


Şekil 1

Şekil 2

Şekil 3

Şekil 4



Şekil 5

Şekil 6

Şekil 7

Şekil 8

YAŞA GÖRE MİYELİNİZASYON

| YAŞA GÖRE MİYELİNİZASYON | | |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Anatomik Bölge | T1-Ağırlıklı görüntüler | T2-Ağırlıklı görüntüler |
| Süperior serebellar pedinkül | 28. gestasyon haftası | 27. gestasyon haftası |
| Medial longitudinal fasikül | 25 gestasyon haftası | 29 gestasyon haftası |
| Medial lemniscus | 27 gestasyon haftası | 30 gestasyon haftası |
| Lateral lemniscus | 26 gestasyon haftası | 27 gestasyon haftası |
| Orta serebellar pedinkül | Doğumda | doğumdan 2 aya kaadar |
| Serebellar ak madde | doğumdan 4 aya kadar | 3-5 ay |
| İnternal kapsül arka bacağı | | |
| Anterior kısmı | İlk ay | 4-7 ay |
| Posterior kısmı | 36. gestasyon haftası | 40. gestasyon haftası |
| İnternal kapsül ön bacağı | 2-3 ay | 7-11 ay |
| Genu korpus kallozum | 4-6 ay | 5-8 ay |
| Splenium korpus kallozum | 3-4 ay | 4-6 ay |
| Oksipital ak madde | | |
| Santral | 3-5 ay | 9-14 ay |
| Periferik | 4-7 ay | 11-15 ay |
| Frontal ak madde | | |
| Santral | 3-6 ay | 11-16 ay |
| Periferik | 7-11 ay | 14-18 ay |
| Sentrum semiovale | 2-4 ay | 7-11 ay |

NORMAL POSTNATAL BEYİN GELİŞİMİ

Postnatal beyin gelişiminde görüntüleme özelliklerinin temeli miyelinizasyon gelişimine bağlı olarak oluşan sinyal değişiklikleridir. Beyin miyelinizasyonu gestasyonun 5. ayında kraniyal sinirlerin miyelinizasyonu ile başlar ve hayat boyu devam eder. Miyelinizasyon kaudalden kraniyale, dorsalden ventrale doğrudur. Beyin sapı serebellum ve bazal gangliyonlardan, serebellum ve bazal gangliyonlar ise serebral hemisferlerden daha önce miyelinize olur. Posterior bölümler daha önce miyelinizasyona başlar; oksipital loblar frontal loblardan daha önce miyelinize olur. Medial lemniscus ve medial

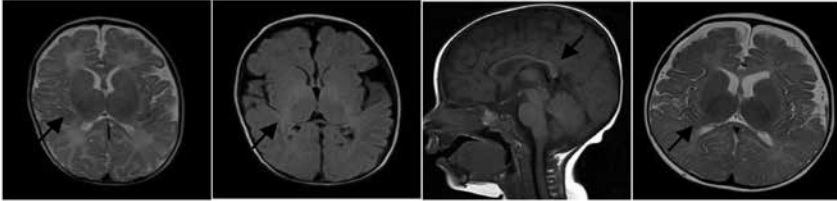
longitudinal fasikulusu içeren dorsal beyin sapı, kortikospinal traktusu içeren ön beyin sapından daha önce miyelinize olur. Hayatın erken dönemlerinde kullanılacak olan fonksiyonel sistemler daha önce ve hızlı gelişmeye başlar (Şekil-9,10,11,12). Vestibüler, akustik, taktil ve proprioseptif duyuları taşıyan medial longitudinal fasikulus, lateral ve medial lemniskus, inferior ve süperior serebellar pedinküller doğumda miyelinizdir. Motor impulsları serebelluma taşıyan orta serebellar pedinkül ise daha geç ve yavaş miyelinize olurlar. Serebrumda ise genikulat ve kalkarin (optik), postsantral (somestetik), presantral (propriokinestetik) alanlar daha önce miyelinizasyona başlarken posterior pariyetal, temporal, frontal gibi assosiasyon alanları geç miyelinize olur.

Spin-Echo

Genel olarak hayatın ilk 6-8 ayında ak madde maturasyonu en iyi T1 ağırlıklı imajlarda görülürken 6-18 aylar arası T2 ağırlıklı imajlar daha yararlıdır. Beyin sapı ve serebellum maturasyonunda T2 ağırlıklı kesitler daha sensitiftir.

T1 Ağırlıklı İnceleme

Yenidoğanlarda T1 ağırlıklı görüntüleme özellikleri erişkindeki T2 ağırlıklı incelemeye benzer; ak madde gri maddeden daha düşük sinyal intensitesine sahiptir. Ak madde mature oldukça sinyal intensitesi gri maddeye göre artar. Posterior fossa oluşumları neonatal dönemde yüksek sinyal intensitesindedir. Serebellar derin ak maddede sinyal intensitesinde artış ilk ayın sonunda olurken serebellar folyaların subkortikal ak maddesinde 3. ayın sonunda olur. Üçüncü ayda serebellum aksiyal ve sagittal planlarda erişkin görünümüne ulaşır. Pons anteriorunda ise sinyal intensitesindeki artış 3-6. aylar arasında olur (Şekil-10).

