

Nörolojide Güncel Çalışmalar



Editör

Ali Kemal ERDEMOĞLU



LIVRE DE LYON

2023

Sağlık Bilimleri

Nörolojide Güncel Çalışmalar

Editör

Ali Kemal ERDEMOĞLU



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Nörolojide Güncel Çalışmalar

Editör

Ali Kemal ERDEMOĞLU



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Nörolojide Güncel Çalışmalar

Editor • Prof. Dr. Ali Kemal ERDEMOĞLU • Orcid: 0000-0002-8403-1378

Cover Design • Motion Graphics

Book Layout • Motion Graphics

First Published • October 2023, Lyon

ISBN: 978-2-38236-628-8

copyright © 2023 by Livre de Lyon

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

website • <http://www.livredelyon.com>

e-mail • livredelyon@gmail.com



ÖNSÖZ

Nörolojide Güncel çalışmalar, her gün gelişen nöro bilimde hem yeni konulara hem yeniliklere tüm ayrıntıları ile işleyen ve bu konuları takip edecek olan nöroloji bilimi ile ilgilenen ve ihtiyacı olan tüm diğer disiplinlerde ki hekimlerin de bilgilerini güncellemesi, yenilemesi ve geliştirmesine katkıda bulunacak ve yol gösterici olacak bir kitaptır.

Prof. Dr Ali Kemal Erdemoğlu

CONTENTS

ÖNSÖZ	I
BÖLÜM I. BENİGN İNTRAKRANİYAL HİPERTANSİYONUN TANI & TEDAVİSİ	1
<i>Hidayet Şafak ÇİNE</i>	
BÖLÜM II. MYASTENİA GRAVİSTE TANI VE TEDAVİ	17
<i>Ünal ÖZTÜRK</i>	
BÖLÜM III. KRANİYAL ANEVİRİZMA CERRAHİSİNE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR	29
<i>Eyüp ÇETİN</i>	
BÖLÜM IV. OKSİPİTAL NEVRALJİ	41
<i>Buse Çağla ARI</i>	
BÖLÜM V. BEYİN TÜMÖRLERİ VE EPİLEPSİ	51
<i>Luay ŞERİFOĞLU</i>	
BÖLÜM VI. İNTİHAR DAVRANIŞININ NÖROLOJİK HASTALIKLAR VE AĞRI İLE İLİŞKİSİ	61
<i>Abdullah Burak UYGUR</i>	
BÖLÜM VII. HUZURSUZ BACAK SENDROMU	69
<i>Buse Çağla ARI</i>	

BÖLÜM I

BENİGN İNTRAKRANİYAL HİPERTANSİYONUN TANI & TEDAVİSİ

Diagnosis & Treatment of Benign Intracranial Hypertension

Hidayet Şafak ÇİNE

(Op. Dr.), İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe

Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Nöroşirurji ABD.

cinesafak@gmail.com

ORCID: 0000 – 0002 – 0808 – 5921

1. Giriş

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH), intrakraniyal kitle veya venöz sinüs trombozu yokluğunda şiddetli baş ağrısı, pulsatil kulak çınlaması ve lomber ponksiyonda (LP) yüksek intrakraniyal basınç (ICP) ile birlikte geçici görme bozuklukları ile karakterizedir. Papilödem, bu durumla ilişkili önemli bir nöro-oftalmolojik bulgudur ve varlığı veya yokluğu hem hastalığın şiddeti hem de tedavi başarısının önemli bir ölçüsüdür (1). Daha önce nispeten nadir olduğu düşünülse de bu hastalığın hem toplum aşırı kilolu hale geldikçe hem de tanınırlığı arttıkça prevalansı da artıyor gibi görünüyor (2). Görme kaybı genellikle bu konudaki birincil endişe olsa da sıklıkla semptom yükünü artıran istenmeyen yan etkilerle sonuçlanır. Kilo kaybının hem yaşam kalitesini hem de ICP'yi iyileştirmede faydalı olduğu gösterilmiştir.

İİH'li obez hastalarda (4), sürecin yönetimi ve kilo kaybı, nörologlar ve baş ağrısı uzmanları arasında baskın odak noktası olmaya devam etmektedir ve uzmanlık dergilerinde yayınlanan devam eden çalışmaların çoğu, bu tedavi yöntemlerini incelemeyi ve geliştirme üzerine yoğunlaşmaktadır. İİH'li hastaların çoğunda venöz sinüs stenozunun radyolojik bir bulgu olarak tanınması, bu hastalık sürecini yönlendiren patofizyolojik mekanizmalara ilişkin anlayışı çarpıcı biçimde geliştirmiştir (5).

Venöz stenozun kafa içi basıncın artmasının bir sonucu mu yoksa nedeni mi olduğu konusunda tartışmalar devam ederken, radyolojik stenozda stent takılmasına verilen klinik yanıt iyi belgelenmiştir (6). Serebral anjiyografi ve venöz manometrilili venografi artık İİH'li hastalarda yaygın olarak uygulanmakta ve bunun sonucunda hastalığın patofizyolojisi hakkında çok sayıda değerli bilgi tespit edilmiştir.

Aslında, nöro-girişimsel literatürde, hastalığın anatomik ve fizyolojik mekanizmalarını detaylandıran, nörologlar arasında henüz geniş çapta yayılmamış, yoğun ve büyüyen bir araştırma topluluğu bulunmaktadır.

2. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon patofizyolojisinin anlaşılmasında venöz sinüs stentlemenin önemi

Geniş ve giderek büyüyen bir literatür tabanı (7), venöz sinüs stenozunun İİH'de artan kafa içi basıncının gelişimine önemli bir katkı sağladığına odaklanmıştır. İİH'li hastaların %30-90'ında venöz sinüs çıkış tıkanıklığı tespit edilmiştir (8). Patofizyolojik bir faktör olarak venöz sinüs stenozuna ve bir tedavi seçeneği olarak venöz sinüs stentlenmesine olan ilginin artması, serebral anjiyografi ve venografinin şiddetli semptomları olan hastalar için standart değerlendirmenin bir parçası haline gelmesine yol açmıştır. Bu değerlendirme genellikle artmış ICP'nin diğer etiyolojilerini dışlamak için invaziv olmayan görüntüleme yapıldıktan sonra tamamlanır. Bu prosedürde öncelikle arteriyovenöz şant ve çıkış anatomisini değerlendirmek için arteriyografik görüntüleme elde edilir. Daha sonra venöz erişim yoluyla superior sagittal sinüs (SSS), transvers sinüs (TS), transvers-sigmoid bileşke, sigmoid sinüs (SS), internal juguler ven (IJ) ve sağda venöz manometri ölçümleri alınır. Stenoz bölgesi boyunca bir basınç farkının veya trans-stenoz "gradyanının" saptanması, hastanın endovasküler tedaviye adaylığını belirlemede anahtar faktördür. İİH'de rol oynayan temel patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasına yardımcı olan bu prosedürlerden elde edilen venöz basınç ve anatomik verilerden birkaç önemli gözlem yayınlanmıştır (9).

3. Venöz ve beyin omurilik sıvısı basınçları arasındaki ilişki

Onlarca yıl önce yapılan hayvan çalışmaları, BOS'un, subaraknoid boşluktan araknoid villus yoluyla venöz sinüslere basınca bağlı, tek yönlü akış yoluyla yeniden emildiğini, bu sayede BOS'un uzaklaştırılmasının 3-5 mmHg'lık bir basınç farkı gerektirdiğini göstermiştir (10). Sonuç olarak, kafa içi venöz basınç arttıkça, subaraknoid boşluk (ICP) içindeki basınç, venöz

basınçtan 3-5 mmHg daha yüksek olana kadar artmalıdır; bu noktada BOS, araknoid granülasyonlar boyunca drenaj yapabilecek ve bir denge oluşacaktır. Araknoid granülasyonların çoğunluğu SSS yakınındaki konvekslikler boyunca uzandığından, daha fazla rostral basınç (özellikle SSS içindeki) muhtemelen BOS yeniden emilimi ve dolayısıyla BOS basınçları üzerinde en büyük etkiye sahiptir (11).

Benzer bir ilişkiyi doğrulayan insan çalışmaları da yapılmıştır. Yakın zamanda gerçekleştirilen bir çalışma, venöz sinüs basınçlarını eş zamanlı LP açılma basınçları (OP) ile karşılaştırdı ve teşhis edilmiş veya oldukça şüphelenilen İİH hastalarında torküler basınçlar (mmHg cinsinden) ve OP (cm su cinsinden) arasında güçlü, neredeyse 1'e 1 korelasyon olduğunu gösterdi (12). Bu ilişki ICP spektrumu boyunca korunmuştur ve gençlerden 55 cm'den fazla suya kadar değişen OP'li hastaları içermektedir. Bu, BOS basıncındaki artışların venöz sinüs basınçlarındaki orantılı artışlarla uyum içinde meydana geldiğini güçlü bir şekilde desteklemektedir. Venöz çıkış anatomisi, araknoid granülasyon yoğunluğu ve ayrıca lenfatik drenajdaki değişkenlik açısından doğal hasta değişkenliğinden kaynaklanabilecek bu ilişkiden sapan hasta aykırı değerleri belirlendi. Genel olarak bu çalışmalar, kafa içi venöz basınçların yükseldiği durumlarda, kafa içi BOS basınçlarının da orantılı olarak arttığına dair kanıt sağlar (13).

4. İİH hastalarında intrakranyal venöz basınçlar

Intrakraniyal venöz basınçlar ile İİH arasındaki ilişki onlarca yıldır bilinmekle birlikte, son zamanlarda İİH hastalarında sistemik ve intrakranyal venöz basınçlar üzerine anatomik ve fizyolojik çalışmalar yapılmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, işlem öncesi tarama için invazif olmayan görüntüleme kullanılmadan İİH'li 100'den fazla hastada SSS'den göğüse doğru ölçülen venöz basınçlar rapor edilmiştir (bu nedenle sadece TS darlığı olduğundan şüphelenilen hastaları değil, "tüm gelenleri" temsil etmektedir) (14). Bu hastalarda venöz fizyolojiyle ilgili üç kritik prensip tanımlandı. Birincisi, rostral venöz basınçlar neredeyse her zaman kaudal venöz basınçlardan daha yüksektir (örneğin, SSS'nin TS'den daha yüksek olması ve TS'nin şah damarından daha yüksek olması vb.).

İkincisi, CVP intrakraniyal venöz basınçların temelini oluşturur ve venöz stenoz ve çıkış bozukluğu olmadığında CVP, SSS'de ölçülen basınçlardan yaklaşık 4-5 mmHg daha düşüktür. Bu göz önüne alındığında, CVP'deki obezite veya kardiyopulmoner etiyolojiden kaynaklanan yükselmelerin doğrudan kafa

İçer venöz basınçlarda artışa yol açması muhtemeldir. Üçüncüsü, venöz stenoza bağlı basınç değişimleri çok yaygındır ve yukarı yöndeki venöz basınçların daha da yüksek olmasına neden olur. Çalışma örneğinde hastaların %80'inden fazlasında venöz stenoz boyunca en az 4 mmHg'lik bir eğim vardı, %55'inde ise en az 8 mmHg'lik bir eğim vardı. Stenoz en sık TS'de görülürken, SSS ve IJ'de de patolojik dereceli stenoz tanımlandı; bazı hastalarda birden fazla venöz çıkış bozukluğu bölgesi vardı. Bu hastalarda venöz dalga formlarını bildiren bir çalışma, sinüs stenozunun venöz çıkış ve fizyoloji üzerindeki belirgin etkisini daha da doğrulayarak, serebral venöz dalga formunun hem ICP hem de CVP dalga formlarından etkilendiğine dair kanıt sağlar. Stenozun yokluğunda, intrakraniyal venöz dalga formu, kateter kaudale doğru çekildikçe giderek daha fazla CVP benzeri hale gelen (baskın solunum değişkenliğiyle birlikte) tipik bir ICP tipi dalga formuna sahiptir (15).

Patolojik bir stenoz varlığında yukarı yöndeki venöz dalga formu, yüksek amplitüdü ve solunumsal değişkenliği olmayan ICP tipi bir dalga formudur. Stenoz seviyesini geçtikten sonra dalga formu aniden düşük amplitüdü ve belirgin solunum değişkenliği olan CVP tipine geçer. Stenozun tedavisi ve eğimin hafifletilmesinden sonra dalga biçimi morfolojisi, stenoz olmayan hastalarinkine uyacak şekilde değişir (15).

Önceki çalışmalar genel anestezinin ölçülen gradyan boyutu üzerinde uyanıklık değerlerine kıyasla zararlı bir etkisi olduğunu ortaya koymuş, önde gelen uzmanlar tanısız venografinin uyanık veya bilinçli sedasyon altında yapılmasını önermektedir. Ancak son veriler genel anestezinin ölçülen basınçlar üzerindeki etkisinin sıkı kan basıncı ve soluk sonu karbondioksit kontrolü ile en aza indirilebileceğini düşündürmektedir (16).

5. Hastalık yokluğunda kafa içi venöz basınçlar

Normal kafa içi venöz basıncı nedir? Hastalığı olmayan hastalarda normal fizyolojik basınçları belirlemek için güncel bir prospektif çalışma devam ederken, bugüne kadar nörolojik hastalık yokluğunda normal intrakraniyal venöz fizyolojiyi spesifik olarak bildiren hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Tarihsel olarak, birkaç çalışma lomber kateter infüzyon protokollerinden SSS basınçlarını hesapladı; bu da SSS basınçlarının hastalık olmadığında muhtemelen 11 mmHg'nin altında olduğunu öne sürüyordu (16).

Direkt venöz kateterizasyon ile beyin tümörü tanısı için kraniyotomi veya ventrikülografi uygulanan hastalarda yapılan diğer çalışmalar, genel olarak ortalama uyanık SSS basınçlarının 15 mmHg veya daha az olduğunu göstermiştir

(17). Bugüne kadar ‘normal’ kafa içi venöz basınçlara ilişkin en sağlam veriler, ICP spektrumunun alt ucundaki kafa içi basınçları içeren İİH hastaları üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Spinal muslukta 20 cm veya daha az su bulunan ve venöz manometri uygulanan (toplam 20 hasta birleştirilmiş) az sayıda teşhis edilmiş (veya oldukça şüpheli) İİH hastasını içeren iki yeni çalışma, hastalarda intrakraniyal SSS basınçlarının ICP’si 20 veya daha düşük olanların 16-18 mmHg veya altında olması gerekir (18).

Bu aralığı aşan venöz basınçların 20’nin üzerinde ICP ile sonuçlanması bekleneneğinden, venöz basınçlar ile CSF OP arasında önceden tanımlanan ilişki göz önüne alındığında, bu aralık sezgisel olarak anlamlıdır (15,18).

Obezite CVP’de artışlara neden olur İİH ile obezite arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren önemli kanıtlar vardır. Hormonal faktörler, kronik inflamasyon ve kortizol düzeyleri muhtemelen katkıda bulunur, ancak en önemlisi obezite ile yüksek CVP arasındaki ilişkidir. Obeziteyle birlikte karın içi basınç arttıkça kalp ve plevral dolum basınçları da yükselir. Bu, venöz çıkışın azalmasına, venöz konjesyona bağlı olarak intrakraniyal venöz basıncın artmasına ve ardından BOS emilimini kolaylaştırmak için subaraknoid boşluk (ICP) içindeki basıncın artmasına neden olur (19). CVP ve BMI arasındaki bu korelasyon, özellikle İİH hastalarına bakan bir çalışmada gösterilmiştir; bu çalışmada, CVP’nin aşağıdaki formülle BMI kullanılarak tahmin edilebileceği bulunmuştur: $CVP = 5.26 + 0.18 * BMI$ (19). Raper ve ark. (20) ayrıca artan BMI’nin, tedaviden önce stenoz boyunca daha yüksek basınç gradyanının yanı sıra artan kafa içi venöz basınçlarla da anlamlı şekilde ilişkili olduğunu gösterdi. Ayrıca obezite ile CVP arasında varsayılan ilişki ve CVP’nin İİH ile ilişkisi, bariatrik cerrahinin İİH’de görülen semptomları iyileştirmedeki etkinliği ile de desteklenebilir. Sistematik bir inceleme, bariatrik cerrahi ile hastaların %90’ında baş ağrılarında belirgin iyileşme veya tamamen gerileme olduğunu, %29’unda görsel semptomlarda, %96’sında pulsatil kulak çınlamasında ve %88’inde papilödemin düzeldiğini veya stabilize edildiğini gösterdi (21). 66 İİH hastasında bariatrik cerrahi ile kilo kaybının karşılaştırıldığı randomize bir çalışma, bariatrik cerrahinin kafa içi basıncının azaltılmasında ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde açık bir üstünlüğünü ortaya koydu (4).

Obez hastaların %50-60’ında görülen obstrüktif uyku apnesi (OSA) gibi obezite ile ilişkili komorbiditelerin hastalığa katkısı da dikkate alınması gereken bir diğer husustur. OSA’lı hastalarda önemli gece kafa içi basınç artışları gösterilmiştir. Tartışacağımız gibi, venöz stenoz gelişiminin çoğunlukla yüksek ICP’den kaynaklanan ektramural kompresyonla ilişkili olduğu düşünülür; bu,

yüksek ICP, venöz stenoz ve venöz tıkanıklık olarak kendini gösteren pozitif bir geri bildirim döngüsü başlatır. Obeziteye bağlı OSA nedeniyle ICP’de tekrarlayan, gece yükselmeleri bu sürece ve ICP’leri daha da yükseltmeye devam eden intrakranyal venöz tıkanıklığa katkıda bulunabilir (22).

6. Venöz sinüs stenozu

İntrakraniyal venöz hipertansiyonun İİH’de anahtar bir faktör olarak tanınması ve sinüs stenozu ve trans-stenoz basınç gradyanı olanlarda stent uygulamasının yaygın olarak uygulanması, İİH’nin patofizyolojisine ilişkin anlayışımızı çarpıcı biçimde geliştirmiştir. Artık İİH’de yüksek ICP tarafından başlatılan pozitif geri besleme döngüsü mekanizmasına ikincil olarak ektramural (ekstrinsik) venöz stenoz oluştuğuna dair kanıtlar artmaktadır. TS’nin kompresyonunun kaynağının intrakranial içeriklerden (beyin ve BOS) kaynaklandığı düşünülmektedir; Daha yüksek ICP, sinüsün hassas veya açıkta kalan kısmı üzerinde stenoza neden olan daha belirgin bir kompresyon etkisi uygular. Artan ICP’den kaynaklanan ektramural kompresyonun varlığı, ilerleyici venöz çıkış tıkanıklığına neden olur, bu da daha yüksek yukarı yönde venöz basınçlara ve dolayısıyla araknoid granülasyonlarda daha yüksek BOS basıncı yeniden emilimine neden olur. Bu pozitif geri besleme döngüsü, ciddi TS stenozu, yüksek yukarı akım venöz basınçları ve bunun sonucunda patolojik bir değişim ve yüksek ICP mevcut olana kadar devam eder (23). Süreç muhtemelen intramural ve ektramural kuvvetler dengelenene kadar (yüksek ICP’den kaynaklanan ektramural kompresyona karşı çıkan venöz tıkanıklıktan kaynaklanan intramural basınç), daha yüksek bir ICP ve venöz basınçta stabilize olana kadar devam eder. İlginç bir şekilde, anlamlı bir trans-stenoz gradyanına neden olmak için gerekli olan TS stenoz derecesi oldukça düşüktür; bir çalışma, yalnızca %30-35’lik anjiyografik stenozda anlamlı bir basınç gradyanı gelişiminin bulunabileceğini göstermektedir (15).

Geri bildirim döngüsü hipotezi, BOS’un çıkarılmasıyla ICP’nin düşürülmesinden önce ve sonra sinüs kalibrelerini değerlendiren çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir (24). En ilginç vaka raporlarından biri, geniş gradyanlı bir hastada ciddi venöz sinüs darlığını değerlendirmek için intravasküler ultrason ve venöz manometriyi kullandı. Venöz kalibre ve gradyanı ölçtükten sonra yüksek hacimli LP yapıldı ve ardından çalışma hemen tekrarlandı. LP’yi takiben gradyent ve venöz stenoz tamamen düzeldi ve kafa içi venöz basınçlar dramatik bir şekilde düştü (25).

Bu süreç neden İİH’li hastalarda en yaygın olarak seçici olarak lateral TS’de meydana gelir de bu hastalığı olmayan bireylerde gerçekleşmez? Bu

fenomenin nedenlerini destekleyen anatomik kanıtlar henüz bulunmamakla birlikte, bazı önemli bilgiler sağlanmıştır. Venöz sinüs stenozu, ICP'nin etkisinin venöz sinüslerin birden fazla segmentinde meydana geldiği yaygın bir süreç gibi görünmektedir; bu, birden fazla venöz stenoz bölgesi olan hastaların ve venöz sinüs sonrası de novo veya stente bitişik stenoz gelişen hastaların tanımlanmasıyla desteklenmektedir. stentleme (24,25). Aslında, bir çalışma TS ve SSS'nin kalibresinin İİH'si olanlarda olmayanlara göre önemli ölçüde daha küçük olduğunu göstermiştir (26). Bir hipotez, sinüslerin değişen bölgelerinin, yüksek ICP ortamında ektramural kompresyona diğerlerinden daha duyarlı olabileceğini, burada torcula ve sigmoid sinüsün kompresyona en dirençli, lateral TS'nin ise en duyarlı olduğunu belirtir. TS'de önemli bir darlık ortaya çıktığında, yukarı yöndeki venöz tıkanıklık ICP'yi "geri iter" ve bu nedenle yukarı yöndeki stenoz genellikle tanımlanmaz. Dolayısıyla, sinüslerin diğer alanları yüksek ICP'den dolayı potansiyel basıya maruz kalsa da bu hipotez neden çoğu hastada lateral TS'nin anlamlı darlığın tespit edilen tek bölgesi olduğunu ve neden hastaların TS'den sonra de novo stenoz geliştirebileceğini açıklamaktadır. Stent ile sağlam bir şekilde güçlendirilmiştir (27).

7. Venöz sinüs stentleme

Venöz sinüs stentleme yükselişte olup, patolojik basınç gradyanı ile birlikte ortaya çıkan venöz sinüs stenozu bulunan hastalarda ciddi İİH tedavisinde birincil yöntem olarak kabul görmüştür. Bu eğilim, stentlemenin etkinliği ve güvenliğinin yanı sıra, bu popülasyonda BOS şantlamada geleneksel olarak yüksek başarısızlık oranına dayanmaktadır; bu oran, kapak teknolojilerindeki ilerlemelere ve nöro-navigasyonun kullanılmasına rağmen gelişmemiştir. Literatürde şant arızası veya enfeksiyon durumunda şant revizyonu oranı %38 ile %85,7 arasında değişmektedir. Aslında, venöz sinüs stentleme uygulanan bir dizi İİH hastası hakkında rapor veren meta-analizler, baş ağrısı, kulak çınlaması ve görmede yüksek oranda iyileşme olduğunu göstermektedir. Hastaların yaklaşık %80'inde baş ağrısında iyileşme, %90'ında kulak çınlamasında iyileşme ve yaklaşık %94'ünde papil ödeminde iyileşme görüldü; tedavi başarısızlığı (tekrar prosedür veya şant ihtiyacı) yalnızca %12'sinde meydana geldi. Diğer çalışmalarda da benzer oranlar rapor edilmiştir (28),

VSS ile ilgili çoğu çalışma, stentleme için adayların seçiminde >8 mmHg'lik bir gradyan kullanıldığını bildirmektedir ve güvenlik ve etkinliği destekleyen kanıtlar sunmaktadır. İntraparenkimal basınç monitörü takılıyken stent uygulanan hastalara yapılan prospektif çalışmalar, stentlemeyle ICP'de ani düşüşler olduğunu gösterdi (29). Ayrıca, çalışmalar ICP'de de uzun vadeli

azalmalar olduğunu bildirmiştir. Patsalides ve ark. venöz sinüs stentlemesinden üç ay önce ve sonra BOS OP'sini ölçtüler. Çalışmaları, stent yerleştirilmesinden üç ay sonra İİH hastalarında OP'de istatistiksel olarak anlamlı bir azalma (%45 ortalama azalma) gösterdi ve etkinin asetazolamid kullanımından ve kilo kaybından bağımsız olduğunu buldu (30).

8. Stent takıldıktan sonra semptomların tekrarlaması

Çoğu meta-analiz, stentleme sonrası yeniden tedavi ihtiyacının %20'den az olduğunu bildirmektedir. Stent başarısızlıklarının nedenini araştıran çalışmalar, daha yüksek VKİ'ne (ve dolayısıyla daha yüksek CVP'ye) sahip hastaların yanı sıra, ektramural kompresyon ve daha yüksek OP'ye sahip kadın hastaların yanı sıra semptomların tekrarlama riskinin daha yüksek olduğunu ileri sürmüştür (31). Ayrıca, daha büyük çaplı stentlerin, sinüsün mekanik olarak gerilmesi yoluyla stente bitişik stenoz gelişmesi açısından bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Çoğunlukla SSS'de ortaya çıkan uzaktan de novo veya stente bitişik stenoz artık iyi tanımlanmış olup sinüsün hassas bölgelerinde tekrarlayan ICP yükselmelerinden kaynaklanan yeni bir pozitif geri besleme döngüsünün gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (32).

İlginçtir ki, ICP azalması ile semptomlar arasındaki ilişki her zaman tutarlı değildir. Garner ve ark. (3) yaptıkları çalışmada stent takılan 81 hastanın yarıdan fazlasında ortalama yedi ayda semptom nüksetmesi (genellikle baş ağrısı) geliştiğini göstermişlerdir. İlginç bir şekilde semptom nüksü olan hastaların büyük çoğunluğunda stentleme öncesine kıyasla OP'de önemli azalmalar görüldü (3). Yazarlar bu ilginç gözlemi “yeniden dengeleme fenomeni” olarak adlandırdı; bu olguda, hastalarda düşük ICP'ye rağmen sıklıkla baş ağrısı nüksetmeye başladı. Benzer bir fenomen, papilödemden iyileşmesinden sonra bile kronik baş ağrılarının yaygın olduğu, tıbbi olarak tedavi edilen hastalarda tespit edilmiştir; bu, bu fenomenin, yalnızca stentleme ile ilgili bir komplikasyon değil, hastalık sürecinin kendisinin bir özelliği olabileceğini düşündürmektedir (33).

9. Juguler Ven Stenoza

Intrakraniyal venöz hipertansiyon ayrıca ekstrakraniyal venöz stenoza, özellikle de internal juguler vene (IJV) sekonder olabilir. Bu, konjenital olarak küçülmüş bir İJV ortamında olabilir veya stiloid çıkıntı, servikal kaburga, hipertrofik skala kasları veya mastoid çıkıntı gibi dışsal basıya sekonder olabilir. Şu anda, internal juguler ven stenozuna sekonder intrakraniyal venöz tıkanıklığın

cerrahi tedavisine ilişkin sınırlı kanıt bulunmaktadır ve henüz randomize çalışma verileri bulunmamaktadır. İİH için IJV stenozunun tedavisindeki ilk deneyim, aynı merkezden 2019'da takip edilen bir vaka serisiyle birlikte açıklanmıştır (34). 2021 tarihli bir incelemede, cerrahi müdahaleyi içeren yalnızca 17 çalışma belirlendi ve toplamda yalnızca 100 hastaya bir işlem uygulandı (35).

Bu incelemeden, kullanılan en yaygın müdahalenin stiloidektomi (%64,7) olduğunu, bunu IJV stentlemenin (%52,9) izlediğini, diğerlerinin ise anjiyoplasti, miyomektomi ve kompresif kitle veya osteofit rezeksiyonu dahil olduğunu buldular (35). İncelemede belirtildiği gibi ve mevcut sınırlı verilerle gösterildiği gibi, IJV stenozunun cerrahi tedavisinin rolü hala tanımlanma aşamasındadır. IJV'yi hedef alan venöz müdahalelerin etkinliğini ve dayanıklılığını değerlendirmek için ek deneyim gerekli olacaktır; bu, intrakraniyal venöz hipertansiyona yönelik ek bir potansiyel yol görevi görebilir.

10. BOS sızıntıları ve pulsatil kulak çınlaması

Baş ağrısı hafif olduğu için sıklıkla nörologlardan ziyade kulak burun boğaz uzmanlarına başvuran İİH'li bir hasta alt grubu vardır. Bu hastalarda sıklıkla şiddetli pulsatil kulak çınlaması veya burun akıntısı veya kulak akıntısı ile birlikte kafa tabanı BOS sızıntıları vardır ve sıklıkla İİH'nin diğer daha hafif semptomları da vardır. Artık pulsatil kulak çınlamasının sıklıkla transvers sinüs, sigmoid sinüs veya internal juguler venöz anomaliler veya stenozun bir sonucu olduğunu anlıyoruz. İlginç bir şekilde, aynı taraftaki juguler vene elle bası yapılması sıklıkla kulak çınlamasının geçici olarak çözülmesiyle sonuçlanır ve bu, bu ilişkinin doğrulanmasında yararlı olabilir. Spontan kafa tabanı BOS sızıntısı gelişen hastaların sıklıkla altta yatan İİH'ye sahip olduğunu gösteren artan kanıtlar vardır (36).

11. İntrakraniyal venöz hipertansiyonu kişiselleştirilmiş etkenlerine göre sınıflandırmak

İntrakraniyal BOS basınçlarında orantılı bir artışa yol açan intrakraniyal venöz hipertansiyon, İİH'nin tanımlayıcı bir patolojik özelliğidir. Semptomların altında intrakraniyal venöz hipertansiyonun yattığına göre, terminolojiyi daha kendini tanımlayan, nedene dayalı bir terimle değiştirmeyi ve önerilen adlardan birinin “kronik intrakraniyal venöz hipertansiyon sendromu” (CIVHS) olması düşünülmüştür (10). Bu isimlendirme, tedavi amaçlı olarak hastaları intrakraniyal venöz hipertansiyonun bireysel etkenlerine dayalı olarak dört farklı gruba ayırır.

Morbid obezite ortamında yüksek CVP, intrakraniyal venöz hipertansiyona yol açabilir. Pulmoner hipertansiyonu veya konjestif kalp yetmezliği olan ve normal kilolu kişilerde de serebral venöz basınçlar artar. Ayrıca, hastaların bir alt kümesinde altta yatan etioloji olarak önemli venöz sinüs stenozu bulunurken diğerlerinde hem yüksek CVP hem de venöz stenozlar katkıda bulunur. Fargen ve ark. bu etiyojileri yansıtabilecek şekilde dört tip CIVHS tanımlamıştır. Bu dört tip kranyoservikal (venöz sinüs stenozu nedeniyle artmış CVP, yüksek CVP olmadan), merkezi (sinüs stenozu olmadan CVP’de izole yükselme durumunda yüksek ICP), karışık (hem yüksek CVP’ye hem de trans- darlık basınç gradyanı) ve venöz tromboz sonrası (10).

Daha da önemlisi, bu sınıflandırma şeması aynı zamanda hastaları, IIH tanısı için 25 cmH₂O eşiğinin altında OP’ye sahip, yüksek intrakraniyal basınç gibi açık semptomları olan IIH spektrumlu olarak tanımlar (7). OP’si 14-24 cmH₂O aralığında olan bu hastalar, IIH ile uyumlu semptomlarla başvururlar ve LP gibi basınç düşürücü yöntemlerle semptomlarda rahatlatma sağlanır (10). Bu fenotip anekdotsal olarak sıklıkla bağ dokusu bozuklukları olan hastalarda görülür; en yaygın olarak yüksek kafa içi basınca karşı aşırı duyarlılık nedeniyle yaşam kalitesinde derin bozulma ile kendini gösteren Ehlers-Danlos sendromunun yanı sıra ilişkili TS ve IJ stenozu, postüral ortostatik taşikardi sendromu ve BOS sızıntıları (37).

12. IIH hastalarını yönetme ve tedavi etme şeklimizi yeniden düşünmek

IIH’li hastaların belirleyici özelliği intrakraniyal venöz hipertansiyondur, ancak etioloji farklılık gösterir. Hastaların yüksek kafa içi venöz basınçlarının benzersiz etkenleri olduğu göz önüne alındığında, bireyselleştirilmiş, etioloji hedefli müdahaleler ve tedavi stratejileri önemlidir. İdeal olarak, her hasta için tedavi paradigması, venöz hipertansiyonun hastaya özgü etkenlerini hedefleyecektir ve bu nedenle hastaların CIVHS alt tiplerine göre sınıflandırılması, tedavi yollarının bu ayrımını en uygun hale getirir. Proksimalde CVP’de yükselme olmaksızın venöz çıkış bozukluğu olduğu kanıtlanmış hastalar stentlemeden fayda göreceklerdir. Bununla birlikte, venöz hipertansiyonun suçluları bunlar olmadığından, venöz tıkanıklığın daha proksimal nedenlerini hedef alan tedavi seçeneklerinden yararlanamayacaklardır. Bunun tersine, sinüs stenozu olmadığı halde proksimalde CVP artışının olduğu durumlarda, focal, tedavi edilebilir bir venöz stenoz olmadığı göz önüne alındığında stentlemenin hiçbir rolü yoktur (38).

Bununla birlikte, bu hasta alt grubu, kilo kaybı veya diüretikler gibi yüksek CVP’nin temel nedenini hedef alan seçeneklerden potansiyel olarak

faydalanacaktır. Karma etiyoloji alt tipindeki hastalar en büyük zorluğu oluşturan hastalardır. Karma etiyoloji alt tipinde sinüs stenozunun tedavisi, sistemik olarak yüksek venöz basınçların merkezi nedenini ele almaz; bu, sonuçta intrakraniyal venöz basınçların yükselmesine de katkıda bulunur ve başarılı stentleme sonrasında bile intrakraniyal venöz basınçlarda inatçı yükselmelere neden olabilir. Hastaları venöz hipertansiyonun patofizyolojik nedenine göre sınıflara ayırmak, herkesin kategoriye özgü tedavi algoritmalarına mükemmel şekilde uyacağı anlamına gelmez, ancak geleneksel “av tüfeği” tarzı yaklaşım yerine uygulayıcılara rehberlik edecek bir çerçeve sağlar (39).

Ayrıca, İİH>de intrakraniyal venöz hipertansiyonun fonksiyonuna ilişkin yeni anlayışımız, bu durumun yeniden incelenmesini gerektirmektedir. Bu durumla uzun süredir devam eden tarihsel ilişkilerin patofizyolojik rollerinin incelenmesi. Spesifik olarak, A vitamini, retinoidler, demir eksikliği anemisi, antibiyotikler (tetrasiklin, doksisisiklin, sülfonamidler), hormonal faktörler, kortikosteroidler veya travmatik kafa yaralanmaları veya omurga ameliyatı gibi anekdot olarak bildirilen tetikleyiciler gibi şeylerin venöz basınçları veya BOS’un yeniden emilimini nasıl değiştirdiği görülmektedir (40).

13. Sonuç

Bireyselleştirilmiş, hastaya özel tedavi yaklaşımları yapma yeteneği, venöz sinüs stenozu ve serebral venöz hipertansiyonun İİH>ye temel olarak nasıl katkıda bulunduğu dair anlayışımızdaki ilerlemelerle mümkün olmuştur. Aynı zamanda, hastalık yokluğunda normal intrakraniyal venöz fizyolojinin ve bazı hastalarda stenoz gelişimine yönelik doğal tercihlerin incelenmesi de dahil olmak üzere gelecekteki araştırmalar için bir yol haritası olarak da hizmet vermektedir. İİH>li hastaların tedavisini hastalığın temel mekanizması (intrakraniyal venöz hipertansiyon) üzerine yeniden odaklamak, onlara sağladığımız bakımı geliştirmek açısından kritik öneme sahiptir.

Kaynakça

Mollan SP, Davies B, Silver NC, et al. Idiopathic intracranial hypertension: consensus guidelines on management. J Neurol Neurosurg Psych 2018; 89: 1088–1100.

Miah L, Strafford H, Fonferko-Shadrach B, et al. Incidence, prevalence and healthcare outcomes in idiopathic intracranial hypertension: a population study. Neurology 2021. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011463.

Garner RM, Aldridge JB, Wolfe SQ, et al. Quality of life, need for retreatment, and the re-equilibration phenomenon after venous sinus stenting

for idiopathic intracranial hypertension. *J Neurointerventional Surg* 2021; 13: 79–85.

Mollan SP, Mitchell JL, Ottridge RS, et al. Effectiveness of bariatric surgery vs community weight management intervention for the treatment of idiopathic intracranial hypertension: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021; 78: 678–686.

Farb RI, Vanek I, Scott JN, et al. Idiopathic intracranial hypertension: the prevalence and morphology of sinovenous stenosis. *Neurology* 2003; 60: 1418–1424.

McDougall CM, Ban VS, Beecher J, et al. Fifty shades of gradients: does the pressure gradient in venous sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension matter? A systematic review. *J Neurosurg* 2018; 130: 999–1005.

Stevens SA, Thakore NJ, Lakin WD, et al. A modeling study of idiopathic intracranial hypertension: etiology and diagnosis. *Neurol Res* 2007; 29: 777–786.

Leishangthem L, SirDeshpande P, Dua D, et al. Dural venous sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: An updated review. *J Neuroradiol* 2019; 46: 148–154

West JL, Greenway GP, Garner RM, et al. Correlation between angiographic stenosis and physiologic venous sinus outflow obstruction in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurointerventional Surg* 2019; 11: 90–94.

Fargen KM. Idiopathic intracranial hypertension is not idiopathic: proposal for a new nomenclature and patient classification. *J Neurointerventional Surg* 2020; 12: 110–114.

Pollay M. The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system. *Cerebrospinal Fluid Res* 2010; 7: 9.

Lee K, Kittel C, Aldridge JB, et al. Correlation between intracranial pressure and venous sinus pressures in patients undergoing cerebral venography and manometry. *J Neurointerventional Surg Epub* 2021 Mar 4. DOI: 10.1136/neurintsurg-2020-017161.

Fargen KM, Spiotta AM, Hyer M, et al. Comparison of venous sinus manometry gradients obtained while awake and under general anesthesia before venous sinus stenting. *J Neurointerventional Surg* 2017; 9: 990–993.

Fargen KM, Garner RM, Kittel C, et al. A descriptive study of venous sinus pressures and gradients in patients with idiopathic intracranial hypertension. *J Neurointerventional Surg* 2020; 12: 320–325.

West JL, Greenaway GP, Garner RM, et al. Correlation between angiographic stenosis and physiologic venous sinus outflow obstruction in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurointerventional Surg* 2019; 11: 90–94.

Fargen KM, Wolfe SQ, Traunero JR, et al. A descriptive study of venous pressures and gradients while awake and both pre- and post-stent under anesthesia in patients with idiopathic intracranial hypertension. *J Neurointerventional Surg* 2022. DOI: 10.1136/jnis-2022-019337.

Grady MS, Bedford RF and Park TS. Changes in superior sagittal sinus pressure in children with head elevation, jugular venous compression, and PEEP. *J Neurosurg* 1986; 65: 199–202.

Grzybowski DM, Herderick EE, Kapoor KG, et al. Human arachnoid granulations Part I: a technique for quantifying area and distribution on the superior surface of the cerebral cortex. *Cerebrospinal Fluid Res* 2007; 4: 6.

Sugerman HJ, DeMaria EJ, Felton WL, et al. Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology* 1997; 49: 507–511.

Raper DMS, Ding D, Buell TJ, et al. Effect of body mass index on venous sinus pressures in idiopathic intracranial hypertension patients before and after endovascular stenting. *Neurosurgery* 2018; 82: 555–561.

Sun WYL, Switzer NJ, Dang JT, et al. Idiopathic intracranial hypertension and bariatric surgery: a systematic review. *Can J Surg* 2020; 63: E123–128.

De Simone R, Ranieri A, Montella S, et al. The role of dural sinus stenosis in idiopathic intracranial hypertension pathogenesis: the self-limiting venous collapse feedbackloop model. *Panminerva Med* 2014; 56: 201–209.

Bateman GA. Arterial inflow and venous outflow in idiopathic intracranial hypertension associated with venous outflow stenoses. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 402–408.

Onder H, Gocmen R and Gursay-Ozdemir Y. Reversible transverse sinus collapse in a patient with idiopathic intracranial hypertension. *Case Rep* 2015; 2015: bcr2014011606

Buell TJ, Raper DMS, Pomeraniec IJ, et al. Transient resolution of venous sinus stenosis after high-volume lumbar puncture in a patient with idiopathic intracranial hypertension. *J Neurosurg* 2018; 129: 153–156.

Fargen KM. A unifying theory explaining venous sinus stenosis and recurrent stenosis following venous sinus stenting in patients with idiopathic intracranial hypertension. *J Neurointerventional Surg* 2021; 13: 587–592.

Kedra A, Lahlouh M, Shotar E, et al. Global collapse of the dural sinuses after venous stenting in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 2020-325717.

Nicholson P, Brinjikji W, Radovanovic I, et al. Venous sinus stenting for idiopathic intracranial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerventional Surg* 2019; 11: 380–385.

Liu KC, Starke RM, Durst CR, et al. Venous sinus stenting for reduction of intracranial pressure in IIH: a prospective pilot study. *J Neurosurg* 2017; 127: 1126–1133.

Patsalides A, Oliveira C, Wilcox J, et al. Venous sinus stenting lowers the intracranial pressure in patients with idiopathic intracranial hypertension. *J NeuroInterventional Surg* 2019; 11: 175–178.

El Mekabaty A, Pearl MS, Moghekar A, et al. Mid-term assessment of transverse sinus stent patency in 104 patients treated for intracranial hypertension secondary to dural sinus stenosis. *J Neurointerventional Surg* 2021; 13: 182–186.

Raper DMS, Buell TJ, Ding D, et al. A pilot study and novel angiographic classification for superior sagittal sinus stenting in patients with non-thrombotic intracranial venous occlusive disease. *J Neurointerventional Surg* 2018; 10: 74–77.

Yri HM, Rönnebeck C, Wegener M, et al. The course of headache in idiopathic intracranial hypertension: a 12-month prospective follow-up study. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1458–1464.

Pang S, Kolarich AR, Brinjikji W, et al. Interventional and surgical management of internal jugular venous stenosis: a narrative review. *J Neurointerventional Surg* Epub 2021 Aug 24. DOI: 10.1136/neurintsurg-2021-017937

Li M, Sun Y, Chan CC, et al. Internal jugular vein stenosis associated with elongated styloid process: five case reports and literature review. *BMC Neurol* 2019; 19: 112.

Dashti SR, Nakaji P, Hu YC, et al. Styloidogenic jugular venous compression syndrome: diagnosis and treatment: case report. *Neurosurgery* 2012; 70: E795–799.

Zhao X, Cavallo C, Hlubek RJ, et al. Styloidogenic jugular venous compression syndrome: clinical features and case series. *Oper Neurosurg Hagerstown Md* 2019; 17: 554–561.

Yang I-H, Pereira VM, Lenck S, et al. Endovascular treatment of debilitating tinnitus secondary to cerebral venous sinus abnormalities: a literature review and technical illustration. *J Neurointerventional Surg* 2019; 11: 841–846.

Narsinh KH, Hui F, Duvvuri M, et al. Management of vascular causes of pulsatile tinnitus. *J Neurointerventional Surg* 2022; 14: 1151–1157.

Tan MG, Worley B, Kim WB, et al. Drug-induced intracranial hypertension: a systematic review and critical assessment of drug-induced causes. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21: 163–172.