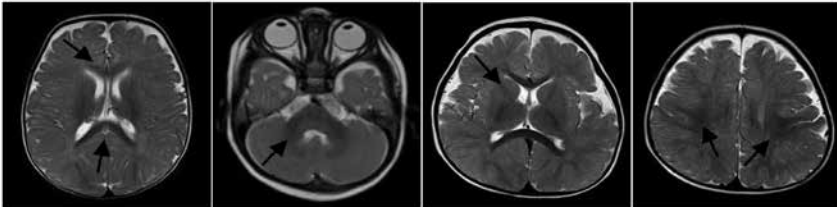


Şekil 9

Şekil 10

Şekil 11

Şekil 12



Şekil 13

Şekil 14

Şekil 15

Şekil 16

Supratentoryel bölgede süperior serebellar pedinkül dekussasyosunda, talamus ventrolateral bölümünde, globus palliduslarda, internal kapsül arka bacağına, korona radiata santralinde (kortikospinal traktus) doğumda yüksek sinyal intensitesindedir. Term yenidoğan ve prematürelde lateral ventriküllerin frontal hornlarında odaklar halinde gri madde görülebilir. Persistan germinal matriks olduğu düşünülen bu görünüm post-konsepsiyonel 44. haftada kaybolur. İlk 1 ay içinde pre-post santral girus ak madde sinyal intensitesi komşu gri maddeye göre yüksek sinyal intensitesindedir. Subkortikal motor traktusta sinyal intensitesinin artması 3 aya kadar tamamlanır. Bir aydan küçük infantlarda optik kiazma ve optik traktuslarda yüksek sinyal intensitesi görülür. Üçüncü ayda kalkarin fissürü çevreleyen oksipital ak madde yüksek sinyale ulaşır. Doğumda internal kapsül arka bacağı yüksek sinyallidir, 3. aya dek ön bacağın sinyali artmaz (Şekil-10). Korpus kallozum spleniumu 4. ayda yüksek sinyal intensitesindedir (Şekil-11). Sinyal intensitesindeki artış öne doğru devam eder, korpus kallozum genu sinyal intensitesi 6. ay civarında artar. Vizüel ve motor alanlar dışındaki subkortikal ak madde maturasyonu 3. ayda başlar. Derin ak madde maturasyonu posteriordan anteriora olacak şekilde ilk oksipital derin ak maddede, en son anterior frontal ve temporal ak maddede gerçekleşir.

T2 Ağırlıklı İnceleme

Yenidoğanın T2 ağırlıklı inceleme özellikleri erişkinlerin T1 ağırlıklı görüntülerine benzer ki ak madde sinyal intensitesi gri maddeye göre fazladır. T2 ağırlıklı imajlarda ak madde maturasyonu arttıkça sinyal intensitesi azalır. Serebellum ve beyin sapı maturasyonu için T2 ağırlıklı incelemeler T1'e göre üstündür.

Doğumda inferior ve süperior serebellar pedinküller, serebellar vermis ve flocculi ile kraniyal sinir çekirdekleri (özellikle 6,7,8) düşük sinyal intensitesindedir. Postnatal 5. ayda anterior beyin sapı dorsal beyin sapı gibi düşük sinyal intensitesine ulaşır. Orta serebellar pedinkül sinyali 2. ayda azalmaya başlar, 3. ayda tamamlanır (Şekil-14). Serebellar pedinküller 4. ayda, kırmızı nükleuslar 5. ayda düşük sinyal intensitesindedir. Serebellar folyaların komşuluğunda subkortikal ak maddede sinyal intensitesi 5-8. aylarda azalmaya başlar ve 18. ayda erişkin görünümüne kavuşur. Süperior serebellar pedinkül dekussasyosu, medial-lateral genikulat cisimler, subtalamik nükleus, internal kapsül arka bacağı dahil supratentoryal yapılar doğumda düşük sinyal intensitesindedir.

Serebral derin ak madde traktları 6-12. aylarda sinyal kaybetmeye başlar. İnternal kapsül arkadan öne doğru mature olur ve 11. ayda tamamen hipointenstir. Korpus kallozum da posteriordan anteriora mature olur; 6. ayda splenium, 8. ayda genu düşük sinyal intensitesindedir (Şekil-9,13,15). Bazal gangliyonlar subkortikal ak maddeye göre 5-7. aylarda sinyal kaybetmeye başlar ve yaklaşık 10. ayda subkortikal ak madde ile izointens hale gelir (Şekil-15).

Terminal Zon

Sentrum semiovale geliştiğçe lateral ventrikül laterallerinde ak maddede persistans gösteren yüksek sinyal intensiteli alanlar izlenir. Uzun TR sekanslı ilk eko görüntülerde saptanması zor olan bu alanlar Proton dansite imajlarda çevre ak maddeye göre genellikle izointenstir. Bu yüksek sinyalin nedeni posterior-inferior pariyetal ve posterior temporal kortekste liflerin miyelinizasyonunda gecikmedir. Yakovlev ve Lecours bu bölgelere 'terminal zon' adını vermiştir. Çünkü bu bölgelerdeki aksonlar 4. dekata kadar miyelinize olmayabilir. İlk hatta ikinci dekata kadar bu alanlar yüksek sinyal intensitesi şeklinde persistan kalır.

Terminal zonları ak madde hasarından (periventriküler lökomalazi) ayırmak önemlidir. Periventriküler lökomalazi lezyonları daha keskin sınırlıdır. Genellikle optik radyasyoya yakın ve inferior yerleşimlidir. T2 ağırlıklı sekansların ilk ekosunda yüksek sinyal intensitesinde ve tipik olarak parlaktır. Bununla birlikte periventriküler lökomalazide ventriküler cidar düzensizliği, anormal derin kortikal sulkus, korpus kallozumda incelme ile sonuçlanan beyin dokusu kaybı vardır.

Milestones

Hayatın ilk 6 ayında T1 ağırlıklı imajlar beyin maturasyonunu göstermede daha sensitiftir. İnternal kapsül ön bacağında, derin serebellar ak madde boyunca yüksek sinyal intensitesindedir. Korpus kallozum spleniumu 4.ayda, genu 6. ayda yüksek sinyal intensitesindedir. Altıncı aydan sonra T2 ağırlıklı imajlar daha değerlidir. Altıncı ayda korpus kallozum spleniumu, 8. ayda korpus kallozum genu, 11. ayda internal kapsül ön bacağı, 14. ayda derin frontal ak madde düşük sinyal intensitesinde olmalıdır (Şekil-9,13,15).

BEYİN SULKUS OLUŞUMU KRONOLOJİSİ

| Lokalizasyon | Sulkus Oluşum Yaşı |
|---------------------------|---------------------------|
| Medial Yüzey | |
| Kallozal sulkus | 14. hafta |
| Pariyeto-okspital sulkus | 16. hafta |
| Kalkarin sulkus | 16. hafta |
| Singulat sulkus | 18-24. haftalar |
| Sekonder singulat sulkus | 32-33. haftalar |
| Sekonder oksipital sulkus | 34. hafta |
| Ventral Yüzey | |
| Kollateral sulkus | 23-26. haftalar |
| Oksipito-temporal sulkus | 30-33. haftalar |
| Lateral Yüzey | |
| Süperior frontal sulkus | 25-29. haftalar |
| İnferior frontal sulkus | 28-29. haftalar |
| Süperior temporal sulkus | 23-27. haftalar |
| İnferior temporal sulkus | 30-33. haftalar |
| İnterpariyetal sulkus | 26-28. haftalar |
| İnsular sulkus | 34. hafta |
| Santral sulkus | 20-26. haftalar |
| Presantral sulkus | 24-27. haftalar |
| Postsantral sulkus | 25-28. haftalar |

Kaynaklar

- Barkovich AJ, Raybaud C. Pediatric neuroimaging. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Barkovich AJ, Kjos BO, Jackson Jr DE, Norman D. Normal maturation of the neonatal and infant brain: MR imaging at 1.5 T. Radiology. 1988;166(1):173–80.
- Kakita A, Goldman JE. Patterns and dynamics of SVZ cell migration in the postnatal forebrain: monitoring living progenitors in slice preparations. Neuron. Elsevier; 1999;23(3):461–72.
- Ruoss K, Lövblad K, Schroth G, Moessinger AC, Fusch C. Brain development (sulci and gyri) as assessed by early postnatal MR imaging in preterm and term newborn infants. Neuropediatrics. 2001;32(2):69-74
- Tarabykin V, Stoykova A, Usman N, Gruss P. Cortical upper layer neurons derive from the subventricular zone as indicated by Svet1 gene expression. Development. The Company of Biologists Limited; 2001;128(11):1983–93.