BÖLÜM II

MYASTENİA GRAVİSTE TANI VE TEDAVİ

Diagnosis and Treatment of Myasthenia Gravis

Ünal ÖZTÜRK

(Dr. Öğr. Üyesi), Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji, Diyarbakır, Türkiye
ORCID: 0000-0002-8341-5070

1. Giriş:

Nöromusküler iletim hastalıkları, immünolojik, toksik veya genetik etiyolojiye bağlı olabilir. Nöromusküler iletim hastalıkları arasında en sık görüleni Myasthenia Gravis'dir. MG otoimmün bir hastalıktır. MG'in yıllık prevalansı milyonda 150-200 vakadır. MG'in tahmini yıllık insidansı yılda 8-10 vakadır. MG'in en önemli klinik özelliği, istemli kaslara sınırlı olan, kaslardaki aralıklı güçsüzlüktür. Karakteristik olarak kas egzersizleri myastenik güçsüzlüğü artırır. MG jeneralize bir hastalık olmakla beraber, başlangıçta lokal güçsüzlük bulguları olur.(1) Birçok hastada MG'in başlangıcında göz kaslarında güçsüzlük olur. Bunun sonucunda diplopi ve ptozis olur. Otofaringeal kaslardaki güçsüzlük konuşma, yutma ve çiğneme güçlüğüne yol açabilir. Jeneralize MG'te distal bacak kaslarından ziyade proksimal bacak kaslarında güçsüzlük olur. MG'li hastalarda myastenik kriz hayatı tehdit eden biri durumdur. Myastenik krizde solunum kaslarında güçsüzlük ve yutma güçlüğü oluşur. Günümüzde MG, post sinaptik nöromusküler iletimdeki defekt ile ilişkili otoimmün hastalıkların heterojen grubu olarak tanımlanmaktadır. Bu miyastenik sendromlar klinik özelliklerine ve spesifik tedavi ihtiyacına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir.(1)

- 1- Başlangıç yaşına göre
- Puberteden önce başlaması

- 50 yaşından önce başlaması
- 50 yaşından sonra başlaması

2- Antikor spesifitesine göre

- Anti-AChR
- Anti kas spesifik reseptör tirozin kinaz (MuSK)
- Anti düşük dansiteli lipoprotein reseptör ilişkili protein 4 (LRP4)
- Seronegatif MG

3- Klinik tutulumuna göre

- Oküler (MG'li hastaların yaklaşık %20'sinde görülür.
- Orofaringeal veya jeneralize

4- Timus patolojisine göre

- Normal veya atrofik timus patolojisi
- Timitis
- Timoma ile ilişkili paraneoplastik oluşumu

Oküler MG'li hastaların yaklaşık %50'si, jeneralize hastaların %10-15'inde AChR otoantikorları negatiftir. Seronegatif hastaların bir kısmı, AChR'ye düşük afiniteli antikorlara sahiptir. Bu antikorlar standart testler ile saptanamamaktadır. Rekombinant ve immünfloresan yöntemler ile bu düşük afiniteli antikorlar saptanabilmektedir. Seronegatif jeneralize MG'li hastaların %40'ında MuSK'ya karşı otoantikorlar saptanmıştır.(2) Seronegatif jeneralize MG'li hastaların bir kısmında ise LRP4'e karşı antikorlar saptanmıştır.(3)

2. Anti MuSK antikor pozitif Myasthenia Gravis

Anti MuSK antikor pozitif MG'li hastaların, anti-AChR antikor pozitif olan MG'li hastalardan klinik olarak önemli farklılıkları vardır. Anti MuSK antikor pozitif olan hastalarda kas güçsüzlüğünün göz kaslarında sınırlı kalması nadirdir. Ancak anti-AChR antikor pozitif olan hastaların çoğunda göz kasları etkilenir. Bununla beraber, klinik bulgura göre bu iki MG tipini ayırt etmek mümkün değildir. Anti MuSK antikor pozitif MG sıklıkla orta yaş kadınlarda görülür. Anti MuSK antikor pozitif MG'li hastalarda, klinik bulgular orofarengeal, fasiyal, boyun ve solunum kasları güçsüzlüğüne bağlı atipik semptomlar olabilir. Fizik muayenede yüz ve dil atrofisi saptanabilir.(4) Anti MuSK antikor pozitif MG'li hastalarda myastenik kriz sıklığı yüksek olup, tam iyileşme anti-AChR antikor

pozitif olan MG'li hastalara göre anlamlı düzeyde daha düşüktür.(5) Anti-AChR antikor pozitif olan MG'li annelerden plasenta yoluyla maternal antikorların fötusa geçmesi nedeniyle neonatal myasteni olabilmektedir.(6)

İmmünolojik bulgular, Anti MuSK antikor pozitif MG'li hastalarda etiyolojik ve patolojik mekanizmaların, Anti-AChR antikor pozitif olan MG'li hastalardan farklı olduğunu göstermiştir. Anti-AChR antikor pozitif olan MG hastalarda, Ig G1 ve Ig G3 antikorları AC'R'yi düzenler. İmminglobulinler kompleman aktivasyonuna yol açar. Bu da lenfositleri aktive eder. Bunun sonucunda AChR düzeyleri ve AChR ile ilişkili protein düzeyleri ve post sinaptik katlanma azalır. Anti MuSK antikorların, sinaptik katlanmada ve AChR dansitesinde azalma ile ilgili bulguya ratlanmamıştır. Anti MuSK antikorlar, IgG4 izotipleri üzerinden etki gösterir.(7) Ig G4 sinapsların uç plakasında kompleman aktivasyonuna neden olmaz. IgG4, Fab kol değişimi olarak tanımlanan translokasyon sonrası modifikasyonda antijenlerin çapraz bağlanmasını önler.(8)

MG tanısında iğne EMG'de miyopati bulguları ile birlikte anormal spontan aktivite saptanması önemlidir. EMG bulguları yanlılıkla inflamatuvar kas hastalıkları ile karıştırılabilir.(9) Ekstremitte kasları sıklıkla korunduğu için, ekstremitte kaslarında tek fibril EMG kayıtları sıklıkla negatif sonuç verir. Kolinergic hipersensitivite nedeniyle, kolinesteraz inhibitörleri ile birçok hasta düzelmez, hatta kötüleşebilir. Bu nedenle, asetilkolinesteraz inhibitörlerinin (edrofonyum klorür – Tensilon test) intravenöz verilmesi ile yapılan farmakolojik test, anti MuSK MG şüphelenilen hastalarda faydalı değildir.(10) Anti AChR MG'te olduğu gibi, anti MuSK serum konsantasyonu ile hastalık aktivitesi arasında ilişki vardır. MuSK MG'li hastalarda timus normal veya hafif düzeyde etkilenmiştir. Ayrıca timusta kompleman aktivitesi hiç yok veya çok az vardır. Yapılan çalışmalar, anti AChR MG'li hastalarda timusta saptanan değişiklikler, anti MuSK MG'li hastaların timusunda gözlenmemiştir. Kesin kanıtlar olmadığından dolayı, anti MuSK MG'li hastalarda timektomi önerilmemektedir.

3. Komorbiditeler

MG tanısı doğrulandıktan sonra, MG ile ilişkili komorbiditelerin tanımlanması önemlidir. Paraneoplastik etiyolojilerden dolayı, timomanın araştırılması zorunludur. Timoma ile ilişkili MG, genellikle anti AChR antikorlar ile ilişkili iken, anti MuSK antikorlar ile ilişkili değildir. 40 yaşından genç bireylerde Titin'e karşı veya MGT30'a karşı antikorlar timomayı düşündürmelidir. (11) Timoma, CT veya MR ile mutlaka ekarte edilmelidir. Timoması olan ile timoması olmayan MG'li hastaların tedavisi birbirinden farklı değildir. Ancak

neoplazmı olan hastaların tedavi edilmesi gereklidir. Tam rezeke edilemeyen veya mikroskopik veya makroskopik timomamsı olan hastalarda radyoterapi faydalı olabilir. Seçilmiş hastalarda kemoterapi de düşünülmelidir.(12)

4. Tanısal İncelemeler

MG'in tanısı için ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile birlikte tetkiklere sıklıkla ihtiyaç duyulur.

4.1. Antikor testleri

MG şüphesi olan tüm hastalar anti-AChR antikorları için test edilmelidir. Bu testin duyarlılığı jeneralize MG için %70-95 ve oküler MG için %50-75'tir. Anti-AChR antikor konsantrasyonları, bireysel hastalarda hastalık şiddetini güvenilir bir şekilde tahmin etmez. Anti-AChR antikorları negatifse, anti- MuSK antikorları test edilmelidir. Seronegatif hastalarda, bir yıl sonra %15'lik bir serokonversiyon oranı vardır.(13) İmmünsüpresyon zaman zaman antikorların kaybolmasına yol açabilir. Anti-striasyonel antikorların saptanması hastalık fenotipi ve prognozu hakkında fikir verebilir.

4.2. Nörofizyoloji

Tekrarlayan sinir stimülasyonu (RNS) ve tek lif elektromiyografisi (SFEMG) en sık kullanılan nörofizyolojik testlerdir. Kronik yüksek doz asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanan hastalarda sonuçlar yanıltıcı olabilir. Şüphe varsa, mümkünse testlerden önce bu ilaçları bir hafta kadar kesmek daha iyidir. 3-10 Hz'lik stimülasyon hızlarında RNS tipik olarak bileşik kas aksiyon potansiyelinin amplitüdünde progresif bir azalmaya neden olur.(14) Test jeneralize MG'de yaklaşık %80 oranında pozitifdir, ancak oküler MG'nin %50'sinde negatif olabilir.(15) Genel olarak, duyarlılık yaklaşık %75'tir. RNS'nin özgüllüğü değişkendir ve kısmen hangi sinirin test edildiğine bağlıdır.

SFEMG MG'de en hassas tanı testidir ve RNS normal ve bir nöromusküler kavşak bozukluğundan şüpheleniliyorsa yapılmalıdır. MG'de artmış jitter (uyarandan yanıt gecikme süresinde denemeden denemeye değişiklik) ve aralıklı impuls 'blokajı' (kas liflerinin uyarılamaması) gösterir. SFEMG'nin duyarlılığı jeneralize MG'de %99'a kadar çıkmaktadır ve oküler MG'de yaklaşık %80'dir. SFEMG'nin özgüllüğü değişkendir ve mitokondriyal sitopati, motor nöron hastalığı veya radikülopati gibi diğer durumlarda anormal bir test görülebilir.

4.3. Edrofonyum testi

Edrofonyum veya tensilon testi, kısa etkili bir asetil-kolinesteraz inhibitörü olan edrofonyum klorürün uygulandığı bir yatak başı testidir. Amaç kas güçsüzlüğünün reversibl olduğunu göstermektir ve yalnızca objektif olarak ölçülebilen kesin güçsüzlük mevcutsa uygulanabilir. Testin duyarlılığı jeneralize MG için %88 ve oküler MG için %92 kadar yüksektir ve her iki hastalık formu için de yüzde 97'lik bir spesifiteye sahiptir.(16) Bradikinezi ve kardiyak arrest riski nedeniyle profilaktik olarak atropin uygulamak güvenlidir. Yaşlılarda test yapmaktan kaçınılmalıdır.

4.4. Buz torbası testi

MG'ye bağlı pitozu diğer nedenlerden ayırt etmek için hızlı bir yöntem buz torbası testidir. Sarkık göz kapağının üzerine yaklaşık iki dakika boyunca bir buz küpü yerleştirilir ve pitozda iyileşme varsa, nöromüsküler iletim bozukluğuna işaret eder. Altı çalışmadan bir araya getirilen sonuçlar bu testin duyarlılığının %89 ve özgüllüğünün %100 olduğunu göstermiştir.(17)

4.5. Görüntüleme

Tüm MG hastalarında timoma veya timik hiperplazi taraması için toraksın bilgisayarlı tomografisi (BT) veya manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) yapılmalıdır. Mediastenin görüntülenmesi, hastalığın seyrinde daha sonra ortaya çıkabilecek bir timoma gelişimini dışlamak için stabil bir hastalık döneminden sonra MG nüksü bağlamında tekrarlanmalıdır.(18)

5. Tedavi

MG'de tedavi stratejileri aynı ülkede çalışan farklı hekimler arasında bile değişiklik gösterme eğilimindedir. Ancak her hasta için tek bir tedavi stratejisi uygun olmadığından tedavi rejimleri bireyselleştirilmelidir. MG'nin günümüzdeki prognozu mükemmeldir ve mevcut tedavi rejimleri 1915 ve 1934 yılları arasında %70 olan hastalık mortalitesini günümüzde %5'in altına düşürmüştür.(19)

5.1. Semptomatik tedavi

İlk basamak semptomatik tedavi asetilkolinesteraz inhibitörleri, genellikle piridostigminidir. Diğer asetilkolinesteraz inhibitörleri daha düşük farmakodinamik profilleri ve tolere edilebilirlikleri nedeniyle nadiren kullanılmaktadır. İki gözlemsel çalışma, piridostigminin daha az yan etki ile

neostigmine göre daha etkili olduğu sonucuna varmıştır.(20) Zaman içinde piridostigmine karşı toleransın artması doz artışını gerektirebilir. Anti-MuSK antikoru pozitif hastalar piridostigmine yanıt vermeme eğilimindedir. Yüksek doz piridostigminin AChR'lerin duyarısızlaşmasına yol açarak kas güçsüzlüğüne neden olabilir ve bu da miyastenik krizden ayırt edilmesi zor olan kolinerjik krize yol açabilir. Herhangi bir endişe varsa, piridostigmin geçici olarak geri çekilebilir ve hasta iyileşme açısından izlenebilir. MG hastalarının çoğunluğu tek başına piridostigmine yeterli yanıt veremeyecek ve daha fazla immünosupresyona ihtiyaç duyacaktır.

5.2. Kısa süreli immünosupresyon

Oral prednizolon en sık kullanılan birinci basamak kısa süreli immünosupresandır. Plaseboya karşı iki çift kör kortikosteroid çalışması çelişkili sonuçlar verirken, yüksek doz kortikosteroid ile düşük doz kortikosteroidi karşılaştıran açık etiketli bir çalışma etkinlikte önemli bir fark olmadığını göstermiştir.(20) Prednizolon tipik olarak, diğer immünosupresanların dozlarını titre ederken ve bunların maksimum etkiye sahip olmasını beklerken geçici bir önlem olarak kullanılır. Prednizolona yüksek dozda başlanırsa, prednizolona başladıktan dört ila on gün sonra MG'nin geçici olarak kötüleşmesine bağlı bir 'steroid düşüşü' meydana gelebilir. Bundan kaçınmak için, prednizolonun alternatif günlerde düşük dozda başlatılması ve kademeli olarak yukarı yönlü titre edilmesi önerilir. Bazı durumlarda, örneğin diyabetik hastalarda veya alternatif gün rejimine özgü dalgalanmalara tahammül edemeyenlerde, günlük prednizolon rejimi daha uygun olabilir. Kortikosteroidlerin erken veya hızlı bir şekilde azaltılmasından kaçınılmalıdır çünkü bu durum semptomların nüksetmesine yol açabilir.

5.3. Uzun süreli immünosupresyon

MG'de uzun süreli kortikosteroid koruyucu ajanlar olarak birkaç farklı immünosupresan kullanılmaktadır. Azatioprin en sık kullanılanıdır. Azatioprin artı başlangıç prednizolonu ile tek başına prednizolon arasında yapılan randomize ve kör olmayan bir çalışma ve azatioprin artı prednizolon ile prednizolon artı plasebo arasında yapılan randomize ve çift kör başka bir çalışma MG'de azatioprinin etkinliğini ortaya koymuştur. Azatioprin tolere edilemediğinde veya MG'nin kontrol altına alınması zor olduğunda, metotreksat (yaygın olarak ikinci basamakta kullanılır), mikofenolat mofetil veya takrolimus dahil olmak üzere alternatif immünosupresanlar kullanılabilir.

Metotreksat ile azatiyoprin arasında yapılan tek kör bir çalışma, iki ilaç arasında benzer etkinlik olduğunu göstermiştir.(21) İki randomize kontrollü çalışma mikofenolat mofetil artı prednizolonun, prednizolon artı plasebodan daha etkili olduğunu gösterememiştir.(22) Bu olumsuz sonuçlar için çeşitli nedenler öne sürülmüştür; hastaların genel olarak hafif hastalık durumu, prednizolona beklenenden daha iyi yanıt verilmesi ve çalışmaların nispeten kısa sürmesi. Takrolimus artı prednizolona karşı prednizolon artı plasebonun randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışması ve plazma değişimi olan veya olmayan takrolimus artı kortikosteroidlere karşı plazma değişimi olan veya olmayan takrolimus artı kortikosteroidlerin randomize kör olmayan plasebo kontrollü bir başka çalışması, takrolimusun MG tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir.

Siklosporin veya siklofosfamid, daha önce bahsedilen diğer immünosupresanlara dirençli ağır MG vakaları için rezerve edilmiştir, ancak kullanımları potansiyel olarak ciddi yan etkiler nedeniyle sınırlıdır.(23) Plaseboya karşı siklosporin monoterapisinin randomize çift kör çalışması ve prednizolon artı siklosporine karşı prednizolon artı plasebonun randomize çift kör çalışması MG’de siklosporinin etkili olduğunu açıkça göstermiştir. Siklofosfamidin, prednizolon artı plaseboya karşı intravenöz pulse siklofosfamid artı prednizolondan oluşan randomize çift kör bir çalışmada etkili olduğu gösterilmiştir. Rituximab, diğer tedavilere yanıt vermeyen şiddetli refrakter MG’de yararlı bir seçenektir, ancak bu tedavi çok pahalıdır.

5.4 Hızlı kısa süreli immünomodülasyon

İntravenöz immünoglobulin (IVIG) veya plazma değişimi (PE), jeneralize MG’nin akut şiddetli alevlenmelerinde veya ameliyat öncesinde kas gücünü optimize etmek için kullanılır.(24) IVIG ve PE benzer etkinliğe sahip oldukları için eşit ilk basamak tedavilerdir. Bununla birlikte, IVIG’nin uygulanması daha kolay olduğundan ve PE’den daha az yan etkiyle ilişkili olduğundan, genellikle tercih edilir. IVIG’yi plasebo ile karşılaştıran iki randomize kontrollü çalışma, akut şiddetli MG’de bu tedavinin etkinliğini ortaya koymuştur. IVIG ile PE’yi karşılaştıran iki randomize kontrollü çalışma, MG’nin akut alevlenmesinde veya kronik orta-şiddetli MG’de iki tedavi arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. IVIG ile kortikosteroidleri karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışma ve PE ile kortikosteroidleri karşılaştıran bir başka çalışma test edilen tedaviler arasında anlamlı farklar ortaya koymamıştır.

5.5. Uzun süreli immünomodülasyon

Timektomi, malign potansiyeli nedeniyle timomalı hastalarda her zaman endikedir.(25) Ancak tümörün çıkarılması her zaman MG'nin gerilemesine yol açmaz. Gerçekten de timomatöz hastalarda MG, timomatöz olmayan hastalara göre genellikle daha şiddetlidir. Timektomi, timomatöz olmayan MG için 50 yılı aşkın bir süredir tedavinin temel dayanağı olmuştur. Bununla birlikte, timektominin tıbbi tedaviye karşı randomize çalışmaları eksiktir. 1953-1998 yılları arasında yayınlanan 28 çalışmanın kanıta dayalı titiz bir analizi, cerrahinin faydasının genellikle küçük olması nedeniyle remisyon şansını yalnızca 'artırabileceği' sonucuna varmıştır. Tanı konulduktan sonraki ilk üç yıl içinde timektomi yapılması daha iyi bir yanıt alınmasını sağlayabilir. Bu işlem genellikle 60-65 yaşın altındaki hastalarla sınırlıdır çünkü daha yaşlı hastalarda genellikle atrofik timus bulunur. Anti-MuSK antikoru pozitif hastalarda yanıtın daha düşük olma eğilimi, muhtemelen bu hastalarda tipik timus patolojisinin olmamasıyla açıklanmaktadır. Seronegatif MG hastalarının bir azınlığının timektomiden fayda görüp görmediği konusunda tartışmalar vardır. Timomatöz olmayan hastalarda devam etmekte olan uluslararası bir timektomi çalışması, timektomi için doğru adayların daha da netleştirilmesine yardımcı olabilir.

5.6 Gelecek tedaviler

Günümüzde MG tedavisinde birçok yeni ilaç geliştirilmektedir. Bu yeni tedavilerdeki temel amaç otoimmün cevabın zayıflatılması ve nöromüsküler sinapsın güçlendirilmesi veya bu iki stratejinin kombinasyonudur.(26)

Rituximab, anti-CD20 monoklonal immünglobulin olup, uzun yıllar romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan retrospektif çalışmalarda Rituximabın MuSK MG'li hastaların tedavisinde etkili olduğu ileri sürülmüştür.(27)

Proteazom inhibitörü olan Bortezomib, B hücrelerinin yıkılmasında oldukça etkilidir. Bortezomib, MG'li hastaların tedavisinde potansiyel yeni bir ilaç olabilir. Bununla beraber sensorimotor polinöropati yan etkisi nedeni ile klinik kullanımı kısıtlıdır.(28)

AChR MG'in patofizyolojisinde komplementler önemli rol oynar. Son yıllarda, Eculizumab C5 proteini inhibe ederek komplement aktivasyonunu inhibe eder. Eculizumabın MG'in tedavisinde kullanılması Amerika ve Avrupada onaylanmıştır.(29)

Neonatal Fc reseptör antagonistleri MG tedavisinde umut verici yeni ilaçlardır. Fc reseptör antagonistleri Ig G yarı ömrünü kısaltır. Bir Fc reseptör antagonsti olan Efgartigimod, MG tedavisinde umut verici bir ilaçtır.(30)

6. Sonuç

MG'nin patofizyolojisini anlamamızdaki ilerlemeler, bu durum için daha etkili tedavilere yol açmıştır. Hastalığın daha erken tanınması ve uygun tedavinin derhal uygulanması, MG'nin prognozunun iyileştirilmesinde kilit faktörlerdir. Bu nedenle, bu son derece tedavi edilebilir nörolojik bozukluğun tanı ve yönetiminde hastalık farkındalığını eğitme ve geliştirme ihtiyacı önemlidir.

Kaynakça

1. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. Clin Exp Immunol 2014;175(3):408-18.
2. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. Brain 2008;131(Pt 7):1940-52.
3. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. J Neurol 2012;259(3):427-35.
4. Farrugia ME, Robson MD, Clover L, Anslow P, Newsom-Davis J, Kennett R, et al. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis. Brain 2006;129(Pt 6):1481-92.
5. Baggi F, Andreetta F, Maggi L, Confalonieri P, Morandi L, Salerno F, et al. Complete stable remission and autoantibody specificity in myasthenia gravis. Neurology 2013;80(2):188-95.
6. Béhin A, Mayer M, Kassis-Makhoul B, Jugie M, Espil-Taris C, Ferrer X, et al. Severe neonatal myasthenia due to maternal anti-MuSK antibodies. Neuromuscul Disord 2008;18(6):443-6.
7. Plomp JJ, Huijbers MG, van der Maarel SM, Verschuuren JJ. Pathogenic IgG4 subclass autoantibodies in MuSK myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 2012;1275:114-22.
8. Gomez AM, Van Den Broeck J, Vrolix K, Janssen SP, Lemmens MA, Van Der Esch E, et al. Antibody effector mechanisms in myasthenia gravis-pathogenesis at the neuromuscular junction. Autoimmunity 2010;43(5-6):353-70.
9. Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. Curr Opin Neurol 2010;23(5):530-5.
10. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. Brain 2003;126(Pt 10):2304-11.
11. Skeie GO, Romi F. Paraneoplastic myasthenia gravis: immunological and clinical aspects. Eur J Neurol 2008;15(10):1029-33.

12. Spaggiari L, Casiraghi M, Guarize J. Multidisciplinary treatment of malignant thymoma. *Curr Opin Oncol* 2012;24(2):117-22.

13. Chan KH, Lachance DH, Harper CM, Lennon VA. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2007;36(5):651-8.

14. Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, Bradley RJ, Dwyer D. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1992;15(6):720-4.

15. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2001;24(9):1239-47.

16. Yoganathan K, Stevenson A, Tahir A, Sadler R, Radunovic A, Malek N. Bedside and laboratory diagnostic testing in myasthenia. *J Neurol* 2022;269(6):3372-3384.

17. Larner AJ. The place of the ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. *Int J Clin Pract* 2004;58(9):887-8.

18. Tuan PA, Vien MV, Dong HV, Sibell D, Giang BV. The Value of CT and MRI for Determining Thymoma in Patients With Myasthenia Gravis. *Cancer Control* 2019;26(1):1073274819865281.

19. Hehir MK, 2nd, Li Y. Diagnosis and Management of Myasthenia Gravis. *Continuum (Minneapolis)* 2022;28(6):1615-1642.

20. Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand* 1998;97(6):370-3.

21. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri M. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2011;11:97.

22. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71(6):394-9.

23. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, Takamori M. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(9):970-7.

24. Alcantara M, Barnett C, Katzberg H, Bril V. An update on the use of immunoglobulins as treatment for myasthenia gravis. *Expert Rev Clin Immunol* 2022;18(7):703-715.

25. Zieliński M. Management of myasthenic patients with thymoma. *Thorac Surg Clin* 2011;21(1):47-57, vi.

26. Tannemaat MR, Verschuuren J. Emerging therapies for autoimmune myasthenia gravis: Towards treatment without corticosteroids. *Neuromuscul Disord* 2020;30(2):111-119.
27. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012;78(3):189-93.
28. Schneider-Gold C, Reinacher-Schick A, Ellrichmann G, Gold R. Bortezomib in severe MuSK-antibody positive myasthenia gravis: first clinical experience. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10(10):339-341.
29. Howard JF, Jr., Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017;16(12):976-986.
30. Ulrichts P, Guglietta A, Dreier T, van Bragt T, Hanssens V, Hofman E, et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. *J Clin Invest* 2018;128(10):4372-4386.

BÖLÜM III

KRANİAL ANEVİRİZMA CERRAHİSİNE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Current Surgical Approaches to Cranial Aneurysm Surgery

Eyüp ÇETİN

*(Uzm. Dr.), Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği*

eyupcet@gmail.com

ORCID:0000-0002-2045-6721

1-Giriş

Kranial anevrizmalar morbiditesi ve mortalitesi yüksek seyreden, beynin vasküler yapısından kaynaklanan, baloncuk hastalığı olarak ta bilinen, tedavisinde farklı algoritmaların olduğu nöroşirürji bilim dalı içerisinde önemli bir yer tutan klinik bir durumdur.

Bir nesilden daha kısa bir süre içinde, serebrovasküler nöroşirürjideki klinik uygulama ve ilgili eğitim fırsatları ciddi bir şekilde gelişmiştir. Tıp eğitimindeki eğilimler, davalar, sağlık hizmetleri performansının izlenmesi ve hekim-hasta ilişkisine yönelik değişen bakış açıları bu derin dönüşüme katkıda bulunmuştur. Bu trendlere rağmen, serebrovasküler eğitimdeki değişimlere bir de endovasküler tedavinin de eklenmesi tedavi algoritmasına farklı bakış açıları eklenmesine yol açmıştır.

Başlangıçta toplumun %1-2'sinde görüldüğü düşünülse de, günümüzde intrakraniyal anevrizmaların prevalansının %5-8 arasında değiştiği ve %11'e kadar çıkabildiği görülmektedir.(1) İntrakraniyal anevrizmalar hemorajik inmenin önde gelen nedenidir ve travmatik olmayan subaraknoid kanamaların (SAK) %70-85'ini oluşturur.(2) Ana tedavi prensibi; ana, dallanan ve perforan damarlardaki kan akışını korurken tam intrakraniyal anevrizmanın oklüzyonu sağlamaktır.

İntrakranial anevrizma'nın ilk cerrahi tedavisi 1933 yılında Norman Dott tarafından rüptüre bir anevrizma'yı sararak gerçekleştirilirken, bir İA'nın ilk obliteratif kliplenmesi 1938 yılında Walter Dandy tarafından gerçekleştirilmiştir.(3)

1975 yılında Yaşargil ve Fox, frontal ve temporal loblarda minimal retraksiyon ile Sylvian fissür yoluyla Willis çemberinin güvenli ve etkili bir şekilde ortaya çıkarılmasını sağlayan pterional kraniyotomi (PTC) gibi klasik mikroskopik yardımcı açık İA klipsleme yaklaşımlarını tanımladılar. (4) Gerçekten de, vasküler görüntüleme, intraoperatif navigasyon ve floresan anjiyografiye teknolojik gelişmelerle birlikte, bu teknik ön dolaşımdaki İA'ların tedavisinde popülerliğini korumaktadır.(5)

Serebrovasküler hastalıkların nöroşirürjikal tedavisi, otuz yılı aşkın bir süredir hızlı bir değişime uğramıştır. Bu süre zarfında mikrocerrahiye alternatif üretilen farklı tedavi modaliteleri oluşturulmuştur.(6)

Ayrıca, bazı önemli senaryolarla ilgili veriler belirsizliğini koruyor olsa da, endovasküler tedavinin çok yönlülüğü ve güvenliğinde bir artış kaydedilmiştir. 1991 yılında Guglielmi tarafından koillerin orijinal tanımını takiben başlangıçta duyulan endişe, özellikle 1998'deki Uluslararası Subaraknoid Anevrizma Çalışması (ISAT) sonrasında yerini daha yaygın bir kabule bırakmıştır.(7)(8)

2020 yılında yayınlanan retrospektif bir araştırmada, son 10 yılda girişimsel prosedürlerin genel olarak rüptüre anevrizma tedavilerinin %56,3'ünü ve rüptüre olmayan anevrizmaların %65'ini endovasküler tedavilerin oluşturduğunu ortaya koymuştur.(9)

İntrakraniyal anevrizma tedavisinin ana hedefleri rüptürü, trombozu ve kitle etkisi semptomlarını önlemektir. İntrakraniyal anevrizmalar için tedavi teknikleri ve yönetim kılavuzları sürekli olarak gelişmekte ve bu hızlı gelişme, klinisyenler için tedaviye karar verme sürecini değiştirmektedir.(10)

İntrakraniyal anevrizmalar açık ve kapalı yöntem olarak iki yoldan biriyle tedavi edilir. Açık cerrahide bypass teknikleri veya bypass teknikleri olmaksızın mikrocerrahi klipsleme ile tedavi edilir. Endovasküler dediğimiz kapalı cerrahi yöntemde ise balon veya stent destekli koilleme veya intravasküler akım yönlendirme gibi endovasküler yöntem ile tedavi edilir. Bazı durumlarda, tek bir yaklaşım anevrizma'yı tamamen kapanmasında yetersiz kalabilir ve başarılı tedavi için karmaşık anevrizmalarda olduğu gibi endovasküler teknikler ile mikrocerrahi kombinasyonu gerektirebilir.(11)

Tedavi seçeneği aşağıdaki faktörlere göre değerlendirilmelidir örneğin yaş; geçmiş tıbbi öykü; komorbiditeler; hasta tercihi; konum, morfoloji gibi anevrizma özellikleri, boyutu ve son olarak operatörün deneyimi.(11)

Son yıllarda gelişen hızlı teknolojilere ek olarak hem kapalı hem açık cerrahi yöntemlerin gelişmesi açıkçası hem biz cerrahları hem de hasta ve yakınlarını tedavi seçimi konusunda bazı kararsızlıklara itmektedir. Bizde bu kararsızlıkların bir nebze de olsa gidermek adına bu konu üzerinde kısa da olsa bir rehber olmak için bu bölümü hazırladık.

2-Endovasküler yöntemler

Endovasküler nöroşirürjinin kökenleri Portekizli nörolog Egas Moniz'in (1874-1955) X-ray ışınlarıyla serebral mimariyi görselleştirmek için ilk başarılı intravasküler kontrast uygulamasına dayanır.(12) Anjiyografideki bu erken gelişmelerden yararlanan Luessenhop ve Velasquez, 1964 yılına kadar bir posterior komünikan arter anevrizmasının geçici balon oklüzyonu için serebral damarların ilk başarılı mikro kateterizasyonunu gerçekleştirdi.(13)

Modern nöro-müdahale çağı 20. yüzyılın sonunda doğdu. 1991 yılında, Los Angeles'taki California Üniversitesi'nde domuz modellerinde anevrizma tedavileri üzerinde çalışan Romalı genç bir girişimsel nöroradyolog ve beyin cerrahı olan Guido Guglielmi ve arkadaşları, serebral anevrizmaları tedavi etmek için elektrolitik olarak ayrılabilir platin bobinlerin kullanımı ile başladı.(14)

Basit koilleme tekniği ile anevrizma lümenine kan dolaşımını sınırlamak için organize olmayan bir trombüs ve granülasyon dokusu oluşumu ile sonuçlanan ayrılabilir platin tellerin verilmesi yoluyla yoğun bir paketleme elde ederek yırtıklarda anevrizmaları tekrar yırtılmasına karşı korumak amaçlanır.

Bu, geniş boyunlu anevrizmaları tedavi etmek ve paketleme yoğunluğunu artırmak için **balon destekli koil embolizasyonunun** teknik modifikasyonları ile nöroendovasküler cerrahi için yeni bir çağ başlattı.(15)

2000'li yılların başında, büyük klinik çalışmalar anevrizmal subaraknoid kanamanın tedavisinde koil embolizasyonunun güvenliğini ve etkinliğini ortaya koymuştur.(16) Bu gelişmelerin yakın geçmişi göz önüne alındığında, endovasküler tedavinin uzun vadeli dayanıklılığına ilişkin sorular devam etmektedir.(17) Kompleks anevrizmaların tedavisi için **akım yönlendirme** ve anevrizma iyileşmesini kolaylaştırmak için biyoaktif koiller de tanıtılmıştır.(18)

Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms (PUFS) çalışması, internal karotid arterin petrozden hipofizer segmentlerine kadar uzanan kompleks intrakraniyal anevrizmaların tedavisinde akım yönlendiricilerin güvenliğini ve etkinliğini gösteren ilk büyük klinik çalışmadır.(19) Akım yönlendirme, düşük gözenekli, düşük profilli bir stentin ana arter içinde, anevrizmaya ekstrasik

olarak yerleştirildiği, damar duvarının yeniden şekillenmesine ve anevrizma oklüzyonuna yol açan yeni bir yaklaşımı temsil etmektedir.(19)

Bu akım yönlendiriciler endovasküler tekniklerin uygulanmasını, klipsleme ve sarma gibi geleneksel yöntemlerin zor olduğu veya mümkün olmadığı daha karmaşık serebral anevrizmaların tedavisini kolaylaştırmıştır.(20)

Intraluminal akım yönlendiriciler vertebral arterler, baziler trunkus ve baziler apeks yerleşimli anevrizmaların tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaya başlanmış ve orta düzeyde başarı elde edilmiş olsa da, bu tür durumlarda kullanımları nispeten yüksek morbidite ve cihaz oklüzyonu oranları nedeniyle kısıtlanmaktadır.(21)

Intra-saküler akış diversiyonu, cihazın anevrizmanın içine yerleştirildiği ve böylece ana damar metal kaplamasının en aza indirildiği alternatif bir tekniktir. Bu teknik, kompleks geniş boyunlu anevrizmaların tedavisinde güvenliği artıracak potansiyel bir mekanizma olarak ortaya çıkmıştır.(22)

Stent destekli koil embolizasyonu ana damarı korumak için bir ana iskelet sağlayarak ve geniş boyunlu, dev, fuziform ve diğer bazı karmaşık anevrizmaların sarılmasını sağlayarak anevrizma domunu kapatmaktır. Bu şekilde bir stent yardımcı koilleme tekniği ile ilgili ilk raporu 1997 yılında Higashida ve arkadaşları baziler arterin rüptüre fusiform İA'sı için yayınlanmıştır.(23)

Anevrizma iyileşmesinin biyolojisine dair anlayışımız ilerlemeye devam ettikçe, doğal anevrizma iyileşme mekanizmalarını güçlendiren endovasküler olarak yerleştirilebilir cihazların oluşturulması, muhtemelen serebrovasküler hastalıkta bir sonraki devrim olarak hizmet edecektir.

3-Cerrahi Yöntemler

Endovasküler tedaviler şüphesiz multidisipliner tedavi için önemli yeni tedavi alternatifleri sunmuştur. Bununla birlikte, bu yöntemlerin göz önünde tutulması gereken bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Balon yardımcı koillerme tekniği ile anevrizma hacminin sınırlı dolması nedeniyle uzun vadeli koil sıkışması ve rekanalizasyon riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.(24)

Bu arada, zaten subaraknoid kanama olmuş olan hastalarda antiplatelet tedavi kullanımıyla birlikte daha yüksek periprosedürel hemorajik komplikasyon oranına sahip olduğu gösterilmiştir.(25) Bu sınırlamalar nedeniyle, bifurkasyon ve yan duvar İA'ları gibi daha karmaşık İA'ların tedavisi bir zorluk olmaya devam etmektedir.(26)

Mikrocerrahi klipsleme prensipleri, açık bir kraniyotomi yoluyla anevrizma'ya erişim sağlamayı, anevrizma'yı çevre parankimden ayırmayı,

anevrizma boynunun görselleştirilmesini optimize etmeyi, ana ve perforan damarların açıklığını ve bütünlüğünü tehlikeye atmadan boynu tamamen yok etmek için kalıcı olarak metalik bir klips kullanmayı içerir.(27)

Sonuçların optimize edilmesinde cerraha yardımcı olmak için mikrocerrahi kliplemeye ek olarak çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bunlar proksimal arterin geçici olarak klipsle bağlanması, boyunda ekstrakraniyal karotid arterin geçici olarak klemplenmesi, çekme ile endovasküler balon oklüzyonu, ve kardiyak akımın kesilmesi gibi ekstrakraniyal-intrakraniyal bypass ile akımın sağlanması gibi tekniklerdir.(28)

Mikrocerrahi klipsleme, genişleyen hematoma veya acil dekompresyon gerektiren kafa içi basınç artışı belirtileri olan hastalarda koillemeden daha uygundur.(29)

Proksimal arterin geçici olarak klipsle oklüzyonu, intraoperatif İA rüptürü riskini en aza indirmek için en popüler yardımcı mikrocerrahi yardımcı yöntemlerinden biridir. Proksimal damarın geçici olarak tıkanmasıyla, anevrizma'ya giden kan akımı engellenerek anevrizma'nın yumuşamasına neden olunur ve böylece anevrizmanın ortaya konulması ve boyun diseksiyonu en üst düzeye çıkarılır. Bununla birlikte, bu teknik proksimal arter tarafından beslenen vasküler bölgelerde potansiyel iskemi riski oluşturur. İskemik komplikasyon riskini en aza indirmek için oklüzyon süresi tipik olarak 10-20 dakikanın altında tutulur.(30)

Mikrocerrahi sırasında bir anevrizma'nın intraoperatif rüptürü yıkıcı sonuçlar doğurabilir. Hızlı kardiyak pacing ile intravenöz adenozin tarafından indüklenen kısa süreli kardiyak arrest, son zamanlarda cerraha yardımcı olmak için uygulanabilir bir yöntem olarak önerilmiş ve cerrahi sırasında geçici kliplemeden daha üstün olduğu gösterilmiştir.(31) Ameliyat esnasında fluorescein video anjiyografinin kullanımı, klips yerleştirme modifikasyonu ile morbiditenin azaltılmasına olanak sağlamıştır.(32)

Bypass teknikleri ilk olarak Crowell ve Yasargil tarafından tanımlanmıştır, ekstrakraniyal bir arterin IA'nın üzerinde bulunduğu intrakraniyal distal arter dalına anastomoz edilmesini içerir.(33) Bypass, anevrizma'nın ana arterinin güvenli bir şekilde bağlanmasına ve dolayısıyla kliplemenin teknik olarak zor olduğu karmaşık vakalarda anevrizma'nın daha sonra obliterasyonuna izin verir.(34)

Günümüzde, anevrizma'ları tedavi etmek için EC-IC bypass kullanımı dev veya kompleks anevrizma'lar için ayrılmıştır. Tüm İA'ların %2-5'ini oluşturan dev anevrizma'ların, kitleye bağlı semptomları hafifletmek için genellikle cerrahi olarak çıkarılması gerekir.(35)

Son yapılan çalışmalarda bypass tekniklerinin kullanımının arttığı ve sonuçlarında daha olumlu olduğuna dair güncel veriler bildirilmiştir. Daha önceki serilerde 30 günlük cerrahi mortalite yüksekti, ancak daha güncel cerrahi serilerde %1 veya daha az olarak düşük kalmıştır.(36)

Bu nedenle, EC-IC bypass bir anevrizma'nın mikrocerrahi klipsleme veya endovasküler koilemeye uygun olmadığı durumlarda uygulanabilir.

Hibrit teknikler hem mikrocerrahi hem de endovasküler tedavinin birleştirildiği tekniklerdir. Mikrocerrahi ve endovasküler tedaviler genellikle rakip tedaviler olarak görülür, fakat bireysel çıkarlar için hasta hayatı tehlikeye atılması son derece yanlış bir anlayıştır. Halbuki tedaviyi geliştirmek için endovasküler tekniklerin ve açık cerrahi işlemlerin entegre edilebileceği ve edildiği aşikar bir gerçektir.

Karmaşık bir anevrizma bazen tek bir yaklaşım ile tamamen çözülemez ve başarılı tedavisi mikrocerrahi ve endovasküler tekniklerin bir kombinasyonu nu gerektirir.

Rüptüre bir anevrizma; hidrosefali, beyin ödemi, değişen serebral hemodinami ve hatta nadiren subdural hematoma gibi komplikasyonlar nedeniyle zor olabilir ve eksternal ventriküler dren takılarak hematomun derhal boşaltılmasını gerektirebilir.(37)

Bu gibi durumlarda, mikrocerrahi klipsleme koil embolizasyonundan sonra tamamlayıcı bir tedavi olarak kullanılabilir.

Bazen rüptüre anevrizmalar koilleme ile tedavi için elverişsiz anatomiye sahip olduğundan, bu ortamda yaygın bir strateji, rüptürden hemen sonra rüptür koruması için anevrizma domunun koillenmesi ve sonrasında hasta iyileşirse ve bilinen bir boyun rezidüsü ek mikrocerrahi klipsleme tamamlayıcı bir tedavi olarak kullanılabilir.(38)

Bazı durumlarda rüptüre anevrizma içerisine önce koilleme arkasından klipsleme her durumda gerçekleşmeyebilir yada komplike olabilir. Koillenmiş anevrizmaya atılan klip kayma yapıp damar tıkanması yapabilir. Bazı durumlarda güvenli bir şekilde klips takabilmek için anevrizma içerisindeki trombusün ve koillerin çıkarılmasını gerektirebilir.(38)

Anevrizmaların bir kısmı, stabil koil yapılarını zorlaştıran geniş tabanlı morfolojileri nedeniyle klipsleme ile tedavi edilmektedir. Hastalarda, uzun süreli beyin retraksiyonu nedeniyle damar diseksiyonu gelişebilmektedir ve daha uzun anestezi ihtiyacı gerektirmektedir. Endovasküler coiling ile karşılaştırıldığında, daha fazla beyin manipülasyonu ve Mikrocerrahi kliplemede hemodinamik değişiklikler söz konusudur.(39)

Mikrocerrahi klipsleme, anevrizma'nın büyük bir kısmının korunmasına izin verir, ancak karmaşık anevrizma'larda, sınırlı bir cerrahi koridor nedeniyle, anevrizma boynunun bir kısmı görünümünden gizlenebilir ve bu da anevrizma boynu klipslendikten sonra rezidüel anevrizmaya neden olabilir.(40) Bu tür ortamlarda, anevrizma'nın kısmi mikrocerrahi klips rekonstrüksiyonu dar bir boyun oluşturmaya yardımcı olabilir, bu da daha sonra rezidüel anevrizma'nın koil embolizasyonu yapılmasını mümkün kılar.(41)

4-Sonuç

Endovasküler tedavinin ortaya çıkışı kaçınılmaz olarak açık cerrahi vakalarını azaltmıştır. Endovasküler tedavi bazı posterior dolaşım anevrizma'ları için tercih edilir; ancak cerrahi bazı anevrizma'lar için özellikle de MCA anevrizmaları için dayanıklı ve etkili bir seçenektir. Geleneksel olarak rakip olarak görülse de, hem mikrocerrahi hem de endovasküler yaklaşımlar birbirini tamamlamalıdır. Tedavi için en iyi kararın verilmesi operatör deneyimi önemlidir. Beyin cerrahları, nörologlar, yoğun bakım doktorları ve girişimsel nöroradyologlardan oluşan multidisipliner ekipler arasındaki bireyselleştirilmiş ortak karar tarafından verilmelidir.

Kaynakça

1. Lee KS, Zhang JJY, Alalade AF, Vine R, Lanzino G, Park N, et al. Radiological surveillance of small unruptured intracranial aneurysms: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 8428 aneurysms. *Neurosurg Rev* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Sep 16];44(4):2013–23. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10143-020-01420-1>
2. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2007 Jan 27 [cited 2023 Sep 16];369(9558):306–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17258671/>
3. Dandy WE. INTRACRANIAL ANEURYSM OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY: CURED BY OPERATION. *Ann Surg* [Internet]. 1938 May [cited 2023 Sep 16];107(5):654–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17857170/>
4. Yaşargil MG, Fox JL, Ray MW. The Operative Approach to Aneurysms of the Anterior Communicating Artery. 1975 [cited 2023 Sep 16];113–70. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-7091-7088-5_4
5. Ormond DR, Hadjipanayis CG. The Supraorbital Keyhole Craniotomy through an Eyebrow Incision: Its Origins and Evolution. *Minim Invasive Surg*

[Internet]. 2013 [cited 2023 Sep 16];2013. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23936644/>

6. Lawton MT, Lang MJ. The future of open vascular neurosurgery: perspectives on cavernous malformations, AVMs, and bypasses for complex aneurysms. *J Neurosurg* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Sep 10];130(5):1409–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31042667/>

7. Wiebers DO. Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* [Internet]. 2003 Jul 12 [cited 2023 Sep 10];362(9378):103–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12867109/>

8. Lindgren A, Vergouwen M Di, van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, Clarke MJ, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2018 Aug 15 [cited 2023 Sep 10];8(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30110521/>

9. Luther E, McCarthy DJ, Brunet MC, Sur S, Chen SH, Sheinberg D, et al. Treatment and diagnosis of cerebral aneurysms in the post-International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) era: trends and outcomes. *J Neurointerv Surg* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Sep 10];12(7):682–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31959634/>

10. Salem MM, Maragos GA, Gomez-Pa S, Ascanio LC, Ngo LH, Ogilvy CS, et al. Trends of ruptured and unruptured aneurysms treatment in the united states in post-isat era: A national inpatient sample analysis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2021 Feb 16 [cited 2023 Sep 16];10(4):1–10. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.120.016998>

11. Lee KS, Zhang JJY, Nguyen V, Han J, Johnson JN, Kirollos R, et al. The evolution of intracranial aneurysm treatment techniques and future directions. *Neurosurg Rev* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Sep 16];45(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33891216/>

12. Artico M, Spoletini M, Fumagalli L, Biagioni F, Ryskalin L, Fornai F, et al. Egas Moniz: 90 Years (1927-2017) from Cerebral Angiography. *Front Neuroanat* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Sep 16];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28974927/>

13. LUESSENHOP AJ, VELASQUEZ AC. OBSERVATIONS ON THE TOLERANCE OF THE INTRACRANIAL ARTERIES TO CATHETERIZATION. *J Neurosurg* [Internet]. 1964 [cited 2023 Sep 16];21:85–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14113956/>

14. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg* [Internet]. 1991 [cited 2023 Sep 16];75(1):1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2045891/>
15. Guglielmi G. The beginning and the evolution of the endovascular treatment of intracranial aneurysms: from the first catheterization of brain arteries to the new stents. *J Neurointerv Surg* [Internet]. 2009 Jul [cited 2023 Sep 16];1(1):53–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21994108/>
16. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, Partovi S, Hills NK, Nakaji P, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg* [Internet]. 2012 Jan [cited 2023 Sep 16];116(1):135–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22054213/>
17. Koyanagi M, Ishii A, Imamura H, Satow T, Yoshida K, Hasegawa H, et al. Long-term outcomes of coil embolization of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* [Internet]. 2018 [cited 2023 Sep 16];129(6):1492–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29303448/>
18. Chancellor B, Raz E, Shapiro M, Tanweer O, Nossek E, Riina HA, et al. Flow Diversion for Intracranial Aneurysm Treatment: Trials Involving Flow Diverters and Long-Term Outcomes. *Neurosurgery* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Sep 16];86(Suppl 1):S36–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838533/>
19. Becske T, Kallmes DF, Saatci I, McDougall CG, Szikora I, Lanzino G, et al. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial. *Radiology* [Internet]. 2013 Jun [cited 2023 Sep 16];267(3):858–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23418004/>
20. Briganti F, Leone G, Marseglia M, Mariniello G, Caranci F, Brunetti A, et al. Endovascular treatment of cerebral aneurysms using flow-diverter devices: A systematic review. *Neuroradiol J* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Sep 16];28(4):365–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314872/>
21. Alwakeal A, Shlobin NA, Golnari P, Metcalf-Doetsch W, Nazari P, Ansari SA, et al. Flow Diversion of Posterior Circulation Aneurysms: Systematic Review of Disaggregated Individual Patient Data. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Sep 16];42(10):1827–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34385140/>
22. Mine B, Pierot L, Lubicz B. Intracapsular flow-diversion for treatment of intracranial aneurysms: the Woven EndoBridge. *Expert Rev Med Devices*