PERİNATAL HASARLARDA KRANİYAL GÖRÜNTÜLEME

Emel Üre, Osman Kızılkılıç

Giriş

Perinatal dönemde meydana gelen kraniyal hasarlanmalar, yenidoğan ölümlerinin ve kalıcı nörolojik defisitlerin önemli nedenlerindedir. Radyolojik tanı yöntemleriyle bu hasarlanmaların tanısı, erken ve geç dönemlerdeki takibi mümkün hale gelmektedir.

Perinatal dönemde meydana gelen kraniyal hasarlanmalar; term ve pretermelerde hipoksik iskemik ensefalopati, yeni doğan hipoglisemisi, bilirubin ensefalopatisi ve fiziksel travma nedenli hasarlanma gibi birkaç başlık altında irdelenebilir.

Hipoksik İskemik Ensefalopati

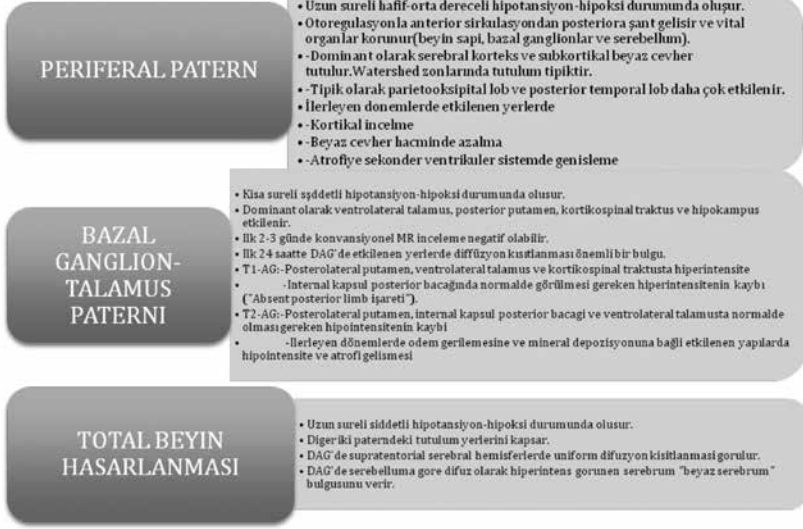
Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), beynin global iskemi eşlik etsin veya etmesin hipoksiye maruz kalmasıyla oluşan patolojik bulguları ve görüntüleme bulgularını tanımlamak için kullanılır. HİE'nin kliniğinin ve görüntüleme bulgularının oluşmasında 3 parametre önemli rol oynar: (a) beynin matürasyonu; (b) hasara maruziyetin süresi ve (c) hasarlanmanın şiddeti. Beyin matürasyonunun farklı olması nedeniyle termelerde ve pretermelerde HİE'nin radyolojik görüntüleme bulguları farklılık göstermektedir.

Term Yenidoğanlar

Tipik olarak HİE'nin radyolojik görüntüleme bulguları 3 patern şeklinde tanımlanabilir: 1)periferal patern (parasagittal, borderzone, watershed); 2)bazal gangliyon-talamus paterni; 3)total beyin hasarlanması.

Radyolojik Görüntüleme Yöntemi Seçimi:

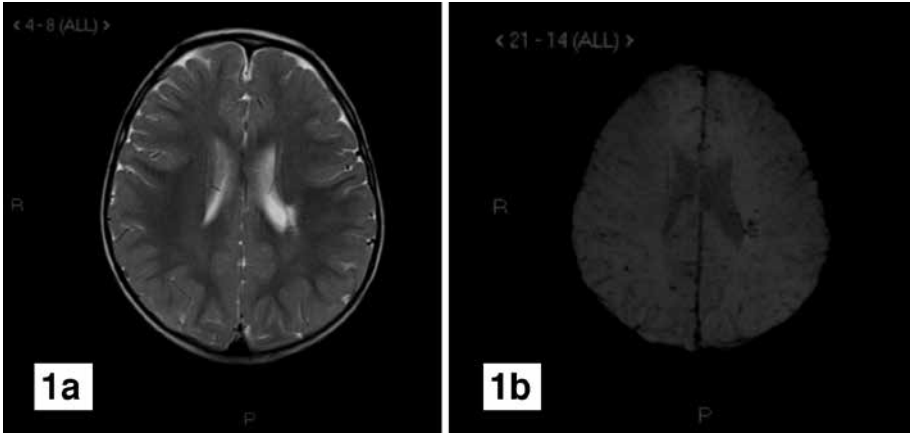
Transfontanel Ultrasonografi: İlk seçilecek görüntüleme yöntemidir. Noninvazif olması ve yatak başında yapılabilmesi avantajlarındandır. Pozitif vakalarda talamus, globus pallidus, putamen ve periventriküler beyaz cevherde hiperekojen odaklar görülebilir. Serebral ödeme bağlı ventriküler sistem kollapsı izlenebilir. Operatör bağımlı bir yöntem olması en önemli dezavantajıdır.



Doppler Ultrasonografi: Serebral vasküler otonöregülasyon bozulmasına bağlı düşük rezistif indeks değerleri saptanabilir.