[Internet]. 2014 [cited 2023 Sep 16];11(3):315–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24694000/>

23. Higashida RT, Smith W, Gress D, Urwin R, Dowd CF, Balousek PA, et al. Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* [Internet]. 1997 [cited 2023 Sep 17];87(6):944–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9384409/>

24. Crobeddu E, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ. Review of 2 decades of aneurysm-recurrence literature, part 1: reducing recurrence after endovascular coiling. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2023 Sep 17];34(2):266–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22422180/>

25. Nishido H, Piotin M, Bartolini B, Pistocchi S, Redjem H, Blanc R. Analysis of complications and recurrences of aneurysm coiling with special emphasis on the stent-assisted technique. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2023 Sep 17];35(2):339–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23907240/>

26. Darflinger R, Interventional KC-J of V and, 2015 undefined. Using the barrel technique with the LVIS Jr (Low-profile Visualized Intraluminal Support) stent to treat a wide neck MCA bifurcation aneurysm. *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [cited 2023 Sep 17]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4535603/>

27. Desai VR, Rosas AL, Britz GW. Adenosine to facilitate the clipping of cerebral aneurysms: literature review. *Stroke Vasc Neurol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Sep 17];2(4):204–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29507781/>

28. Khan SA, McDonagh DL, Adogwa O, Gokhale S, Toche UN, Verla T, et al. Perioperative cardiac complications and 30-day mortality in patients undergoing intracranial aneurysmal surgery with adenosine-induced flow arrest: a retrospective comparative study. *Neurosurgery* [Internet]. 2014 Mar [cited 2023 Sep 17];74(3):267–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24276504/>

29. Park KY, Kim BM, Lim YC, Chung J, Kim DJ, Joo JY, et al. The role of endovascular treatment for ruptured distal anterior cerebral artery aneurysms: comparison with microsurgical clipping. *J Neuroimaging* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Sep 17];25(1):81–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24299470/>

30. Tanabe J, Ishikawa T, Moroi J. Safe time duration for temporary middle cerebral artery occlusion in aneurysm surgery based on motor-evoked potential

monitoring. *Surg Neurol Int* [Internet]. 2017 [cited 2023 Sep 17];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28584682/>

31. Intarakhao P, Thiarawat P, Jahromi BR, Kozyrev DA, Teo MK, Choque-Velasquez J, et al. Adenosine-induced cardiac arrest as an alternative to temporary clipping during intracranial aneurysm surgery. *J Neurosurg* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Sep 17];129(3):684–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29076786/>

32. Tajsic T, Cullen J, Guilfoyle M, Helmy A, Kirollos R, Kirkpatrick P, et al. Indocyanine green fluorescence video angiography reduces vascular injury-related morbidity during micro-neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: a retrospective observational study. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Sep 17];161(11):2397–401. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31489531/>

33. Crowell RM, Yasargil MG. End-to-side anastomosis of superficial temporal artery to middle cerebral artery branch in the dog. *Neurochirurgia (Stuttg)* [Internet]. 1973 [cited 2023 Sep 17];16(3):73–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4746876/>

34. Spetzler RF, Selman W, Carter LP. Elective EC-IC bypass for unclippable intracranial aneurysms. *Neurol Res* [Internet]. 1984 [cited 2023 Sep 17];6(1–2):64–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6147782/>

35. Sughrue ME, Saloner D, Rayz VL, Lawton MT. Giant intracranial aneurysms: evolution of management in a contemporary surgical series. *Neurosurgery* [Internet]. 2011 Dec [cited 2023 Sep 17];69(6):1261–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21734614/>

36. Ishishita Y, Tanikawa R, Noda K, Kubota H, Izumi N, Katsuno M, et al. Universal extracranial-intracranial graft bypass for large or giant internal carotid aneurysms: techniques and results in 38 consecutive patients. *World Neurosurg* [Internet]. 2014 [cited 2023 Sep 19];82(1–2):130–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23454690/>

37. Zhang JJY, Wang S, Foo ASC, Yang M, Quah BL, Sun IS, et al. Outcomes of Subdural Versus Subperiosteal Drain After Burr-Hole Evacuation of Chronic Subdural Hematoma: A Multicenter Cohort Study. *World Neurosurg* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Sep 19];131:e392–401. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31369879/>

38. Waldron JS, Halbach V V., Lawton MT. Microsurgical management of incompletely coiled and recurrent aneurysms: Trends, techniques, and observations on coil extrusion. *Neurosurgery* [Internet]. 2009 May [cited 2023 Sep 20];64(SUPPL. 5). Available from: <https://journals.lww.com/onsonline/>

fulltext/2009/05001/microsurgical_management_of_incompletely_coiled.11.aspx

39. Yundt KD, Grubb RL, Diringer MN, Powers WJ. Cerebral hemodynamic and metabolic changes caused by brain retraction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* [Internet]. 1997 Mar [cited 2023 Sep 20];40(3):442–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9055282/>

40. K M Cockroft, M P Marks GKS. Planned Direct Dual-modality Treatment of Complex Broad-neck... : *Neurosurgery*. *Neurosurgery* [Internet]. 2000 [cited 2023 Sep 20];46(1):226–31. Available from: https://journals.lww.com/neurosurgery/abstract/2000/01000/planned_direct_dual_modality_treatment_of_complex.49.aspx

41. Choudhri O, Mukerji N, Steinberg GK. Combined endovascular and microsurgical management of complex cerebral aneurysms. *Front Neurol*. 2013;4 AUG.

BÖLÜM IV

OKSİPİTAL NEVRALJİ

Occipital Neuralgia

Buse Çağla ARI

(Dr.), Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
juvelia@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2354-2975

1. Giriş

Nevralji, paroksizmal, kısa süreli (saniyeler ile birkaç dakika süreli), şok veya şimşek benzeri, periferik veya kraniyal sinir dağılımını takip eden ve atak sırasında komşu bölgelere yayılabilen ağrı olarak tanımlanır. Ataklar, tetik noktaların ağrısız olarak bile uyarılmasıyla (allodini) tetiklenebilir. Atakların ardından bir refrakter dönem gelir; hastalık ilerledikçe refrakter dönemin süresi kısalır. Ekilenen sinir dağılım alanında objektif nörolojik defisit bulunmaz (1).

Oksipital nevralji ise oksipital bölgede lokalize olan baş ağrısı nedenidir. Saçlı derinin arka kısmında, büyük, küçük ve/veya üçüncü oksipital sinir dağılımını içeren, bazen etkilenen bölgede azalmış duyu veya disestezinin de eşlik ettiği ve genellikle tutulan sinir veya sinirler üzerinde hassasiyet ile ilişkili, tek taraflı veya bilateral, paroksizmal zonklayıcı veya saplanıcı karakterde bir ağrı olarak tanımlanır (2).

2. Anatomi

Başın posterior kısmının duyusu C2, C3, C4 ve bazen C5 servikal sinir köklerinin dorsal primer rami'lerinin medial dalları tarafından sağlanır (şekil 1). Büyük oksipital sinir C2'den köken alır, semispinalis kapitis ve trapezius kaslarını deler ve suboksipital bölgeden tepe noktasına kadar boynun en üst kısmına ve başın arka kısmına duyu sağlar. Üçüncü oksipital sinir C3'ten köken alır, trapezius kasını perfore eder ve üst arka boyun ve kafa derisinin alt oksipital

bölgesine, büyük oksipital sinir bölgesinin medialine duyu sağlar. Küçük oksipital sinir ise, C2 ve C3'ün bölünmesiyle oluşur, sternokleidomastoid kasın arka kenarı boyunca yükselir ve saçlı deride büyük oksipital sinirin laterali, kulak kepçesinin arkası ve üstünde kalan bölgesine duysal lifler sağlar (3).

3. Patofizyoloji

Oksipital nevraljinin patofizyolojisi belirsizdir. Şu anda kabul edilen görüş, ağrının oksipital sinirlerin arka boyun ve kafa derisi kasları tarafından kronik olarak sıkışmasından kaynaklandığıdır. Bununla birlikte, özellikle cerrahi çalışmalardan elde edilen sınırlı kanıtlar, neden olarak oksipital sinirlerin irritasyonu kavramını desteklemektedir. Ağrıların bazen Arnold-Chiari malformasyon cerrahisi, kraniyal taban, kraniyoservikal bileşke veya üst servikal omurgadaki diğer cerrahileri takiben geliştiği bildirilmiştir (4,5). Cerrahi rezeksiyon uygulanan 872 akustik nöromalı hastadan oluşan bir seride, 15 hastada (%1.9) ilerleyen dönemlerde oksipital nevralji ortaya çıktığı saptanmıştır. Bir başka hipotez de oksipital nevraljinin C2-C3 sinir köklerinin ve/veya oksipital sinirlerin farklı mekanizmalarla (kronik instabilite, tuzaklanma, travma, inflamasyon) yaralanması sonucu ortaya çıktığıdır. Bazıları sinirin oksipital arter tarafından vasküler kompresyona uğradığını öne sürmüştür. Çoğu zaman, oksipital nevralji kendiliğinden gelişiyor gibi görünmektedir (6-8).

4. Epidemiyoloji

Oksipital nevralji, baş ağrısı uzmanları arasında klinik uygulamada nispeten nadir karşılaşılan bir durumdur. Oksipital nevralji ile ilgili literatür çelişkilidir, yeterli veri bulunmaması nedeniyle gerçek insidans ve prevalans bilinmemektedir (9). Bunun bir başka nedeni, tanı kriterleri karşılanmadığında veya ağrı nöropatik olmadığı halde oksipital bölgede herhangi bir ağrısı olan hastalara tanı konulması olabilir. Yaşları 55 ile 94 arasında değişen yetişkinlerde yapılan toplum temelli bir çalışmada, genel olarak kraniyal nevraljilerin yaşam boyu prevalansı yüzde 1.6 olarak bulunmuştur (10). Bir baş ağrısı polikliniğindeki hastaların 10 yıllık prospektif kaydında, hastaların yüzde 1.2'sine oksipital nevralji tanısı konmuştur ve %80'i kadındır (11). Motorlu taşıt kazaları sırasında kamçı darbesi gibi yaralanmalar oksipital nevralji için bir risk faktörü olabilir (12).

5. Klinik Bulgular

Ağrı ani bir başlangıçlı, şiddetli, bıçak saplanır veya elektrik çarparvari, keskin veya zonklayıcı olarak tanımlanır. oksipital bölgeden kaynaklanır ve

hızlıca vertexe doğru uzanım gösterir. Ağrı atakları kendiliğinden başlayabilir veya saç tarama, soğuğa maruz kalma veya boynu hareket ettirme gibi belirli manevralarla da tetiklenebilir. Ağrı genellikle tek taraflıdır, ancak bilateral olarak da görülebilir. Ağrı atakları arasındaki dönemlerde oksipital alanda künt bir rahatsızlık hissi mevcut olabilir (2,13).

Muayenede, oksipital sinir üzerinde basınç uygulama, palpasyon veya perküsyon ile hassasiyet saptanabilir, ataklar tetiklenebilir veya zeminde bulunan künt rahatsızlık hissi veya hafif ağrıyı şiddetlendirebilir. Etkilenen sinirin trasesi boyunca parestezi ortaya çıkarabilir. Sinirin perküsyonu genellikle ağrı yayılımını yeniden ortaya çıkarır (Tinel belirtisi). Servikal hareket açıklığı kısıtlanabilir ve boyundaa kas spazmları saptanabilir (1,2). Oksipital nevrالjiye bazen etkilenen bölgede azalmış duyu veya disestezi eşlik eder. Nörolojik muayenenin geri kalanı genellikle normaldir (5,12,13).

6. Tanı

Klinik özellikler mevcut olduğunda tipik oksipital nevrالji tanısı düşünülür; oksipital bölgeye lokal anestezi ile yapılan blokajla ağrı geçici olarak rahatladığında ise tanı doğrulanabilir. Bununla birlikte, oksipital sinir bloğunun diğer birçok primer ve sekonder baş ağrısı bozukluğunun olumlu yanıt verebileceği, spesifik olmayan bir işlem olduğuna dikkat çekmek önemlidir, bu nedenle semptomatik rahatlama spesifik bir etiyolojiye işaret etmez (14).

6.1 Tanı Kriterleri

Uluslararası Başağrısı Topluluğu Sınıflama Komitesi tarafından Başağrısı Bozuklukları Uluslararası Sınıflamasının üçüncü basımına (ICHD-3) göre belirlenmiş tanı kriterleri (2):

A. Büyük, küçük ve/veya üçüncü oksipital sinirlerin dağılımında görülen, B ve D kriterlerini karşılayan tek veya iki taraflı ağrı,

B. Ağrının aşağıdaki üç özellikten en az iki tanesini karşılaması:

1. Birkaç saniye ile dakikalar süren paroksizmal ataklar halinde tekrarlaması

2. Ağrı şiddetli

3. Zonklayıcı, saplanıcı veya keskin karakterde

C. Ağrının aşağıdakilerden her ikisiyle de birlikte görülmesi:

1. Kafa derisinin ve/veya saçın zararsız uyarımı sırasında dizestezi ve/veya allodini

2. Aşağıdakilerden birinin veya her ikisinin karşılanması:

a. Etkilenen sinir dallarının üzerinde hassasiyet

b. Büyük oksipital sinirin çıkışında veya C2 dağılımında tetikleyici noktaların olması

D. Ağrının etkilenmiş sinirin lokal anestezi ile bloke edilmesiyle geçici olarak hafiflemesi

E. Başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

Oksipital nevraljideki ağrı, trigeminal spinal nukleuslardaki trigeminoservikal internöronal bağlantılar aracılığıyla fronto-orbital alana ulaşabilir. Ayrıca oksipital nevralji, atlantoaksiyal veya üst zigapofizeal eklemlerden veya boyun kaslarındaki hassas tetikleyici noktalardan veya insersiyonlarından kaynaklanan oksipital ağrı yansımasından ayırt edilmelidir.

6.2 Değerlendirme

Oksipital nevralji şüphesi olan hastalar için üst servikal omurga ve posterior fossanın incelenmesi gerekir. Oksipital nevraljinin değerlendirilmesinde nörogörüntüleme çalışmalarının yararına ilişkin net bir kılavuz bulunmamakla birlikte, özellikle ağrı atipikse veya fokal nörolojik bulgular varlığını saptamak için değerlidir. Yapısal ve infiltratif lezyonlar oksipital nevraljiye neden olabileceğinden kranial ve servikal omurganın manyetik rezonans (MR) ile incelenmesi önerilmektedir (15). Ağrıda sürekliliğin devam etmesi ve duyu bozukluğunun olmaması ağrının servikal medial dal blokları, boyun ağrısının üst zigapofizer eklemlerden kaynaklanıyor olabilir (16).

6.3 Ayırıcı Tanı

Ağrının olası kaynakları, aşağıdakiler de dahil olmak üzere üst üç servikal spinal sinir tarafından innerve edilen yapıları içerir (17):

- Medyan atlantoaksiyel, atlanto-oksipital ve lateral atlantoaksiyel eklemler

- C2-3 zigapofizeal eklem
- Suboksipital ve üst arka boyun kasları
- Üst prevertebral kaslar
- Spinal ve posterior kranial fossa'nın dura mater'i
- Vertebral arterler
- C2-3 intervertebral disk
- Trapezius ve sternokleidomastoid kaslar

Ayrıcı tanının geniş olması nedeniyle oksipital nevrалji bu yapılardan herhangi birinden kaynaklanan ağrıdan ayırt edilmelidir. Ayrıca menenjiyom, schwannom, arteriyovenöz fistül, vasküler kompresyon, piyomiyozit, multipl miyelom, miyelit, C2 kavernöz malformasyon, C2 spinal kord enfarktüsü ve C2-3 inflamatuvar demiyelinizan hastalık gibi çok sayıda yapısal ve infiltratif lezyon da oksipital nevrалjinin nedenleri olarak tanımlanmıştır. Servikojenik baş ağrısının, üst servikal eklemlerden kaynaklanan bir ağrı olduğu düşünülmektedir ve oksipital nevrалji ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken bir diğer başlıktır (18-20).

7. Tedavi

Oksipital sinir blokajının, hem tanısallık hem de terapötik etkinliği olabildiği için sıklıkla tercih edilen ilk tedavidir. Blokajdan kısmi veya kısa süreli fayda gören hastalarda alternatif veya yardımcı lokal ve oral ajanlar kullanılabilir.

7.1 Oksipital Sinir Blokajı

Anestezik sinir bloğu (genellikle bir glukokortikoid eklenmesi ile birlikte) oksipital nevrалji tanısını desteklemeye yardımcı olarak, haftalar hatta aylar sürebilen kısmi ağrı rahatlaması sağlar. Unutulmamalıdır ki, tüm oksipital baş ağrıları oksipital nevrалji olarak ortaya çıkmaz ve ağrının oksipital sinir bloğuna iyi yanıt vermiş olması oksipital nevrалji tanısı anlamına gelmemelidir. Diğer primer ve sekonder baş ağrıları da oksipital sinir bloğuna olumlu yanıt verebilir, bu da Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması, üçüncü baskı (ICHD-3) tanı kriterlerinin karşılanması gerektiğini belirtir (13).

Oksipital nevrалji tanısı konan 44 hastadan oluşan bir vaka serisinde, sadece büyük ve hem büyük hem de küçük oksipital sinirleri hedef alan, lidokain veya bupivakain ile 4 mg deksametazon uygulaması, 24 saat ve 6 aylık takipler ile değerlendirildiğinde %95 yanıt oranı göstermiştir. Bu süre zarfında, hastaların %80'inden fazlası ağrı kontrolü için hiçbir ek ilaca ihtiyaç duymamış ve semptomların giderilmesi için enjeksiyonun tekrarlanmasına kadar geçen ortalama süre 270 gün olmuştur (21). Başka bir tek merkezli çalışmada, kortikosteroid olmadan %1 lidokain enjeksiyonu yapılan 53 hastanın %73'ünde optimal ağrı kesici yanıt oranı bildirilmiş ve hastaların %95'inden fazlası iki veya daha fazla ay süren ağrsızlık bildirmiştir (11).

Oksipital sinir blokajı, genellikle büyük (GON) veya küçük oksipital sinir (LON) olmak üzere C2 sinirinin etkilenen dallarına yakın hassas noktalar hedeflenerek gerçekleştirilir. Enjeksiyon bölgeleri, GON 2 cm inferior ve

lateralde ve LON 5 cm lateralde olacak şekilde dış oksipital çıkıntı referans noktası olarak kullanılarak belirlenir (21,22). Ağrı tekrarladığında işlem tekrarlanabilir. Amerikan Baş Ağrısı Derneği tarafından yapılan bir incelemede, eğer kortikosteroidler kullanılıyorsa enjeksiyonların arasında en az üç aylık bir aralık bırakılması tavsiye edilmiştir (12,13,23). Anestezik/glukokortikoid enjeksiyonu yanlılıkla intravasküler olarak enjekte edilmediği sürece, komplikasyon gelişme riski düşüktür. Nadiren, glukokortikoid içeren bloklara sekonder olarak cushingoid görünüm gelişebileceği bildirilmiştir (24,25). Toplam 315 sinir bloğu uygulanan 89 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, hastaların yüzde 9'u en sık geçici baş dönmesi veya yüksek kan basıncı olmak üzere yan etkiler bildirmiştir. Yan etkiler bilateral enjeksiyonlarda daha sık görülürken, %1, %2 veya %5 lidokain arasında fark görülmemiştir (26,27).

7.2 Farmakoterapi

Oksipital sinir blokajı bazı hastalarda sadece geçici rahatlama sağladığından, ilaçlar veya diğer seçenekler klinik uygulamada genellikle tek başına veya tekralayan aralıklarda blokaj ile eş zamanlı olarak kullanılabilir. Farmakoterapide genellikle gabapentinoidler ya da diğer baş ağrılarını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan diğer oral ajanlar ağrının azalmasını sağlayabilir. Tedavide önerilseler dahioksipital nevralji için sistematik olarak çalışılmamıştır. Medikal tedavide tercih edilen ilaçlar gabapentin, pregabalin, amitriptilin, baklofen ve karbamazepindir (12,14,28). Travmaya sekonder servikal spinal hasara bağlı gelişen akut oksipital nevralji durumunda, iki ile üç hafta boyunca boyunluk kullanılarak immobilizasyon sağlanması ağrılı atakların azalmasını sağlayabilir (12).

Sinir bloğu veya konservatif yaklaşımlara yanıt vermeyen hastalarda botulinum toksin tip A enjeksiyonları, pulse radyofrekans, oksipital sinir dekompresyonu veya stimülasyonu denenebilir. Botulinum toksin tip A enjeksiyonunun, sinir blokları ve oral ilaçların başarısız olduğu durumlarda fayda sağlayabileceği görüşü de ortaya atılmıştır. Önerilen uygulama, botulinum toksin tip A ile 50 ünite dozunda yapıldığı zaman lokal anesteziklerden daha uzun süreli analjezi sağladığı görülmüştür. Ultrason, botulinum toksin enjeksiyonları ile hedeflenecek spesifik oksipital sinir tuzak yerlerinin bulunmasında yardımcı olabilir. Ancak sonuç olarak, botulinum toksin enjeksiyonlarının oksipital nevralji tedavisinde bir rolü olup olmadığını belirlemek için büyük plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (29,30).

Tedavide bir diğer seçenek ise pulse radyofrekans tedavisidir, ancak oksipital nevrалji için girişimsel bir tedavi seçeneği olarak destekleyen kesin kanıtlar yeterli değildir. Oksipital nevrалjisi olan 81 hastada yapılan ve pulse radyofrekans ile oksipital sinir bloğunu karşılaştıran bir çalışmada, altı haftada pulse radyofrekans ile daha yüksek başarı oranları gösterilmiş, ancak bu etki üç ayda azalmış ve altı ayda tamamen kaybolmuştur (31). Oksipital sinir dekompresyonu seçilmiş hastalara fayda sağlayabilir. Medikal olarak refrakter oksipital nevrалjisi olan 11 hastadan oluşan küçük bir seride, semispinalis kapitis ve trapez tüneli seviyesinde dekompresyon, yaklaşık 12 aylık ortalama takip süresi boyunca üç hastada ağrı rezolüsyonu, altı hastada belirgin ağrı rahatlaması ve iki hastada ağrı iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir. Fakat, cerrahi dekompresyon rutin bir tedavi yaklaşımı değildir (32). Oksipital sinir stimülasyonu, daha az invaziv olan tedavi yaklaşımlarına yanıt vermeyen, seçilmiş vakalarda denenmiştir; ancak bu yöntem nöromodülasyon konusunda uzman bir ağrı merkezinde algoloji hekimleri tarafından yapılması önerilmektedir (33).

Kaynakça

1. Goodwin JG, Bajwa ZH. Understanding the patient with chronic pain. In: Principles and practice of pain medicine, Warfield CA, Bajwa ZH (Eds), McGraw Hill, USA 2004. p.55.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
3. Hiatt JL, Gartner LP. Neck. In: Head and neck anatomy, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2001. p.109.
4. Guan Q, Xing F, Long Y, Xiang Z. Postoperative occipital neuralgia in posterior upper cervical spine surgery: a systematic review. Neurosurg Rev. 2018;41(3):779-785.
5. Boes CJ, Copobianco DJ, Cutrer FM, et al. Headache and other craniofacial pain. In: Neurology in clinical practice, Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al (Eds), Butterworth Heinemann, Philadelphia 2004. p.2055.
6. Riedy LN, Heiferman DM, Szujewski CC, et al. Occipital Neuralgia following Acoustic Neuroma Resection. J Neurol Surg B Skull Base. 2021;83(Suppl 2):e135-e142. Published 2021 Feb 22.
7. Elias WJ, Burchiel KJ. Trigeminal neuralgia and other neuropathic pain syndromes of the head and face. Curr Pain Headache Rep. 2002;6(2):115-124.

8. White JB, Atkinson PP, Cloft HJ, Atkinson JL. Vascular compression as a potential cause of occipital neuralgia: a case report. *Cephalalgia*. 2008;28(1):78-82.

9. Manzoni GC, Torelli P. Epidemiology of typical and atypical craniofacial neuralgias. *Neurol Sci*. 2005;26 Suppl 2:s65-s67.

10. Schwaiger J, Kiechl S, Seppi K, et al. Prevalence of primary headaches and cranial neuralgias in men and women aged 55-94 years (Bruneck Study). *Cephalalgia*. 2009;29(2):179-187.

11. Martínez-Pías E, Trigo-López J, García-Azorín D, McGreal A, Peral ÁLG. Clinical Characteristics and Therapeutic Results in a Series of 68 Patients with Occipital Neuralgia. *Pain Med*. 2021;22(2):396-401.

12. Handel TE, Kaplan RJ. Occipital Neuralgia. In: *Essentials of physical medicine and rehabilitation*, Frontera WR, Silver JK (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2002. p.38.

13. Ashkenazi A, Levin M. Three common neuralgias. How to manage trigeminal, occipital, and postherpetic pain. *Postgrad Med*. 2004;116(3):.

14. Facial pain and the neuralgias. In: *Handbook of headache management: A practical guide to diagnosis and treatment of head, neck, and facial pain*. Saper, JR, Silberstein, S, Gordon, CD, et al (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland 1999. p.249.

15. Garza I. Craniocervical junction schwannoma mimicking occipital neuralgia. *Headache*. 2007;47(8):1204-1205.

16. Bogduk N, Karasek, M. Precision diagnosis and treatment of back and neck pain. In: *Continuum: Pain and palliative care*, Miller, AE (Ed), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2005. p.94.

17. Bogduk N. The neck and headaches. *Neurol Clin*. 2004;22(1):151-vii.

18. Sierra-Hidalgo F, Ruíz J, Morales-Cartagena A, Martínez-Salio A, Serna Jde L, Hernández-Gallego J. Infiltrative cervical lesions causing symptomatic occipital neuralgia. *Cephalalgia*. 2011;31(14):1493-1496.

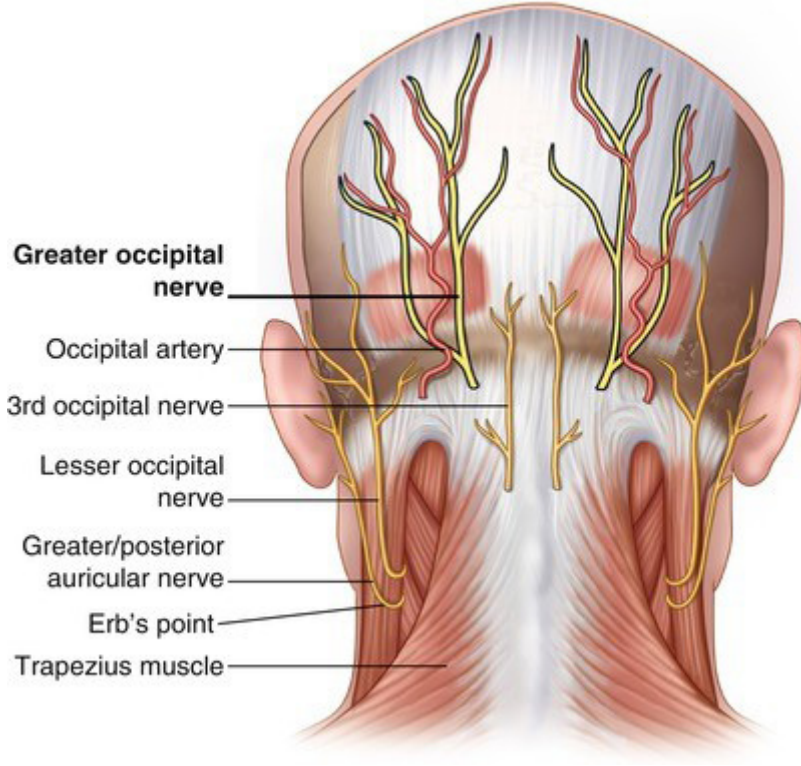
19. Kisson NR, Watson JC, Boes CJ, Kantarci OH. Occipital neuralgia associates with high cervical spinal cord lesions in idiopathic inflammatory demyelinating disease. *Cephalalgia*. 2019;39(1):21-28.

20. Lucchesi C, Puglioli M, Gori S. Occipital neuralgia: a symptomatic case caused by an abnormal left vertebral artery. *Neurol Sci*. 2013;34(2):243-245.

21. Juškys R, Šustickas G. Effectiveness of treatment of occipital neuralgia using the nerve block technique: a prospective analysis of 44 patients. *Acta Med Litu*. 2018;25(2):53-60.

22. Dach F, Éckeli ÁL, Ferreira Kdos S, Speciali JG. Nerve block for the treatment of headaches and cranial neuralgias - a practical approach. *Headache*. 2015;55 Suppl 1:59-71.
23. Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, et al. Expert consensus recommendations for the performance of peripheral nerve blocks for headaches--a narrative review. *Headache*. 2013;53(3):437-446.
24. Ward JB. Greater occipital nerve block. *Semin Neurol*. 2003;23(1):59-62.
25. Lehmann, LJ. Peripheral nerve blocks. In: *Principles and practice of pain medicine*, Warfield, CA, Bajwa, ZH (Eds), McGraw-Hill, USA 2004. p.684.
26. Lavin PJ, Workman R. Cushing syndrome induced by serial occipital nerve blocks containing corticosteroids. *Headache*. 2001;41(9):902-904.
27. Sahai-Srivastava S, Subhani D. Adverse effect profile of lidocaine injections for occipital nerve block in occipital neuralgia. *J Headache Pain*. 2010;11(6):519-523.
28. Tepper SJ. Cranial Neuralgias. *Continuum (Minneap Minn)*. 2018;24(4, Headache):1157-1178.
29. Taylor M, Silva S, Cottrell C. Botulinum toxin type-A (BOTOX) in the treatment of occipital neuralgia: a pilot study. *Headache*. 2008;48(10):1476-1481.
30. Narouze S. Occipital Neuralgia Diagnosis and Treatment: The Role of Ultrasound. *Headache*. 2016;56(4):801-807.
31. Cohen SP, Peterlin BL, Fulton L, et al. Randomized, double-blind, comparative-effectiveness study comparing pulsed radiofrequency to steroid injections for occipital neuralgia or migraine with occipital nerve tenderness. *Pain*. 2015;156(12):2585-2594.
32. Jose A, Nagori SA, Chattopadhyay PK, Roychoudhury A. Greater Occipital Nerve Decompression for Occipital Neuralgia. *J Craniofac Surg*. 2018;29(5):e518-e521.
33. Salmasi V, Olatoye OO, Terkawi AS, Hah JM, Ottestad E, Pingree M. Peripheral Nerve Stimulation for Occipital Neuralgia. *Pain Med*. 2020;21(Suppl 1):S13-S17.

Şekil 1. Büyük, küçük ve üçüncü oksipital sinirlerin yerleşimi



Şekil aşağıdaki kaynaktan alınmıştır:

Trescot, A.M., Rawner, E., Irwin, D.M. (2016). Greater Occipital Nerve Entrapment. In: Trescot, A.M. (eds) *Peripheral Nerve Entrapments*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-27482-9_17

BÖLÜM V

BEYİN TÜMÖRLERİ VE EPİLEPSİ

Brain Tumors and Epilepsy

Luay ŞERİFOĞLU

(Op. Dr.) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

luaybeyin@gmail.com

ORCID:0000-0003-0253-9950

1. Giriş

Beyin tümörleri, epilepsiye en sık neden olan patolojilerden biridir. Özellikle de medikal tedaviye dirençli epilepsi olguları beyin tümörü ile ilişkilendirilmektedir (1). Epilepsi ile beyin tümörleri arasındaki ilişkiyi ilk defa 19. Yüzyıl da John Hughling Jackson tarafından tanımlanmıştır (1). Hastaların yaklaşık %30-50'sinde antiepileptik tedaviye dirençli epilepsi ilk semptomu olarak görülebilmektedir (2,3). Araştırmalar göstermiştir ki Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına düşük dereceli beyin tümörleri sıklıkla kortekse yakın yerleşirler ve epilepsi diğer türlere göre daha sık görülür (4). Düşük dereceli beyin tümörleri yavaş büyüme eğilimi gösterirler ve hafif kitle etkisi yaparlar. Bu hastaların ortalama yaşam süresi daha uzundur. Yüksek dereceli tümörler ise hızlı büyüme eğilimi içinde olup ciddi kitle etkisi yaparlar. Hastaların ortalama yaşam süresi kısadır ve genellikle nörolojik defisit ile birliktelik gösteren farklı klinik tablolar ile hastaneye başvururlar.

Bu konuda çeşitli teoriler bildirilmiştir. Bir teori ise tümörün orijini ile alakalıdır. Buna göre; tümörün kimyasal moleküller ürettiği ya da bu ürettiği moleküllerin çevre dokuya geçerek o bölgeyi epileptojenik hale getirdiği düşünülmektedir (3,5). Başka bir teoride ise tümör çevresindeki normal dokuya bası yaparak iskemi ve hipoksiye neden olmakta ve sonucunda da epileptik nöbet oluşmaktadır. Her iki teoride de aslında moleküler düzeyde değişiklikler bulunmaktadır. Nörotransmitter ve reseptörlerdeki değişim, metabolik

değişimler ve oluşan inflamatuvar cevap epilepsiye neden olmaktadır. Yapılan araştırmalarda dirençli epilepsinin en önemli sebeplerinden birisinin de genetik faktörler olduğu belirtilmiştir (5).

Literatür araştırmamızda beyin tümörüne bağlı oluşan epilepsinin karakteristik özelliği, tümörün histopatolojik tipine göre değişkenliği ve sıklığı, direnç mekanizmaları ele alınacaktır.

2. Epidemiyoloji

Epilepsi ile seyreden beyin tümörlerinin insanlarda görülme sıklığı %4 olarak bildirilmiştir (5,6). Epilepsi daha sık olarak düşük dereceli beyin tümörleri olan disembriyoblastik nöroepitelyal tümör (DNET), ganglioglioma ve oligodendrogliomalarda görülür. WHO sınıflamasına göre DNET ve ganglioglioma düşük dereceli (grade 1) tümör olarak sınıflanmış olup sıklıkla pediatrik çağda görülmektedir. WHO grade 1 gliomalar, dirençli epilepsiye neden olan beyin tümörlerinin %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır. Yüksek dereceli beyin tümörlerinin (GBM, metastazlar vb) epilepsi yapma sıklığı daha azdır (7,8,9). Patogenez epilepsiye neden olan beyin tümörüne göre değişkenlik gösterir (8,9).

Hızlı büyüyen yüksek dereceli beyin tümörlerinin yaptığı infiltrasyonlar sonucunda tümör, elektriksel iletim için gerekli olan subkortikal alana zarar verir. Fakat düşük dereceli tümörlerde durum tam tersidir. Düşük dereceli beyin tümörlerinin yavaş büyüme paterni sonucunda kortikal alanlarda parsiyel deafferensiasyona neden olduğu ve bunun sonucunda epileptik odaklar oluşturduğu düşünülmektedir (10,11,12). Bu mekanizmadan farklı olarak gliosis ve peritümöral inflamasyon sonucunda da epileptik odakların oluştuğu düşünülmektedir (11).

3. Epilepsi Tipi ve Lokalizasyonu

Cerrahinin planlanmasında; tümörün yerleşim yeri, epilepsinin tipi ve süresi önemlidir (13). Chang ve ark.'larının yaptığı çalışmaya göre subkortikal yerleşimli orta derinliktekiler daha az sıklıkla epilepsiye neden olmaktadır. Bazı yazarlar ise kortikal gri maddeye tümörün yakınlığının epilepsinin tipini ve süresini belirlemede önemli bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (14). Temporal lob ve limbik sisteme yerleşimli tümörlerin daha sık ve daha dirençli epilepsiye neden olduğu birçok yazarın ortak görüşüdür (2,4,5,8). Epileptik nöbete neden olan tümörlerin histopatolojiden bağımsız olarak en sık görüldüğü bölgeler sırasıyla temporal lob (%60), parietal lob (%16), frontal lob (%12) ve

daha az sıklıkla oksipital lob (%9)'dur (4). Tümörün yerleşim yeri, tümörün histopatolojik özelliği ile yakından ilişkilidir. Oligodendrogliyal tümörler daha sıklıkla frontal lobu tutarken, astrositomlar daha sıklıkla temporal lobu tutarlar (7,8).

Duysal motor alana yakın tümörler sıklıkla basit duysal ve motor epileptik nöbetlere yol açabilir. Frontal bölgedeki lezyonlarda ise basit motor epileptik nöbetler daha sık görülür (7,8,9).

4. Fiziopatolojik Faktörler

Kan beyin bariyerini oluşturan elemanlar endotel hücreleri, astrositler, peristiler, nöronlar ve okludin, klaudin ve diğer jonksiyonel adezyon molekülleri içeren transmembran proteinlerdir (15). İnsan ve hayvan deneyleri göstermiştir ki nörovasküler bütünlükteki bozulma ve kan beyin bariyerinin bütünlüğündeki ayrışmalar, nöronal hipersenkronizasyona yol açmakta ve epileptik odakların oluşmasına neden olmaktadır. Beyin tümörlerinin ürettiği moleküller kan beyin bariyer bütünlüğünü bozmakta, transmembran proteinlerini ayrıştırmakta ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) salgılanmasına neden olarak çevre dokuda ödeme neden olmaktadır. Bunun sonucunda tümörün kendisi ve çevre doku epileptojenik özellik kazanabilmektedir (15,16). Kortikal displazi, lizensefali, heterotropi ve polimikrogiri gibi kortikal gelişimsel malformasyonlarda sıklıkla epilepsi görülür. Klinik hayvan deneyleri göstermiştir ki yavaş büyüyen düşük dereceli beyin tümörleri kortikal displazi-ye yol acararak epilepsiye neden olurlar (17,18). Kortikal displazi genellikle neokorteks, beyaz madde ve hippokampusta gözlenerek nöron proliferasyonunda ve nöronal migrasyonda defektlere neden olmaktadır. Nöronal migrasyon ve proliferasyon defektleri de peritümöral serebral kortekste görülürler. Dolayısıyla hem tümörün kendisi hem de çevre doku epileptojenik özellik kazanır (19).

5. Genetik Faktörler

Beyin tümörüne bağlı gelişen epilepsi olgularında genetik varyasyonların olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Huang ve ark. yaptığı düşük dereceli beyin tümörü olan 103 hastadaki çalışmada hastaların çoğunun 19q kolunda delesyon olduğu görülmüştür (20). Bir başka çalışmada bir tümör supresor geni olan ve gliomlardaki hücre büyümesinden sorumlu olan LGI1 genindeki değişiklikler yüksek dereceli tümörlerde nadir olarak saptanırken, düşük dereceli tümörlerin hemen hemen hepsinde görülmüştür (21). Brodtkorb ve ark'larının yaptığı bir çalışmada LGI1 geninin beyin tümörüne bağlı gelişen epilepsi

olgularında aktif rol aldığı belirtilmiştir (22). Bu çalışmalar LG1 geninin gliomaların gelişiminde ve epileptojenik bir faktör olarak aktif rol oynadığını düşündürmektedir.

Bordey ve Sontheimer'in yaptığı bir çalışmada ise astrositlerin oluşturduğu aksiyon potansiyel değerleri tümör hücreleri varlığında değişmekte ve astrositik tümör hücrelerinin oluşturduğu aksiyon potansiyeli değerinin epileptojenik bir odak yarattığı düşünülmüştür (23). Ye ve Sontheimer'in yaptığı bir çalışmada da glioma hücrelerinin glutamat sekrete ettiği ve peritümoral alanda hücre ölümüne yol açtığı gösterilmiş, tümörün kendisinin de epileptojenik olabileceği ileri sürülmüştür (24).

Berntsson ve ark' larının yaptığı araştırmada IL-1 -511, IL-1 -3953 ve IL-1 -889 genlerinin de peritumoral dokuda hasar bıraktığı ve beyin tümörüne bağlı epilepsiye neden olduğu belirtilmiştir (25).

6. Metabolik Faktörler

Beyin tümörlerine bağlı gelişen epilepsinin mekanizmasında hipoksi, asidoz, metabolizma ve perfüzyon arasındaki ilişki hala tam olarak anlaşılamamıştır. Tümör içi perfüzyon azalmasına bağlı olarak metabolizma artışı sonucunda hipoksi ve asidoz gelişir. Beyin tümörlerinin gelişimi yeterli kan ile beslenmelerine bağlıdır. Bir taraftan tümör içine yetersiz kan akımı interstisyel hipoksiye neden olur. Bunun sonucunda tümör içinde ve çevre dokuda asidoz oluşur. Diğer taraftan tümörün boyutuna bağlı olarak çevre dokuya yaptığı bası sonucunda çevre dokuda hipoksi gelişir (26). Tüm bu etkilerin sonucunda glial hücre şişmesi ve glial hücre zararı oluşur. Bu şartlar altında astrositik hücre duvarı hücre içine sodyum (Na) alarak epilepsi riskini arttırır. Kraft ve ark. yaptığı çalışmada da asidik ortamda astrositik hücre zarının hücre içine sodyum geçişine izin verdiği ve bunun sonucunda da epilepsi için yeterli olacak aksiyon potansiyellerinin oluştuğu görülmüştür (26). Hipoksiye cevap olarak glukoz metabolizması artar ve laktat miktarı artış gösterir. Laktat miktarındaki artış epileptik odak oluşumu ile sonuçlanır (27). Tıpkı sodyum artışında olduğu gibi astrositik hücre içinde kalsiyum ve potasyum artışı da epileptojenik aktivite ile sonuçlanır. Fakat magnezyum, kalsiyum içeri geçişini engelleyerek epileptojenik odak oluşumunu engeller. Glutamat da epilepsi açısından önemli bir uyarıcı nörotransmitterdir. Beyin tümörüne bağlı dirençli epilepsi olgularında glutamat miktarı fazla bulunmuştur (27). Bir inhibitor nörotransmitter olan GABA'nın 3 çeşit reseptörü bulunmaktadır: GABA_A, GABA_B ve GABA_C. Oligodendroglioma hücrelerinde GABA_A

reseptör aktivasyonu %71, astrositomlarda %62 düzeyindedir. Glioblastome multiforme de herhangi bir GABA aktivasyonu bulunmamaktadır. Bu da göstermiştir ki GABAa reseptörü düşük hücreli tümörlerde fazla bulunup aktivasyon gösterirken tümör hücrelerini uyarıcı etki yapmaktadır (27). Bu nörotransmitterlere ek olarak gliomlarda düşük miktarda üretilen kinurenik asit de NMDA reseptörlerinde dezinhibisyon yapar (28).

7. Histopatolojik Faktörler

Epilepsi ile seyreden beyin tümörlerinin insanlarda görülme sıklığı %4 olarak bildirilmiştir (5,6). Beyin tümörü olan hastaların yaklaşık %30-50'sinde medikal tedaviye dirençli epilepsi başlangıç semptomu olarak görülmektedir fakat dirençli epilepsinin sıklığı tümör tipine göre değişmektedir.

Tablo 1'de tümör tipine göre epilepsi geçirme sıklığı yüzdeleri verilmiştir.

Tablo 1: Tümör tipine göre epilepsi geçirme yüzdeleri

Tümör Tipi	Nöbet Sıklığı
Disembryoblastik nöroepitelyal tümör (DNET)	%100
Ganglioglioma	%80-90
Düşük dereceli gliomlar	%60-85
Meningioma	%30-60
Glioblastome mutlifforme	%30-50
Metastaz	%25-30
Primer SSS lenfoma	%10

8. Antiepileptik Tedavi

Beyin tümörlerine bağlı gelişen epileptik nöbetlerin önlenmesi için profilaktik antiepileptik ilaçların kullanılmasına yönelik tartışmalar sürmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda profilaktik ilaç kullanımının nöbetleri engellemediği bildirilmiştir (29). Diğer taraftan yeni kuşak antiepileptik ilaçların ise profilaktik olarak verilmesinin etkin olduğunu söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır (30). İlk kuşak antiepileptik ilaçlar sodyum valproate, fenitoin, karbamazepin, benzodiazepinler; ikinci kuşak ise levetirasetam, gabapentin, lamotrijin ve okskarbazepin olarak sınıflandırılmıştır. Son kuşak olarak pregabalin, brivarasetam ve lakozamid kullanılmaktadır. Bu ilaç seçeneklerinin arasında yapılan çalışmalarda yeni kuşakların ilk kuşak ilaçlara göre yan etkilerinin daha az olması nedeni ile kullanılması gerektiği söylenmektedir. Epileptik

nöbetleri önlemesi açısından kuşaklar arası önemli bir fark saptanamamış fakat daha fazla hasta popülasyonunu içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenmektedir (31). Antiepileptik tedavide tümörün cerrahi eksizyonu en önemli yeri almaktadır. Yapılan çalışmalarda tümör rezeksiyonu sonrası DNET ve gangliogliomalarda %60' lara varan oranda epileptik nöbetlerden kurtulan hastalar bildirilmiştir. Tümör dokusuna ek olarak peritümöral gliosis dokusunu da eksizyon sınırına dahil eden çalışmalarda daha iyi sonuçlar bildirilmiştir. Özellikle yüksek dereceli tümörlerde ne kadar çok doku çıkarılırsa epileptik nöbetlerin azalmasında o kadar iyi sonuçlar alındığı görülmüş fakat ortalama yaşam suresini pek etkilemediği söylenmiştir. Yüksek dereceli tümörlerde yaşam kalitesini arttırmak amacı ile normal dokuya zarar vermeden maksimum tümör rezeksiyonu önerilmiştir (32).

Beyin tümörlü hastalarda epileptik nöbetler sıklıkla karşımıza çıkan klinik bir bulgudur ve yaşam kalitesini çok ciddi şekilde etkilemektedir. Tam olarak patogenezi açıklanamamıştır dolayısıyla antiepileptik ilaçlara cevap genellikle zayıftır. Düşük dereceli yavaş büyüyen beyin tümörlerine eşlik eden epilepsi daha sık görülmekle beraber en önemli sebebin bu tümörlerin kortekse olan yakınlığı olarak düşünülmektedir. Yüksek dereceli beyin tümörleri ise hücrel mekanizmaları bozarak elektriksel aktiviteyi etkiler ve sonucunda düşük dereceli beyin tümörlerine göre daha nadir epilepsiye neden olurlar. Elektrolit denge bozuklukları, perfüzyon bozuklukları, enzimatik değişiklikler ve metabolik değişimlerde epileptojenik odakların oluşumunda önemli rol oynarlar. Tümör boyutunun ve yerleşim yerinin epilepsi gelişimindeki etkisi de göz ardı edilmemelidir. Antiepileptik tedavide cerrahi rezeksiyonun yanında hastanın yaşam kalitesini göz önünde bulundurarak antiepileptik ilaç seçimine özen göstermek gerekmektedir. Tümör fizyopatolojisinin anlaşılması, tümöre bağlı epilepsi tedavisi için tercih edilecek stratejilerin belirlenmesinde yol gösterici olacaktır.