Bilgisayarlı Tomografi: Radyasyon maruziyeti en önemli dezavantajdır. Ayrıca yeni doğan döneminde beyin yüksek su konsantrasyonu subkortikal beyaz cevherin düşük dansitede görülmesine ve ödem bulgularının gizlenmesine neden olabilir. HİE'nin BT bulguları arasında; gri-beyaz cevher ayrımının silikleşmesi, talamus ve bazal ganglionlarda dansite azalması sayılabilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme: HİE görüntülemesinde en duyarlı yöntemdir. Özellikle diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve MR spektroskopisi incelemelerinin eklenmesiyle duyarlılığı artmaktadır. İlk 2-3 gün konvansiyonel MR incelemenin negatif olduğu dönemde DAG postnatal yaşamın 1. gün-1 haftası içerisinde etkilenen kısımlarda diffüzyon kısıtlanması göstererek erken tanıya büyük fayda sağlar. Ancak postnatal yaşamın ilk birkaç saatinde ve ilk 1 haftadan sonra (psödonormalizasyon) yalnızca negatiflik gösterebilir. Postnatal ilk 24 saatte en duyarlı yöntem MR spektroskopisi yöntemidir. Sağlıklı term yenidoğanlarda MR spektroskopide laktat piki görülmezken, HİE ile doğanlarda 1.3 ppm'de laktat piki saptanır. Preterm yenidoğanlarda normal koşullarda da laktat pikinin görülebilmesi ve postnatal 24 saatten sonra laktat pikinde psödonormalizasyon görülebilmesi yöntemin dezavantajlarından biridir. Postnatal ilk 2-3 günden sonra yukarıda belirtilen tipik konvansiyonel MR bulguları görülmeye başlar (Resim 1).



Resim 1. a. Aksiyel T2 ağırlıklı MR görüntüsünde solda periventriküler derin ak maddede hiperintens karakterde lezyon izlenmektedir. b. Aksiyel SWI (duyarlılık görüntüleme) görüntüsünde bu lezyonun kanama sekeli bir lezyon olduğu görülmektedir.

DTI incelemenin, HİE'nin oluşturduğu hasarın konvansiyonel MR incelemenin negatif olduğu erken dönemde saptanmasında önemli katkıları vardır. HİE'nin beyinin gelişiminde ve plastisitesinde yaptığı hasarlanma ile korelasyon gösteren diffüzyon bozuklukları DTI tekniği ile saptanabilir. HİE'ye maruz kalmış yenidoğanların beyaz cevherinde Fraksiyonel Anizotropi (FA) değerlerinde azalma saptanır. DTI inceleme hipoksik hasarın erken dönemde saptanmasında ve prognozun belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Preterm Yenidoğanlar

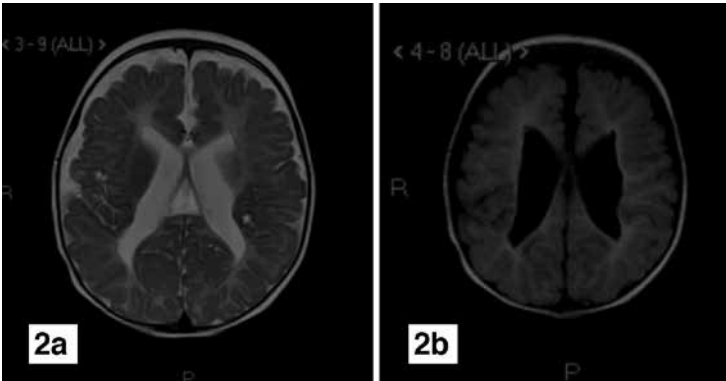
| | | |
|-------------|-----------------------------|---|
| | <u>DAHA AZ ŞİDDETLİ HİE</u> | GERMINAL MATRİKS KANAMASI- INTRAVENTRİKÜLER KANAMA |
| PRETERM HİE | | PEEMATURENİN BEYAZ CEVHER HASARLANMASI (PERIVENTRİKÜLER LÖKOMALAZİPVL) SEREBELLAR HASARLANMA |
| | <u>ŞİDDETLİ HİE</u> | -Erken miyelinizasyon gösteren ve metabolik aktif talamus ve beyin sapı tutulmuş bazal ganglionlar ve korteks kısmen korunur. -İlk 48-72 saate US'de talamusta hiperekojenite -MR'da talamus, vermis, dorsal beyin sapı peritromatik girusta tutulum ve diffüzyon kısıtlanma. |

US ile germinal matriks-intraventricüler kanama 4 dereceye ayrılmaktadır.

- GRADE 1: Germinal matriks kanaması (tipik olarak kaudotalamik olukta). Intraventricüler uzanım yok veya minimal.
- GRADE 2: Germinal matriks+intraventricüler kanama (ventrikülomegali yok).
- GRADE 3: Germinal matriks+intraventricüler kanama+ventrikülomegali.
- GRADE 4: Periventricüler parankimal hemorajik infarkt (muhtemel venöz oklüzyona bağlı gelişir, gerçek bir germinal matriks kanaması değil).

Prematürelere Beyaz Cevher Hasarlanması (PBCH): PVL, PBCH'nin son evre bulgularını içeren bir hasarlanma tipidir. Sıklıkla foramen Monro ve lateral ventrikül trigonuna komşu beyaz cevherde non-kaviter (sıklıkla) veya kaviter tutulum görülür. Tutulan BC'deki nekroz ilerlerse kavitasyon ve porensfalik kist gelişimi görülür.

- US'de ilk bulgu periventricüler alanlarda hiperekojen parlamalardır.
- Periventricüler kistler 3-6 haftadan sonra gelişir. 6. ayla birlikte kistler rezorbe olur, ventriküler sistem genişler ve periventricüler gliotik doku oluşur.
- MR'de ilk olarak periventricüler T1-AG'de hipointensite, T2-AG'de hiperintensite görülür. Olguların 2/3'ünde etkilenen bölgelerde kanama gelişir ve T2* görüntülemelerde hipointens odaklar şeklinde görülür. Prematürelere normal şartlarda da laktat piki görülebilmesi nedeniyle MR spektroskopi bulguları yanıltıcı olabilir.
- Son evre PVL'de T2-AG'de peritrigonal hiperintensite ile birlikte beyaz cevher hacminde azalma, korpus kallozum korpus ve spleniumunda incelleme, lateral ventrikül konturlarında düzensizlik ve genişleme görülür (Resim 2).



Resim 2. a. Aksiyel T2 ağırlıklı görüntüde bilaterale periventricüler derin beyaz maddede sinyal artışı b. Aksiyel T1 ağırlıklı görüntüde aynı bölgede hipointensite gözlemlenmektedir. Ak madde hacminin azalması nedeniyle ventrikül boyutları artmış ve ventrikül konturları düzensizdir.

Ulegirik Patern: Özellikle parietookspital lobları tutan, incelmış ve büzülmüş korteks yapısı ve kistik ensefalomalaziyle karakterize termlerde görülen HİE'nin son evre görünümünün paternidir.