Kaynakça

1. Jackson J.H.: Localized convulsions from tumour of the brain. Brain 1882 (5): 364-374
2. Buckingham SC, Campbell SL, Haas BR, et al. Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. Nat Med 2011;17:1269-1274.
3. Lwu S, Hamilton MG, Forsyth PA, et al. Use of peri-operative antiepileptic drugs in patients with newly diagnosed high grade malignant glioma: a single centre experience. J Neurooncol 2010; 114: 705-709.

4. Villanueva V, Codina M, Elices E. Management of epilepsy in oncological patients. *Neurologist* 2008 (14): 44-54.
5. Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology* 2002; 59 (suppl 5): 21-26.
6. Olafsson E, Lufvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartsson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 627-634.
7. Breemen MSM, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumors: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 421-430.
8. Beaumont A, and Whittle I.R. The pathogenesis of tumour associated epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: pp. 1-15.
9. Rosati A., Tomassini A., Pollo B., Ambrosi C., Schwarz A., Padovani A., et al: Epilepsy in cerebral glioma: timing of appearance and histological correlations. *J Neurooncol* 2009; 93: pp. 395-400.
10. Wolf H.K., Roos D., Blumcke I., Pietsch T., and Wiestler O.D.: Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies. *Acta Neuropathol* 1996; 91: pp. 376-384.
11. Norden A.D., and Blumenfeld H.: The role of subcortical structures in human epilepsy. *Epilepsy Behav* 2002; 3: pp. 219-231.
12. Vecht C.J., and van Breemen M.: Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology* 2006; 67: pp. S10-S13.
13. Schaller B. (2006) Brain tumor and seizures: pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia* 47:661.
14. Chang E.F., Potts M.B., Keles G.E., Lamborn K.R., Chang S.M., Barbaro N.M., et al: Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2008; 108: pp. 227-235.
15. Persidsky Y., Ramirez S.H., Haorah J., and Kanmogne G.D.: Blood-brain barrier: structural components and function under physiologic and pathologic conditions. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006; 1: pp. 223-236.
16. Chi O.Z., Hunter C., Liu X., Tan T., and Weiss H.R.: Effects of VEGF on the blood-brain barrier disruption caused by hyperosmolarity. *Pharmacology* 2008; 82: pp. 187-192.
17. Bozzi Y., Casarosa S., Caleo M. (2012) Epilepsy as a neurodevelopmental disorder. *Front Psychiatry*.
18. Kargiotis O., Markoula S., Kyritsis A.P. (2011) Epilepsy in the cancer

patient. *Cancer Chemother Pharmacol* 67:489-501.

19. Lee M.C., Kang J.Y., Seol M.B., Kim H.S., Woo J.Y., Lee J.S., Jung S., Kim J.H., Woo Y.J., Kim M.K., Kim H.I., Kim S.U. (2006). Clinical features and epileptogenesis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Childs Nerv Syst* 22:1611-8.

20. Huang L., You G., Jiang T., Li G., Li S., Wang Z. (2011) Correlation between tumor-related seizures and molecular genetic profile in 103 Chinese patients with low-grade gliomas: a preliminary study. *J Neurol Sci* 302:63-7.

21. Besleaga R., Montesinos-Rongen M., Perez-Tur J., Siebert R., and Deckert M.: Expression of the LGI1 gene product in astrocytic gliomas: downregulation with malignant progression. *Virchows Arch* 2003; 443: pp. 561-564.

22. Brodtkorb E., Nakken K.O., and Steinlein O.K.: No evidence for a seriously increased malignancy risk in LGI1-caused epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 56: pp. 205-208.

23. Bordey A., and Sontheimer H.: Properties of human glial cells associated with epileptic seizure foci. *Epilepsy Res* 1998; 32: pp. 286-303.

24. Ye Z.C., and Sontheimer H.: Glioma cells release excitotoxic concentrations of glutamate. *Cancer Res* 1999; 59: pp. 4383-4391

25. Berntsson S.G., Malmer B., Bondy M.L., Qu M., Smits A. (2009) Tumor- associated epilepsy and glioma: are there common genetic pathways? *Acta Oncol* 48:955-63.

26. Kraft R., Basrai D., Benndorf K., and Patt S.: Serum deprivation and NGF induce and modulate voltage-gated Na(+) currents in human astrocytoma cell lines. *Glia* 2001; 34: pp. 59-67.

27. Schaller B.: Influences of brain tumor-associated pH changes and hypoxia on epileptogenesis. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: pp. 75-83.

28. Vezzani A., Gramsbergen J.B., Speciale C., and Schwarcz R.: Production of quinolinic acid and kynurenic acid by human gliomas. *Adv Exp Med Biol* 1991; 294: pp. 691-695.

29. Glantz MJ, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG(2000): Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors-Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 54(10):1886-1893.

30. Rossetti AO, Stupp R(2010): Epilepsy in brain tumor patients. *Curr Opin Neurol* 23(6): 603-609.

31. Luszczki JJ(2009): Third-generation antiepileptic drugs: mechanism of action, pharmaco-kinetics and interactions. Pharmacol Rep 61(2):197-216.
32. Cowie CJA, Cunningham MO(2014)Peritumoral epilepsy:Relating form and function for surgical success. Epilepsy Behav <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.05.009>.

BÖLÜM VI

İNTİHAR DAVRANIŞININ NÖROLOJİK HASTALIKLAR VE AĞRI İLE İLİŞKİSİ

The Relationship of Suicide Behavior With Neurological Diseases and Pain

Abdullah Burak UYGUR

(Doç. Dr.), Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
E-mail: burak.uygur@alanya.edu.tr
ORCID: 0000 0001 7056 7553

1. Giriş

İntihar önemli bir halk sağlığı sorunudur. Her yıl dünya çapında yaklaşık bir milyon insan intihar nedeni ile ölmektedir. (1) Bu, dünyanın herhangi bir yerinde her 40 saniyede bir kişinin intihar ederek öldüğünü ve çok daha fazla insanın ölümcül olmayan intihar girişiminde bulunduğu anlamına gelmektedir. Ölümcül olmayan intihar girişiminde bulunanların sayısının, intihar ederek ölenlerin yaklaşık 10-15 katı olduğu öne sürülmüştür. (2) Jokinen ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, ölümcül olmayan intihar girişimleri ile azalan yaşam süresi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. İntihar sonucu ölümler ve ölümcül olmayan intihar girişimleri aileleri, toplulukları ve toplumları büyük ölçüde etkilemektedir. (3)

Çok önemli bir veri olan intihardan ölüm oranlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999'dan 2017'ye 100.000'de 10,5'ten 14,0'a yükselerek %33 arttığı gösterilmiştir. (4) Bununla birlikte intihar oranlarının hafife alınması da mümkün olabilir. Birçok intihar ölümü, yanlışlıkla "doğal olmayan" veya "belirlenmemiş" ölümler olarak kaydediliyor olabilir ve gerçek intihar oranları bildirilenlerden daha yüksek olabilir.

Gerçekleştirilen araştırmalar, intihar kurbanlarının %90'ından fazlasının psikiyatrik bir bozukluğa sahip olduğunu göstermektedir. (1,5) Ayrıca, intihar

girişiminde bulunan çoğu insanda psikiyatrik bir bozukluk vardır. İntihar veya ciddi intihar girişimi ile ilişkili en sık görülen psikiyatrik hastalıklar duygudurum ve psikotik bozukluklardır. (1,5) Alkol ve uyuşturucu kullanımı, anksiyete ve kişilik bozuklukları da yüksek intihar riski ile ilişkili bulunmuştur. (6)

Tıbbi durumlar, özellikle kronik ağrı ile ilişkili hastalıklar intihar riskini önemli ölçüde artırmaktadır. (7,8) Opioid doz aşımına bağlı ölümlerin çoğu tesadüfi olsa da artan miktarda veri, ağrının varlığının aşırı opioid doz aşımı nedeniyle yaşamı sonlandırma kararında rol oynadığını göstermektedir. (8) İnme, epilepsi, kafa travması veya Huntington hastalığı gibi nörolojik durumlar da daha fazla intihar riski taşımaktadır. (9)

İntihar davranışını önlemenin önündeki engeller arasında, fiziksel hastalığı olan bireyler arasında eşlik eden psikiyatrik hastalıkların yeterince tespit edilememesi ve psikiyatrik hastalıkları nedeni ile takip edilen bireylerde bile intihar riskinin yeterince tespit edilememesi yer almaktadır. Bu yazıda; intihar davranışının nörolojik hastalıklar ve ağrı ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. Genel Tıbbi Durumlar ve İntihar Davranışı

Gerçekleştirilen araştırmalar, birçok fiziksel hastalığın intihar riskini artırabileceğini göstermektedir. Bu araştırmalarda kronik ağrı, kalp hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, inme, kanser, konjestif kalp yetmezliği ve astımın artan intihar riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (7,10,11)

Araştırmalarda ayrıca, birden fazla fiziksel hastalığa sahip olmanın daha da büyük intihar riski ile bağlantılı olabileceği gösterilmiştir. (11) Uyku bozukluğu ve HIV/AIDS’li hastalarda intihar riskinin değerlendirildiği çalışmalarda madde kullanımı ve psikiyatrik bozukluklar için düzeltme yapıldıktan sonra bile intihar riskinin iki kattan fazla arttığı gösterilmiştir. (7)

3. Nörolojik Hastalıklar ve İntihar Davranışı

İntihar davranışı özellikle beyni etkileyen epilepsi, migren, Huntington hastalığı, Multipl skleroz (MS), Amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi nörolojik hastalıklardan etkilenmektedir. (9) Tablo 1’de intihar davranışı ile ilişkili nörolojik hastalıklar gösterilmektedir.

Tablo 1. İntihar Davranışı ile İlişkili Nörolojik Hastalıklar

Huntington hastalığı
Amyotrofik lateral skleroz
Kafa travması
İnme
Epilepsi
Multipl skleroz
Demans
Parkinson

1.1. Epilepsi ve İntihar Davranışı

Epilepsili kişilerde intihar düşüncesi ve intihar davranışı riski genel popülasyona göre daha yüksektir. (12) Tablo 2’de epilepsi hastalarında intihar davranışı ile ilişkili risk faktörleri gösterilmektedir.

Tablo 2. Epilepsi Hastalarında İntihar Davranışı ile İlişkili Risk Faktörleri

Başta depresyon olmak üzere psikiyatrik hastalığa sahip olması
Temporal lob epilepsisi
Kadın cinsiyet
Erken yaşta epilepsi tanısı almak
Epilepsinin başlangıç dönemi
Epilepsi ile ilişkili sosyal dezavantajlar
Damgalanma

Epilepsi, psikiyatrik bozuklukları olan kişilerde hem depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların gelişme riskini hem de intihar riskini artırır. (13) Psikiyatrik hastalığa ek olarak, epilepsili kişilerde intihar için risk faktörleri arasında temporal lob epilepsisi, kadın cinsiyet ve erken yaşta epilepsi başlangıcı yer alır. (13) İntihar riski, epilepsinin başlangıcından hemen sonra artmakta ve ardından yavaş yavaş azalmaktadır (13). Epilepsi ve intihar davranışının nörotransmitter bozuklukları (serotonerjik bozukluklar) gibi ortak nörobiyolojik mekanizmaları paylaştığı bildirilmiştir. (12) Epilepsi hastalarında yüksek intihar riskinin bir nedeni de epilepsi ile ilişkili sosyal dezavantajlar ve damgalanma

olabilir. Epilepsi hastalarının depresyon ve intihar eğilimi açısından düzenli olarak değerlendirilmelerinin yararlı olabileceğini söyleyebiliriz.

1.2. Multipl skleroz (MS) ve İntihar Davranışı

Multipl skleroz (MS), değişken bir klinik seyri olan kronik nörolojik bir hastalıktır. (14) Depresyon, MS ve diğer nörodejeneratif hastalıkları olan hastalarda yaygındır. MS hastalarında majör depresyonun yaşam boyu yaygınlığı %50'ye yaklaşabilir. (15) MS hastalarının dörtte birinden fazlası intiharı düşünebilmektedir. (14) Kanada, Toronto'da 140 MS hastası üzerinde yapılan klinik temelli bir çalışmada, Feinstein hastaların %28,6'sının intihar etmeyi düşündüğünü ve %6,4'ünün intihar girişiminde bulunduğunu tespit etmiştir. Tablo 3'te MS hastalarında intihar davranışı ile ilişkili risk faktörleri gösterilmektedir.

Tablo 3. Multipl Skleroz Hastalarında İntihar Davranışı ile İlişkili Risk Faktörleri

Major Depresyon öyküsü
Yalnız yaşamak
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü
MS hastalığına bağlı hastanede yatış sayısı
MS hastalığına bağlı hastanede yatış süresi
Anksiyete bozukluğu öyküsü
Alkol kullanım bozukluğu öyküsü

İntihar düşüncesi olan MS hastalarında olmayanlara kıyasla majör depresyon öyküsü çok daha yüksek bulunmuştur (%83'e karşı %18). Ayrıca, yalnız yaşamak, aile öyküsünde ruhsal hastalık olması, daha fazla sosyal stres ve majör depresyon, anksiyete bozukluğu veya alkol kullanım bozukluğu öyküsü MS hastalarında intihar ile ilişkili etmenler olarak bulunmuştur. (16)

Gerçekleştirilen çalışmalarda MS hastalarının hastaneye yatış sayısı ile intihar riski arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. (17,18) Daha iyi bir sağlık yönetimi, MS hastalarının intihar oranlarındaki düşüşe katkıda bulunabilecektir. Ayrıca MS hastalarının depresyon ve intihar düşüncesi açısından yakından izlemesi gerektiğini ve intihar düşüncesi olan MS hastaları için acil psikiyatri konsültasyonu istenmesi gerektiğini de söyleyebiliriz.

1.3. İnme ve İntihar Davranışı

İnmenin ruhsal sağlık üzerindeki olumsuz sonuçları giderek daha fazla kabul edilmektedir. (19) İnme geçiren bireylerde depresyon oranları %28 ile %35 arasında değişmektedir ve inme, depresyon için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. (20) İnme sonrası depresyon veya düşük ruhsal iyilik hali intihar düşüncesinin artması ile ilişkilendirilmektedir (20,21) İnme geçiren hastalarda daha yüksek olan bilişsel bozukluk ve fiziksel engellilik gibi diğer faktörler de intihar düşüncesi riskini artırmaktadır. (21)

Vyas ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği meta-analizde inme geçirmiş iki milyondan fazla bireyin verileri değerlendirilmiş ve inme geçirmiş bireylerde inme geçirmemiş gruba kıyasla %73 daha yüksek intihar riski bulunmuştur. (22) Gerçekleştirilen çalışmalar değerlendirildiğinde inmenin intihar için ciddi bir risk faktörü olduğu görülmektedir. Bu nedenle inme geçiren bireylerde intihar yükünü azaltmak için, depresyon ve intihar düşüncesini taramaya ve tedavi etmeye yönelik kapsamlı stratejiler geliştirilmelidir.

4. Ağrı ve İntihar Davranışı

Ağrı ve intihar arasındaki bağlantı gerçekten de çok sayıda epidemiyolojik araştırmada tutarlı bir şekilde belgelenmiştir. (23) Ağrı bağlamında, öznel iyi oluş için düşük beklenti, koşullu korku ve kaçınma davranışı intihar davranışına katkıda bulunan nedenler arasında kabul edilmektedir. (24)

En kapsamlı epidemiyolojik çalışmalardan biri olan Michigan Üniversitesi Ulusal Komorbidite Araştırmasında kronik ağrı hastalarında psikiyatrik ve tıbbi eşlik eden hastalıklardan bağımsız olarak intihar riskinin üç kat arttığı bildirilmiştir. (25) Gerçekleştirilen çalışmalarda şiddetli baş ağrılarının 6,5 kat, artritik olmayan kronik ağrının 6,2 kat, sırt ağrısının 9 kat, fibromiyalji ağrıları ve irritabl barsak sendromunda görülen ağrıların 4 kat intihar riskinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur. (26,27) Bohnert ve arkadaşlarına göre durum görüldüğünden daha ciddi olabilir, araştırmalarında kronik ağrısı olan bireylerdeki ölümlerin yaklaşık %20'sinin yanlılıkla aşırı doz ağrı kesici kullanımına bağlı olarak sınıflandırıldığını bildirmişlerdir. (28)

Ağrı hastaları, hastalıklarının doğasında var olan nöropsikopatolojik değişiklikler nedeniyle intihar eğiliminin gelişmesine karşı savunmasızdır. Bu değişiklikler, daha önceki klinik çalışmalarda ve geniş epidemiyolojik araştırmalarda gösterildiği gibi aşırı veya yetersiz opioid analjeziklerle daha da kötüleşebilir. (29) Kronik ağrısı olan hastalarda intihar eğilimi geliştirme

konusunda yüksek risk grubundaki hastalarda, aşırı opioid tüketiminden kaçınılmasını ve hafif intihar düşüncesi varlığında bile erken psikiyatrik müdahalenin hedeflenmesinin intiharın önlenmesinde katkı sağlayabileceğini söyleyebiliriz.

5. Sonuç

İntihar davranışını önlemenin önündeki en önemli engellerden biri de başta nörolojik hastalıklar, ağrı ve kanser olmak üzere fiziksel hastalığı olan bireyler arasında eşlik eden psikiyatrik hastalıkların ve intihar düşünceleri varlığının yeterince tespit edilememesidir. Depresyon ve intihar düşüncesini taramaya ve tedavi etmeye yönelik geliştirilecek kapsamlı stratejiler intihar yaygınlığının azaltılmasına katkı sağlayacaktır. Bu nedenle psikiyatri ile birlikte nöroloji ve iç hastalıkları gibi farklı disiplinlerin uyum ve iş birliği içinde çalışması intihar yükünün azaltılmasında oldukça önemli görünmektedir.

Kaynakça

1. Hawton K, Van Heeringen K. Suicide. *Lancet*. 2009;373:1372-1381.
2. Sher L, Kahn RS. Suicide in Schizophrenia: An Educational Overview. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(7):361. DOI: 10.3390/medicina55070361.
3. Jokinen J, Talbäck M, Feychting M, Ahlbom A, Ljung R. Life expectancy after the first suicide attempt. *Acta Psychiatr. Scand*. 2018;137:287-295.
4. Hedegaard H, Curtin SC, Warner M. Suicide mortality in the United States, 1999–2017. *NCHS Data Brief*. 2018;330:1-8.
5. Brådvik L. Suicide risk and mental disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:2028. DOI: 10.3390/ijerph15092028.
6. Choo C, Diederich J, Song I, Ho R. Cluster analysis reveals risk factors for repeated suicide attempts in a multi-ethnic Asian population. *Asian J Psychiatr*. 2014;8:38-42.
7. Ahmedani BK, Peterson EL, Hu Y, Rossom RC, Lynch F, Lu CY. Major physical health conditions and risk of suicide. *Am. J. Prev. Med*. 2017;53:308-315.
8. King SA. Opioids, Suicide, Mental Disorders, and Pain. *Psychiatr Times*. 2018;35:11.
9. Coughlin SS, Sher L. Suicidal behavior and neurological illnesses. *J. Depress. Anxiety*. 2013;9:12443. DOI: 10.4172/2167-1044.S9-001.
10. Webb RT, Kontopantelis E, Doran T, Qin P, Creed F, Kapur N. Suicide risk in primary care patients with major physical diseases: a case-control study. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(3):256-264.

11. Juurlink DN, Herrmann N, Szalai JP, Kopp A, Redelmeier DA. Medical illness and the risk of suicide in the elderly. *Arch Intern Med.* 2004;164(11):1179-1184.
12. Hecimovic H, Salpekar J, Kanner AM, Barry JJ. Suicidality and epilepsy: a neuropsychobiological perspective. *Epilepsy Behav.* 2011;22:77-84.
13. Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, Arellano FM. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med.* 2010;363:542-551.
14. Miller E. Multiple sclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2012;724:222-238.
15. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler.* 2011;17:1276-1281.
16. Feinstein A. An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2002;59:674-678.
17. Brønnum-Hansen H, Stenager E, Nylev Stenager E, Koch-Henriksen N. Suicide among Danes with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(10):1457-1459. doi: 10.1136/jnnp.2004.056747.
18. Fredrikson S, Cheng Q, Jiang GX, Wasserman D. Elevated suicide risk among patients with multiple sclerosis in Sweden. *Neuroepidemiology.* 2003;22(2):146-152. doi: 10.1159/000068746.
19. Terrill AL, Schwartz JK, Belagaje SR. Best practices for the interdisciplinary rehabilitation team: a review of mental health issues in mild stroke survivors. *Stroke Res Treat.* 2018; 2018:6187328.
20. Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke.* 2014; 9:1017-1025. doi: 10.1111/ijss.12357.
21. Bartoli F, Pompili M, Lillia N, ve ark. Rates and correlates of suicidal ideation among stroke survivors: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017; 88:498-504. doi: 10.1136/jnnp-2017-315660.
22. Vyas MV, Wang JZ, Gao MM, Hackam DG. Association Between Stroke and Subsequent Risk of Suicide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2021;52(4):1460-1464. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032692.
23. Ilgen MA, Zivin K, Austin KL, ve ark. Severe pain predicts greater likelihood of subsequent suicide. *Suicide Life Threat Behav.* 2010;40:597-608.
24. Takahashi T. Neuroeconomics of suicide. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32:400-404.
25. Edwards RR, Smith MT, Kudel I, Haythornthwaite J. Pain-related catastrophizing as a risk factor for suicidal ideation in chronic pain. *Pain.* 2006;126:272-279.

26. Calandre EP, Vilchez JS, Molina-Barea R, Tovar MI, Garcia-Leiva JM, Hidalgo J. Suicide attempts and risk of suicide in patients with fibromyalgia: a survey in Spanish patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1889-1893.

27. Spiegel B, Schoenfeld P, Naliboff B. Systematic review: the prevalence of suicidal behaviour in patients with chronic abdominal pain and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:183-193.

28. Bohnert AS, McCarthy JF, Ignacio RV, Ilgen MA, Eisenberg A, Blow FC. Misclassification of suicide deaths: examining the psychiatric history of overdose decedents. *Inj Prev*. 2013;19(5):326-330.

29. Elman I, Zubieta JK, Borsook D. The missing p in psychiatric training: why it is important to teach pain to psychiatrists. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:12-20.