Yenidoğan Hipoglisemisi

- Primer olarak parietal ve oksipital korteks ve subkortikal beyaz cevheri tutar. Bazal gangliyon, talamus ve beyin sapı etkilenimi olabilir.
- Akut fazda ödeme bağlı tutulan kısımlarda difüzyon kısıtlanması görülür. T1 ve T2-AG'de kortiko-subkortikal ayırım kaybı izlenir.
- Subakut fazda T1-AG'de hiperintensite, T2-AG'de kortikal düşük sinyal-artmış beyaz cevher sinyali görülür.
- Kronik fazda korteks ve beyaz cevher atrofi, gliozisten kistik ensefalomalaziye dek değişebilen görünüm olabilir.
- US'de etkilenen kısımlarda artmış ekojenite görülebilir.

Bilirubin Ensefalopatisi

- US'de globus palliduslarda artmış ekojenite.
- MR'da etkilenen kısımlarda T1 kısalması ve T2 sinyalinde uzama saptanır.
- MR spektroskopide laktat piki olmaksızın azalmış NAA düzeyleri saptanır.
- Kronik fazda globus pallidus, subtalamik nukleus ve hipokampusta T2-AG'de hiperintensite ve atrofi görülür.

Fiziksel Doğum Travması

Kaput suksedanum, subgaleal hematoma, subperiosteal hematoma, kafa kaidesi kırıkları, epidural hematoma, intraventricüler hemoraji, subaraknoid kanama, subdural kanama, tentorial laserasyon ve oksipital osteodiastasis, falks serebri laserasyonu ve superfisial serebral ven rüptürü gibi hasarlanmalar zor doğumlarda gelişebilecek kraniyal travmatik hasarlanmalara örnek olarak verilebilir.

Kaynaklar

- Barkovich AJ. Pediatric neuroimaging. 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins, 2005; 190-279.
- Barkovich AJ, Truwit CL. Brain damage from perinatal asphyxia: correlation of MR findings with gestational age. Am J Neuroradiol. 1990; 11: 1087-96.
- Barkovich AJ, Sargent SK. Profound Asphyxia in the Premature Infant: Imaging Findings. Am J Neuroradiol. 1995; 16: 1837-46
- Ghei SK, Zan E, Nathan JE, Choudhri A, Tekes A, Huisman TA, ve ark. MR Imaging of Hypoxic-Ischemic Injury in Term Neonates: Pearls and Pitfalls. Radiographics. 2014; 34: 1047-1061.
- Izbudak I, Grant PE. MR imaging of the term and preterm neonate with diffuse brain injury. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2011; 19: 709-731

KORTİKAL GELİŞİM ANOMALİLERİNDE KRANİYAL MR GÖRÜNTÜLEME

Zehra Işık Haşiloğlu

Çocuk ve Ergenle Nörolojik
Hastalıklara Yaklaşım Rehberi

Günümüzde görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler ile birlikte gelişme geriliği ve epilepsi nedeniyle tetkik edilen olgularda serebral kortikal malformasyonlar daha sık görülmekte ve tanınabilmektedir. Kortikal gelişim anomalilerinin anlaşılması ve sistematik yaklaşımı açısından sınıflandırılması önemlidir. Bu bölümde aşağıda sınıflandırması detaylı olarak belirtilen patolojilerden kranyal Manyetik Rezonans (MR) incelemede karakteristik görüntüleme bulguları olan ve daha sık görülen patolojilerden bazıları detaylı olarak anlatılacaktır.

I. Anormal nöronal ve glial proliferasyon veya apoptozis nedeniyle oluşan malformasyonlar

A. Azalmış proliferasyon/artmış apoptozis veya artmış proliferasyon/azalmış apoptozis

1. Normal veya ince korteks ile birlikte mikrosefali
2. Mikrolizensefali (kalın korteks ile birlikte ağır mikrosefali)
3. Ağır polimikrogri ile birlikte mikrosefali
4. Makrosefali

B. Anormal proliferasyon

1. Non-neoplastik
 - a. Tüberoskleroz ile birlikte görülen hamartomlar
 - b. Fokal kortikal displazi Tip 2
 - c. Hemimegalensefali
2. Neoplastik
 - a. DNET
 - b. Ganglioglioma

c. Gangliositoma

II. Anormal nöronal migrasyon nedeniyle oluşan malformasyonlar

A. Lizensefali/Subkortikal band heterotopi spekrumu

B. Cobblestone(parke taşı) kompleksi /pial membran anormallikleri/ konjenital muskuler distrofi sendromları

C. Heterotopi

1. Subependimal (periventriküler)

2. Subkortikal

3. Marginalglionöral

III. Anormal kortikal organizasyon nedeniyle oluşan malformasyonlar (geç nöronal migrasyon dahil)

A. Polimikrogri ve şizensefali

1. Bilateral polimikrogri sendromları

2. Şizensefali (polimikrogrik yarıık)

3. Multipl konjenital anomali/mental retardasyon sendromlarının bir komponenti olarak polimikrogri veya şizensefali

A. Fokal kortikal displazi Tip 1 ve 3

B. Mikrodisjenezi

IV. Diğer gruplarda sınıflandırılmayan kortikal malformasyonlar

A. Metabolik problemlere sekonder gelişen malformasyonlar

1. Mitokondriyal ve pruvat metabolik bozuklukları

2. Peroksizomal bozukluklar

B. Diğer sınıflandırılmayan malformasyonlar

1. Sublobar displazi

2. Diğerleri

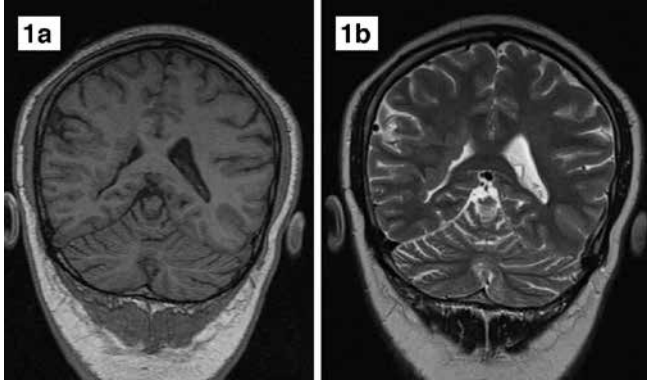
Serebral korteksin değerlendirilmesinde, yüksek kontrast rezolüsyonu nedeniyle MR görüntüleme tercih edilmelidir. Görüntüleme protokolü uygun değerlendirme için önemlidir. Protokolde, FLAIR, T1 ve T2 Ağırlıklı üç boyutlu volümetrik görüntülemeler mutlaka olmalı ve küçük silik patolojilerin daha iyi tespit edilebilmesi için mümkünse 3Tesla MR tercih edilmelidir. MR incelemenin yanı sıra bazı olgularda ek görüntüleme

yöntemlerinden PET ve SPECT tanıya yardımcı bilgiler verebilmektedir. Tanı için görüntüleme yöntemleri haricinde çoğu olguda kromozom analizi de yapmak gerekmektedir.

Heterotopi

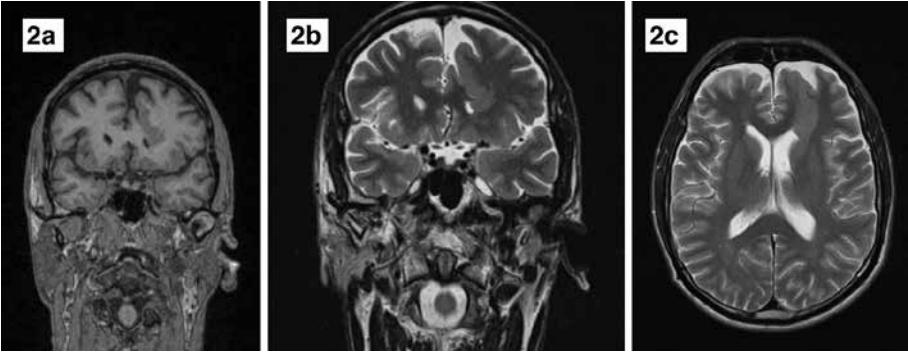
Gri madde heterotopisi, nöronların radial migrasyonunun durmasına sekonder olarak sinir hücrelerinin anormal lokalizasyonda bulunmasıdır. Heterotopiler izole ya da bazı yapısal anomaliler ile birlikte olabilir. Periventriküler, fokal subkortikal ve leptomeningeal olmak üzere üç tipi bulunmaktadır. Leptomeningeal heterotopide nöronlar aşırı migrasyon ile pial membran lokalizasyonuna ulaşmıştır.

Periventriküler (subependimal) heterotopi, çoğunlukla lateral ventrikül trigonu ile temporal ve oksipital bölgelerde olup asimetric yerleşimlidirler. MR görüntülemeye düzgün konturlu yuvarlak veya ovoid kitleler şeklinde ve tüm sekanslarda gri madde ile izointens izlenir. Ovoid olanların uzun aksı komşu ventrikül duvarına paraleldir (Resim 1). Ayırıcı tanıda tuberosklerozun subependimal hamartomları yer alır. Bunlarda sınırlar düzensiz, aksları ventrikül duvarına dik ve beyaz madde ile izo/hipointens görülür.



Resim 1. Subependimal (periventriküler) heterotopi:Koronal planda T1 Ağırlıklı (A) ve T2 Ağırlıklı (B) MR görüntüleme kesitlerinde sağ lateral ventrikül konturunda gri madde ile izointens heterotopi alanı görülmektedir

Fokal subkortikal heterotopi, MR görüntülemeye tüm sekanslarda gri madde ile izointens ve heterojen olarak izlenir. Bazen multinodüler gri madde kitleleri olarak bazen de bantlar şeklinde saptanır (Resim 2). Bu şekilde kitle etkisi görülürse tümörler ile ayırıcı tanı gerekir. Fokal subkortikal heterotopi olan hemisfer tarafında küçüklük, ince korteks, sığ sulkus varlığı ayırıcı tanıya katkı sağlar. Ayrıca heterotopi olgularında lezyon alanın çevrinde ödem olmaması ve lezyon alanında kontrast tutulumu olmaması



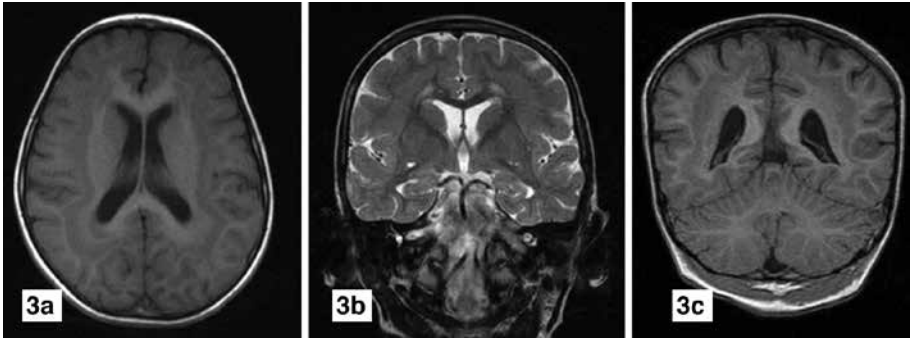
Resim 2. Fokal Subkortikal heterotopi: Koronal planda T1 Ağırlıklı (A), T2 Ağırlıklı (B) ve aksiyel planda T2 Ağırlıklı (C) MR görüntüleme kesitlerinde sol frontal lobda subkortikal alandan ventriküler yüzeye doğru radial seyir gösteren gri madde ile izointens transmantle tipinde heterotopi alanı görülmektedir

da tümörlerden ayırımında önemli ipuçlarını oluşturmaktadır. Heterotopi olgularının %70'inde kallozal hipogenezi/ agenezi ve ipsilateral bazal ganglionda dismorfizm bulunur. Heterotopi alanları bazen serebral korteksten ventriküler yüzeye doğru radial seyir gösterebilir. Bu durumda kapalı tip sizensefaliye benzeyebilir Ancak şizensefalide ventrikül yüzeyinde gamze şeklinde girinti olurken heterotopide ventrikül lümenine protrüzyon görülür.

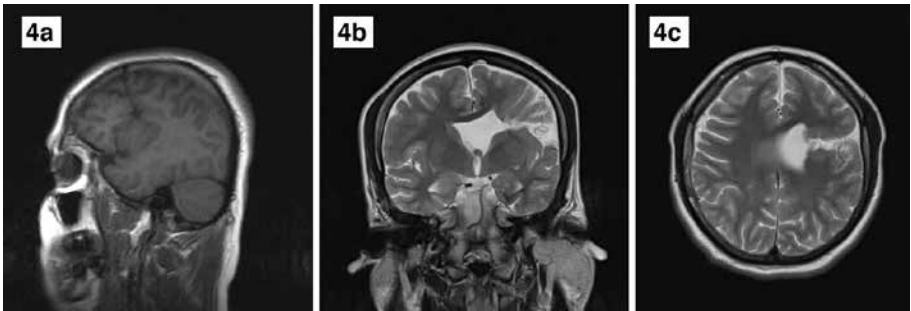
Bant heterotopi (Çift korteks), MR görüntülemeye lateral ventrikül ile korteks arasında homojen bir bant şeklindedir ve korteks ile bant arasında beyaz madde vardır (Resim 3). Bant heterotopi parsiyel veya total olabilir. Bant ne kadar kalın ise prognoz o kadar ağırdır.

Şizensefali

Agenetik poreensefali olarak da isimlendirilir. Hemisferde ventrikülün ependimal yüzeyinden korteksin pia örtüsüne kadar uzanan, gri madde ile çevrili bir yarık bulunmaktadır. Yarıktaki gri madde patolojik incelemede dismorfik olup normal kortikal laminasyon göstermemektedir. Bu yarıktaki gri madde pakigirik veya polimikrogirik de olabilir. Olguların %60'ında tek taraflı, %40'ında iki taraflı yarık görülmekte olup çoğunlukla presentral ve postsentral giris yakınında görülür. Kapalı tip şizensefalide BOS yolu tıkalı iken açık dudaklı olanlarda yarık aracılığıyla lateral ventrikül ile subaraknoid mesafe ile ilişkilidir (Resim 4). Kapalı tip şizensefali transmantle tip fokal subkortikal heterotopiye benzeyebilir. Ancak ayırıcı bulgular heterotopi kısmında belirtilmiştir. MR inceleme planı yarık planı ile paralel olması halinde gözden kaçabilir. Bu nedenle epilepsi ve gelişme geriliği araştırılması amacıyla yapılan MR görüntüleme en az iki



Resim 3. Band heterotopi: Aksiyel planda T1 Ağırlıklı (A), koronl planda T2 Ağırlıklı (B) ve T1 Ağırlıklı (C) MR görüntüleme kesitlerinde lateral ventrikül ile korteks arasında homojen bir band şeklinde devam eden korteks ile eş sinyaldegrri madde devamlılığı görülmektedir.

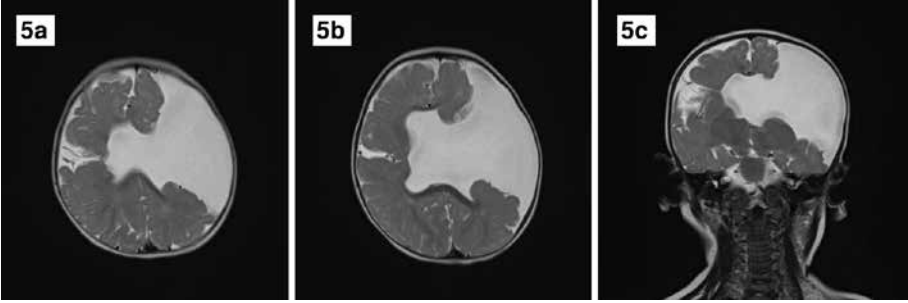


Resim 4. Şizensefali: Sagital planda T1 Ağırlıklı (A), koronal planda T2 Ağırlıklı (B) ve aksiyel planda T2 Ağırlıklı (C) MR görüntüleme kesitlerinde sol frontal lobda korteksten ventrikülün ependimal yüzeyine kadar uzanan, gri madde ile çevrili bir yarık bulunmaktadır.

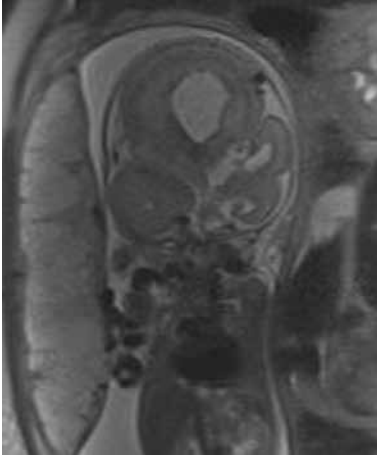
planda yapılmalıdır. Açık dudaklı şizensefalide, yarık komşuluğundaki kalvaryumda ekspansiyon görülebilmektedir (Resim 5).

Hemimegalensefali

Hemimegalensefali serebral hemisferlerin birinde nöronal migrasyon, proliferasyon ve organizasyon defektlerinin eşlik ettiği, hemisferin tamamında ya da bir bölümünde, hamartamatöz aşırı büyümedir (Resim 6). Bu durum tek başına izole olarak görülebilir veya hemimegalensefaliye kutanöz anomaliler ya da vücudun bir tarafında hemihipertrofi eşlik edebilir. Çocuklar genellikle makrosefalik doğarlar. İlk



Resim 5. Şizensefali: Aksiyel (A, B) ve koronal planda T2 Ağırlıklı (C), MR görüntüleme kesitlerinde solda daha belirgin olmak üzere bilateral silvian fissürlere uzanan şizensefalik yarıklar görülmektedir. Solda yarık komşuluğundaki kalvaryumda ekspansiyon izlenmektedir.



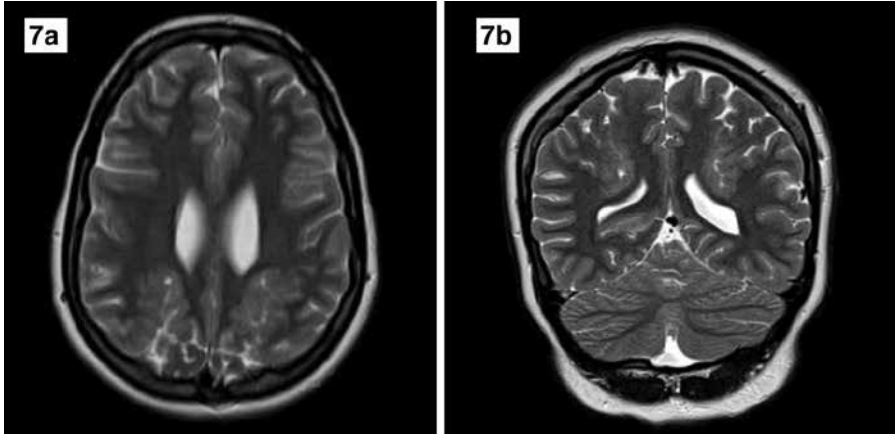
Resim 6. Hemimegalensefali: İntrauterin dönemde çekilen fetakranyal MR incelemede koronal planda T2 Ağırlıklı kesitte sağ serebral hemisferin hemen tamamında hamartamatöz aşırı büyüme görülmektedir.

olarak ipsilateral lateral venrikülün genişlemesi, frontal hornun düzleşmesi ve anteroior-superiora doğru büyümesi karakteristiktir. Az sayıda vakada beyin sapı ve serebellumda da ipsilateral genişleme görülebilir.

yaşta hemiparezi saptanır. Hastalar çoğunlukla epileptik nöbetlerle başvururlar. Nörokütanöz hastalıklarla birlikte olanlarda epidermal nevüs sendromu, Proteus sendromu, hipomelanosis Ito, tuberoskleroz gibi hastalıklar söz konusudur. Etkilenen hemisferde pakigiri, polimikrogiri, heterotopi bulunabilir, nöron sayısı azalmış, glia hücreleri artmıştır. En tipik radyolojik görünümü kortikal displazi, giruslarda genişleme, sulkuslarda sığlaşma, korteks-ak madde ayrımında silinme ve kortikal kalınlaşmadır. Bununla birlikte giral patern tamamen normal ya da ağır olabilir. Ak madde intensitesi genellikle heterotopi ve displastik nöronlara bağlı olarak heterojen görünümündedir. Etkilenen hemisferdeki genişlemeyle orantılı

Polimikrogiri

Polimikrogiri kortikal organizasyonda geç dönemde nöronal migrasyonun bozulmasına bağlı oluşan kortikal gelişim bozukluğudur. Bunun sonucu olarak da multiple küçük giruslar ve korteksin derin tabakalarında gelişim bozukluğu görülür. İntrauterin iskemik olaylar, kromozomal mutasyonlar, sitomegalovirus enfeksiyonu gibi pek çok nedenler sorumlu tutulabilir. Klinik özellikler tutulan beyin bölgesine bağlı olarak fokal nörolojik bulgular, epileptik nöbetler, değişik derecelerde motor-mental gerilik olarak saptanmaktadır. Görüntüleme aşırı derecede küçük kıvrımlar, küçük düzensiz giruslar görülür; ancak korteks normal ya da kalındır (Resim 7). En yaygın tutulum yeri Silvan fissür çevresidir. Konjenital bilateral perisilvan sendrom (bilateral operküler polimikrogiri), psödobulber felç, epilepsi, mental gerilik ve bazı dismorfik özelliklerin olduğu özel bir sendromdur. Polimikrogiri silvan fissür çevresi haricinde frontal, temporal, oksipital loblarda da görülebilir.



Resim 7. Şizensefali: Aksiyel (A, B) ve koronal planda T2 Ağırlıklı (C), MR görüntüleme kesitlerinde solda daha belirgin olmak üzere bilateral silvan fissürlerine uzanan şizensefalik yarıklar görülmektedir. Solda yarık komşuluğundaki kalvaryumda ekspansiyon izlenmektedir.

Fokal Kortikal Displazi Tip 2

Kortikal laminasyonda anomali bulunmaktadır. Histolojik olarak gri-beyaz madde bileşkesindeki düzensizlik, beyaz maddeye doğru uzanan gri madde parçası olarak fark edilir. En sık MR görüntüsü kortekste fokal incelme ve hemen altındaki ak maddede hacim kaybı ve sinyal artışıdır. İnce kesitli incelemelerde korteks-ak madde bileşkesinde silinme görülebilir. Kortekste gamzeleşme ve komşu subaraknoid boşlukta genişleme taniya yardımcı

bulgulardır. MR görüntülemeye çok küçük olanların saptanabilmesi için yüzey koilleri ve üç boyutlu görüntüler kullanılmalıdır. Kortikal displaziler sıklıkta DNET gibi glial tümörlere, gangliogliomlara ya da mesiotemporal skleroza eşlik eder. Bu hastaların nörolojik muayeneleri normal olabilmekte ve genellikle fokal ve/veya sekonder jeneralize nöbetleri görülmektedir.

Lizensefali (Agiri-Pakigiri Kompleksi)

Beyin yüzeyinde sulkus ve girusların gelişimindeki yetersizlik olarak tanımlanır ve “düz beyin” olarak da ifade edilir. Spektrum, beyin yüzeyinde girusların tamamen yokluğundan (agiri, komplet lizensefali) az sayıda geniş ve düzleşmiş giruslar (pakigiri, inkomplet lizensefali) arasında değişir. Lizensefaliler iki temel guruba ayrılmaktadır: 1. Klasik tip (tip I) lizensefaliler, 2. “Cobblestone-parke taşı (tip II) lizensefaliler.

Tip I (Klasik) lizensefali: Makroskopik olarak beyin yüzeyi düz, transvers kesitlerde “8” şeklinde, silvian fissürler vertikal yerleşimli, lateral ventrikül oksipital hornları embriyodakine benzer şekilde ektazik, korpus kallozum hipo/agenetik, beyinsapı ve serebellum değişik derecelerde hipogenetik görülür.

Tip II (Cobblestone-parke taşı) lizensefali: Müsküler distrofileri de içeren heterojen bir gruptur. Doğumda hipotoniktirler ve genel bir kas güçsüzlüğü vardır. Değişik derecelerde eklem kontraktürleri eşlik eder. Çoğu hastada merkezi sinir sistemi ve oküler anomaliler de birlikte bulunur. Bu çocuklarda müsküler disfonksiyonun nedeni bir grup proteinin eksik olmasıdır. Bu proteinler kas kontraksiyonunun yanı sıra MSS gelişiminde de etkili oldukları için MSS anomalileri de birlikte görülmektedir. Bu proteinlerin en iyi bilineni bir laminin formu olan merozindir ve oligodendrosit prekürsörlerinin migrasyonu için gereklidir. Eksikliğinde miyelinizasyon da bozulur. Glia ve retina membranında bulunan diğer proteinler nöronal migrasyonu sonlandırma ve korteks organizasyonunda rol oynarlar. Bunların eksikliğinde nöronların aşırı migrasyonu olur.

Kaynaklar

- Barkovich J, Raybaund C. Congenital Malformations of the Brain and Skull. Pediatric Neuroimaging. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 5. baskı, 2012, s.367-568.
- Coşkun A, Kumandaş S, Karahan Ö, Işın Ş, Öztürk Ö, Hasözler A. Klasik tip lizensefali: MRG bulguları Tanısal ve Girişimsel Radyoloji. 2002; 8:563-568.
- Güngör S, Yalınzoğlu D, Topçu M. Kortikal Gelişimsel Malformasyonlar. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 210-225.
- Şener RN. PediatrikNöroradyoloji. Ankara, Nurol matbaacılık, 1999, s.19-28.
- Yapıcı Z. Gürses C. “Serebral Kortikal Gelişimsel Anomaliler ve Epilepsi”. İbrahim Bora, NazYeni, Candan Gürses editörler, “Epilepsi” içinde, Nobel Tıp Kitabevleri, 1. baskı, 2008, 35, s. 411-444.