BÖLÜM VII

HUZURSUZ BACAK SENDROMU

Restless Leg Syndrome

Buse Çağla ARI

(Dr.), Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
juvelia@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2354-2975

1. Giriş

Huzursuz Bacak Sendromu (HBS), diğer adıyla Willis-Ekbom hastalığı, özellikle akşamları veya yatmadan hemen önce daha belirgin olmak üzere hareketsizlik dönemlerinde ortaya çıkan, hareketle geçici olarak rahatlayan, genellikle rahatsız edici, bacakları hareket ettirme dürtüsüyle karakterize bir hastalıktır. Yetişkin popülasyonun %5-15’inde görülür. HBS prevalansı yaşanan bölge, etnik köken, cinsiyet ve yaşa göre değişir (1). Yapılan çalışmalarda Kuzey Avrupa ülkeleri en yüksek prevalansa sahip olup; Türkiye ve Hindistan’da yapılan çalışmalarda %2-3 olarak bulunmuştur (2). Kadınlarda erkek cinsiyete göre daha sık görülmektedir. Ayrıca ilerleyen yaş ile de görülme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (3).

2. Patofizyoloji

HBS’nin patofizyolojik temeli tam olarak anlaşılamamıştır, ancak çalışmalar hastalarda santral ve periferik sinir sisteminde değişiklikler fark etmiştir. Nörodejenerasyonun rol oynadığına dair kesin bir kanıt yoktur. Santral sinir sistemi (SSS) ile ilişkili olduğu bilinen mekanizma santral demir depolarındaki azalmadır. Bu azalma ile dopaminerjik sistem, sirkadyan ritm, talamik fonksiyonlar, glutamat ve gama-aminobütirik asit (GABA) gibi diğer nörotransmitterlerin fonksiyonlarında değişiklikler ortaya çıktığı görülmüştür. Detaylandırarak olursak, beyin omurilik sıvısı (BOS) ferritininin HBS hastalarında sağlıklı kişilere kıyasla daha düşük düzeylerde olduğu gözlenmiştir.

ve ileri manyetik rezonans görüntüleme (MR) çalışmaları striatum, talamus ve red nükleusta demir depolarının azaldığı bildirilmiştir (4,5). HBS ve santral sinir sisteminin dopaminerjik sistemleri arasındaki ilişki karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. HBS semptomlarının dopaminerjik tedavi ile iyileştiğinin gözlemlenmesi, HBS'nin patogenezinde SSS dopaminini güçlü bir şekilde ima etse de, bozukluğu olan hastaların striatum veya substantia nigra'sında gerçek bir dopaminerjik eksiklik olduğunu gösteren çok az patolojik kanıt vardır (6). Dopamin prekürsör çalışmaları normal veya azalmış dopamin seviyeleri; dopamin transporter çalışmaları seviyelerin normal veya azalmış olduğunu; dopamin reseptör çalışmaları ise azalmış, normal veya artmış aktivite olabileceğini göstermiştir (4,6). Talamik değişikliklerin de HBS'ye yol açabileceğine dair görüşe ait bazı çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada, hastalarda talamik beta-endorfin pozitif hücrelerin ve met-enkefalin pozitif hücrelerin sayısı kontrollere kıyasla azalmış olduğu saptanmıştır (7). Voksel tabanlı MR çalışmalarında, HBS'li hastalarda pulvinar boyutunun arttığı, kortikal gri maddenin azaldığı; medial talamusta ise azalmış metabolit aktivitesi (azalmış N-asetilaspartat-kreatin oranı) olduğu gösterilmiştir Fonksiyonel MR çalışmalarında HBS sırasında red nükleus ve beyin sapında artmış aktivite gösterilmiştir (8,9). Periferik sinir sisteminin de HBS patogenezinde katkı sağladığı düşünülmektedir. Bacaklardaki mikrovasküler değişiklikler, intramusküler kan akımındaki artış, periferik hipoksi ve endotelial fonksiyonlardaki azalmanın da etken olabileceği öne sürülmüştür (10).

3. Risk Faktörleri

HBS genetiğine önem verilmekte olup rağmen yapılan çalışmalar sonucunda kesin olarak tanımlanmış veya yüksek penetrasyon gösteren bir mutasyon henüz saptanmamıştır. Aile öyküsü olmayan, altta yatan açıklanabilir başka bir neden saptanmayan hastalar "*primer HBS*"; komorbid bir duruma bağlı ortaya çıktığı tespit edilmiş hastalar ise "*sekonder HBS*" olarak sınıflandırılırlar. Sekonder HBS ile ilişkili en yaygın durumlar arasında sistemik demir eksikliği, böbrek yetmezliği, nöropati, omurilik patolojisi, gebelik, multipl skleroz ve muhtemelen Parkinson hastalığı (PH) ve esansiyel tremor yer alır; bunların her biri aşağıda daha ayrıntılı olarak tartışılmıştır (11).

3.1 Aile Öyküsü ve Genetik

Aslında detaylı sorgulandığı zaman, hastaların %40-60'ında ailede bir veya birden fazla kişide HBS öyküsü olmasına rağmen, bugüne kadar hiçbir spesifik gen mutasyonu tanımlanmamıştır. Dopamin metabolizması, Parkinson

hastalığı, nörodejenerasyon ve sistemik demir regülasyonu ile ilgili genler de dahil olmak üzere çok sayıda aday gen araştırılmıştır. Parkinson hastalığı için bir risk faktörü olan alfa-sinüklein promotörü *Rep1* aleli 2, HBS'ye karşı koruma sağlıyor gibi görünse de sonuçlar genellikle açıklayıcı olmamıştır (12). Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında ise, *MEIS1*, *BTBDP*, *MAP2K5/LBOXCOR1*, *PRPRD* ve *TOX3* dahil olmak üzere birden fazla popülasyonda çoğaltılan 19 potansiyel risk faktörü geni bulmuştur. Ancak diğer nörodejeneratif hastalıklarda da olduğu gibi, HBS'nin genetiği karmaşık olup; muhtemelen birden fazla risk allelinin varlığını içermektedir (13-15).

3.2 Düşük Demir Düzeyleri

HBS'li hastalarda SSS'de demir düzeylerinin azalmış olduğu gösterilmiştir. Klinik gözlemler doğrultusunda, sistemik demir düzey düşüklüğü, SSS'de de hücre içi demir düzeylerinde azalmaya yol açarak HBS semptomlarının ortaya çıkmasına yol açabileceği ifade edilmiştir. Birçok çalışmada hastalarda serum ferritin düzeylerinin <45-50 ng/mL olduğu tespit edilmiştir. İlginç bir şekilde, anemi, HBS ile ilişkilendirilmemiştir fakat sık sık kan bağışında bulunanlarda HBS semptomlarının gelişebildiği gösterilmiştir. Bu durum muhtemelen hemoglobin/hematokrit azalmasından ziyade demir depolarının hızlıca tükenmesinden kaynaklanmaktadır. HBS ve demir eksikliği olan hastalar incelendiğinde büyük bir kısmında anemi saptanmamıştır (5,16). Azalmış serum ferritini, demir depolarının düşüklüğünün en iyi göstergesidir ve HBS ile tutarlı bir şekilde korelasyon gösteren tek serum parametresidir. Ayrıca, ferritin bir akut faz reaktanıdır ve “normal” düzeyleri yaşla birlikte artar. Bu nedenle, “normal” bir ferritin aralığı demir eksikliğini dışlamaz ve klinik şüphe yüksek olduğunda transferrin saturasyonunun hesaplanması yardımcı olabilir (16).

3.3 Üremi

Renal yetmezliğe bağlı gelişen üreminin HBS semptomları ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Diyaliz hastalarında HBS prevalansı %20-73 arasında değişmektedir (17). Bu hasta grubunda HBS için potansiyel risk faktörleri arasında anemi, demir eksikliği, diabetes mellitus, paratiroid hormon ve homosistein yüksekliği, kadın cinsiyet, genç yaş ve beta-2 mikroglobulin yüksekliği yer almaktadır (18).

3.4 Nöropati

Diyabet, alkol, amiloid, motor nöron hastalığı, poliomiyelit ve radikülopati gibi nedenlere bağlı ortaya çıkmış olan nöropatili hastalarda HBS ile sıklıkla

artış saptanmıştır (19,20). Buna rağmen nöropati ile başvuran hastalarda HBS prevalansını değerlendiren çalışmalarda, HBS görülme oranı genel popülasyona benzer şekilde % 5-10 arasında bulunmuştur. Genel olarak, aksonal nöropatiler, demiyelinizan nöropatlere kıyasla HBS ile daha güçlü bir ilişkiye sahiptir (21).

3.5 Spinal Kord Hastalıkları

Spinal kord patolojilerinin HBS ile ilişkili olabileceği gözlenmiştir. Spinal korda ait geçici veya kalıcı travma, tümörler, demiyelinizan veya postenfeksiyöz lezyonlar ve siringomiyelinin HBS semptomlarını presipite edebileceği belirtilmiştir (22,23).

3.6 Gebelik

HBS, hamilelik süresince bireylerin dörtte birini etkiler. Belirtiler hamilelik boyunca artma eğilimindedir, üçüncü trimesterde pik yapar ve doğumdan kısa bir süre sonra ise düzelir (24).

3.7 Multipl Skleroz

HBS, multipl skleroz hastalarında genel popülasyona kıyasla daha sık görülür. Prevalansının %10-60 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Risk faktörleri arasında artmış hastalık şiddeti, hastalığın progresif form olması ve spinal kordda lokalize plakların varlığı yer almaktadır. Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu olan hastalarda da benzer bulgular tanımlanmıştır (25,26).

3.8 Parkinson Hastalığı

PH hastalarında bildirilen HBS prevalansı yaklaşık % 15-20'dir; ancak bu vakaların en azından bir kısmı HBS'den ziyade daha az spesifik bir "bacak huzursuzluğu" ile ilişkili olabilir (27). PH ve HBS'nin her ikisi de dopaminerjik tedavilere yanıt verse de, iki hastalığın altta yatan patofizyolojisi farklıdır ve en azından demir birikimi açısından birbirlerine benzememektedirler. HBS'nin PH'nin öncüsü olduğuna dair bir kanıt yoktur (28).

3.9 Diğer Nedenler

Esansiyel tremor ve HBS arasında da ilişki olduğu gözlenmiştir (29). Ayrıca HBS'nin bazı genetik ataksiler, fragil X ile ilişkili tremor ataksi sendromu, fibromiyalji ve migren ile ilişkisini destekleyen ek bildirimler de vardır (30,31).

4. Klinik Bulgular

Hastalığın ayırt edici semptomu bacakları (ve bazen de kolları) hareket ettirmek için hoş olmayan, rahatsız edici bir dürtüsel bir istektir. Bu belirti hareketsizlik dönemlerinde ortaya çıkar, en çok akşamları belirgindir ve hareketle geçici olarak rahatlar. Genellikle diz ve ayak bileği arasında hissedilir. Bu hissi tanımlamak bireyler için zor ve düşündürücü olabilir. HBS’li bireyler tarafından semptomlarını tanımlamak için kullanılan yaygın terimler şunlardır: “hareket etme ihtiyacı”, “karıncalanma”, “huzursuzluk”, “kramp”, “çekilme hissi”, “elektriklenme”, “gerginlik”, “rahatsızlık” ve “ağrı”. Tipik olarak bu hisler yüzeysel olmaktan ziyade derindir. Genellikle hastalar yürümenin ve hareket etmenin geçici semptomatik iyileşme sağladığını bildirmektedir. Bunlar arasında basınç hissi oluşturma, germe ve sıcak veya soğuk su uygulaması yer alır. HBS’nin yaygın sonuçları arasında ise uykuya dalma ve sürdürme güçlüğü, depresyon ve anksiyete yer alır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde semptomlar kollara da yayılma eğilimi gösterebilmektedir (32). Antihistaminikler (difenhidramin, klorfeniramin ve hidrokisizim), dopamin reseptör agonistleri (klorpromazin, metoklopramid) ve bazı antidepresanların (mirtazapin, SSRI, ve SNRI’lar) altta yatan HBS semptomlarını şiddetlendirdiği veya muhtemelen HBS’yi tetikleyebildiği de bilinmektedir (33).

5. Ayırıcı Tanı

HBS, bacaklarda anormal hisler veya hareketlere yol açan diğer nedenlerden ayırt edilmelidir. Çoğu vakada bu, öykü ve fizik muayene ile gerçekleştirilebilir. Detaylı inceleme tablo 1’de verilmiştir.

6. Tanı

Tanı hastadan alınan öykü ile konur. Tüm hastalarda demir depolarının düzeyi kontrol edilmeli ve üremiden şüpheleniliyorsa kan üre azotu ve kreatininin değerlendirilmesi incelenmelidir. Bu testler dışında ek test gerektirmez. Hastanın kullandığı ve potansiyel olarak HBS’ye neden olan veya alevlendiren ilaçlar varsa belirlenmelidir.

Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu (IRLSSG) tarafından yayınlanan HBS tanı kriterleri, hastalığın tüm temel klinik özelliklerini yansıtmaktadır ve tanı için beş özelliğin de olması gereklidir (tablo 2) (34):

- Genellikle bacaklarda rahatsız edici ve hoş olmayan hislerin eşlik ettiği veya neden olduğu bacakları hareket ettirme dürtüsü. Bazen rahatsız edici hisler

olmadan hareket etme dürtüsü mevcuttur ve bazen bacaklara ek olarak kollar veya diğer vücut parçaları da tutulur.

- Hareket etme dürtüsü veya rahatsız edici hisler yatma veya oturma gibi dinlenme veya hareketsizlik dönemlerinde başlar veya kötüleşir.

- Hareket etme dürtüsü veya hoş olmayan hisler en azından aktivite devam ettiği sürece, yürüme veya esneme gibi hareketlerle kısmen veya tamamen giderilir.

- Hareket etme dürtüsü veya hoş olmayan hisler akşamları veya geceleri gündüze göre daha kötüdür veya sadece akşamları veya geceleri ortaya çıkar. Semptomlar şiddetli olduğunda, geceleri kötüleşme fark edilmeyebilir, ancak daha önce mevcut olmalıdır.

- Semptomlar, bacak krampları veya alışılmış ayak vurma gibi başka bir tıbbi veya davranışsal durumla açıklanamaz.

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması, Üçüncü Baskı'da (ICSD-3) HBS için tanı kriterleri IRLSSG'ninkilere benzerdir ve ayrıca semptomların endişe, sıkıntı, uyku bozukluğu veya işlevsellikte bozulmaya neden olması şartını da içerir (35). Tanı için polisomnografik (PSG) değerlendirme gerekli değildir. Genellikle tanının şüpheli olduğu hastalarda, periyodik uyku hareketlerinin varlığı veya obstrüktif uyku apnesi gibi diğer uyku bozukluklarından şüphelenilen durumlarda yapılması önerilir (34,35).

Bazen, HBS semptomları sadece alınan öykü ile nöropati semptomlarından ayırt edilemeyebilir. Hastada nöropatiye yol açabilecek bir hastalık (örn. diyabet) veya fizik muayenede periferik nöropatiye ait bulgular bulunabilir. Bu durumlarda, sinir iletim hızları ve elektromiyelogram (EMG), periferik nöropati için daha ileri etiyolojik değerlendirmenin gerekli olup olmadığını belirlemek için yararlıdır. Ayrıca EMG ile her zaman tespit edilemeyen küçük lif nöropatisi de HBS semptomlarını artırabilir (35).

7. Tedavi

HBS, genellikle farmakolojik tedaviye iyi yanıt veren tedavi edilebilir bir durumdur. Tedavi için uygun ajan seçimi, hastalığın şiddeti, hastanın yaşı, eşlik eden hastalıklar ve ilaç yan etkileri de dahil olmak üzere bir çok faktöre bağlıdır. Tedavinin hedefleri HBS semptomlarını azaltmak veya ortadan kaldırmak ve gündüz fonksiyonlarını, uykuyu ve yaşam kalitesini iyileştirmek olmalıdır.

7.1 Demir Replasmanı

Açlık serum ferritin düzeyi ≤ 75 ng/mL olan HBS'li hastalarda demir replasmanı önerilmektedir. Serum ferritini bir akut faz reaktanı olduğundan, %20'den düşük transferrin saturasyonu (TSAT), akut veya kronik enflamatuvar bozuklukları olan hastalarda düşük demir depolarının tespiti için daha doğru bir değer olabilir (16). Demir replasmanı oral veya intravenöz (IV) olarak verilebilir. IV uygulama, oral tedaviye göre daha kısa sürede demir depolarını doldurma avantajına sahiptir, ancak anafilaksi de dahil olmak üzere ciddi infüzyon reaksiyonları riski taşıyabilir. HBS'li hastalarda IV ve oral demir takviyesinin doğrudan karşılaştırması yoktur ve mevcut veriler bir uygulama yolunun diğerine göre açık bir üstünlüğünü göstermemektedir.

Oral uygulamada demir sülfat gibi (günde bir kez veya iki günde bir, tercihen yatmadan önce 325 mg) başlangıç tedavisini önerilmektedir (16,36). İntravenöz (IV) uygulamada ise ferrik karboksimaltoz seçilirse, HBS'li hastalarda 500 mg değil, toplam 1000 mg doz verilmesi gerektiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Tek bir infüzyon olarak (10-15 dakika boyunca) veya beş ile yedi günlük aralıklarla 500 mg'lık iki doz halinde uygulanabilir. Düşük molekül ağırlıklı demir dekstran kullanılıyorsa, önce 25 mg'lık bir test dozu uygulanmalı, ardından 975 mg normal salin içinde bir saat boyunca infüzyon halinde verilmelidir. IV demire yeterli yanıt veren ancak daha sonra tekrarlayan semptomları olan hastalar için, serum ferritin konsantrasyonu 300 ng/mL'nin altında ve TSAT < % 45 olduğu sürece en az 12 haftalık aralıklarla tekrarlanan infüzyonlar verilebilir (16).

7.2 Farmakolojik Olmayan Tedavi

Semptomları hafif olan hastalarda, farmakolojik olmayan tedaviler yeterli olabilir. HBS semptomlarını tetikleyebilecek ilaç kullanımından kaçınma, yürüyüş, bisiklete binme tarzı düzenli egzersiz, sigara ve alkol kullanımından kaçınma ve masajın faydalı olabildiği gösterilmiştir. Uyku yetersizliğinin de semptomları şiddetlendirdiği bilinmektedir; bu nedenle hastalara uyku hijyeni önerilmelidir (16,37,38). HBS şiddetini arttırabilecek ilaçlar tablo 3'te listelenmiştir.

7.3 Farmakolojik Tedavi

Semptomları intermittant olan hastalarda (tedavi gerektirecek kadar rahatsız edici ancak haftada ortalama iki kereden daha az ortaya çıkan), farmakolojik

olmayan tedaviler yeterli olabilir. Medikal tedavi için ise levodopa-karbidopa, benzodiazepinler veya benzodiazepin reseptör agonistleri ve düşük doz opioidler bulunur (16). Levodopa-karbidopa kombinasyonu en az sedatif olandır ve bu nedenle istendiğinde gündüz de kullanımı tercih edilebilir. Benzodiazepin veya düşük doz opioidlerin yatmadan önce kullanımı özellikle uykusuzluğun eşlik ettiği hastalarda bir seçenektir. Dopamin agonistleri ise intermittant HBS için nadiren kullanılır çünkü gecikmiş bir etki başlangıcına sahiptirler (genellikle 90-120 dakika) ve semptomlar başladıktan sonra daha az etki ederler.

Levodopa-karbidopa 25 mg/100 mg, bir tablet, akşamları, yatmadan önce veya gece uyandığında ortaya çıkan intermittant HBS için başlangıç dozu olarak kullanılabilir. Augmentasyon riskini azaltmak için günde 200 mg'dan daha yüksek levodopa dozlarından kaçınılmalıdır. Yatmadan önce 25 mg/100 mg'dan başlayan karbidopa-levodopa kontrollü salınım preparatları ise (CR), gece boyu hastayı uyandıran HBS semptomları için yararlı olabilir (16). HBS'de en iyi çalışılmış benzodiazepin klonazepamdır. Klinik deneyimler, klonazepamın günde 0.5 mg dozunda bile yararlı olduğunu göstermektedir. Tolerans ve yan etki potansiyeli nedeniyle, benzodiazepinlerin kullanımı genellikle sadece intermittant hastalarda veya refrakter semptomları olan hastalarda ek ajan olarak sınırlıdır.

Kronik persistant HBS ise, günlük tedavi gerektirecek kadar sık olan, semptomların genellikle haftada en az iki kez ortaya çıktığı ve orta veya şiddetli sıkıntıya neden olan HBS olarak tanımlanmaktadır (16). Demir depolarının tam olmasına ve tetikleyici faktörlerin ortadan kaldırılmasına rağmen kronik HBS'si olan hastalarda, dopamin agonisti yerine bir gabapentinoid ile başlangıç tedavisi ön plana geçmiştir. Gabapentinoidlerin tercih edilmesinin nedeni, dopamin agonistleri ile orta ve uzun vadeli augmentasyon sıklığının yüksek olması ve dürtü kontrol bozuklukluğu riskidir (16). Seçilen ilk ilaç etkisizse veya yeterli tolere edilemiyorsa, diğer sınıftan bir ilaç denenmelidir. Sürekli tedavi gören hastalar düzenli olarak yeniden değerlendirilmeli ve uzun süreli dopaminerjik tedavinin yaygın bir komplikasyonu olan augmentasyon gibi yan etkiler ve komplikasyonlar açısından taranmalıdır.

7.3.1.1 Gabapentinoidler

Pregabalin ve gabapentin ilk basamak tedavilerdir. HBS'deki etki mekanizması bilinmemektedir (16,39). Pregabalin kimyasal olarak gabapentine benzer ve HBS'deki rolüne ek olarak antiepileptik ve nöropatik ağrı ajanı olarak da kullanılır. Pregabalinin günde 50 ila 75 mg dozunda, semptomların

başlangıcından bir veya iki saat önce alınması önerilmektedir. HBS'li hastalarda etkin doz günde 150-450 mg'dır. Pregabalin ayrıca HBS ve komorbid uykusuzluğu olan hastalarda toplam uyku süresini iyileştirebilir (40).

Gabapentinin ise akşamları, semptomların başlangıcından bir ile iki saat önce 100-300 mg ile başlanması ve özellikle yaşlı yetişkinlerde yanıt ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak yavaşça artırılması önerilmektedir. Ruhsatlandırma onayı sadece 600 mg doz için olsa da, çalışmalar ve klinik deneyimler gerektiğinde 1200 mg'a kadar titrasyonunu desteklemektedir (16).

7.3.1.2 Dopamin Agonistleri

Non-ergot olan dopamin agonistleri (pramipeksol ve ropinirol), düşük dozlarda HBS tedavisinde etkilidir ve gabapentinoidlerin kullanımını tolere edemeyen veya kullanılmaması gereken hastalarda ilk basamak tedaviler olarak kabul edilir (16). Tedavi etkinlikleri açısından birbirlerinden üstünlükleri bulunmamaktadır. Tüm dopamin agonistleri semptomları kontrol etmek için gereken minimum dozda kullanılmalı ve augmentasyon riskini azaltmak için doz aralıkları aşılmamalıdır. HBS için gereken dozlar Parkinson hastalığını tedavi etmek için kullanılanlardan daha düşüktür.

Pramipeksol, HBS tedavisinde kullanılan iki oral dopamin agonistinden biridir. Uzun etkili bir formülasyon mevcuttur ancak HBS'de yeterli literatür çalışması bulunmamaktadır. Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 0.125 mg'dır. En yüksek kan seviyesine ulaşma süresi 120 dakikadır, bu nedenle doz, semptomların olağan başlangıcından yaklaşık iki saat önce alınmalıdır (16). Doz, yanıt ve tolere edilebilirliğe bağlı olarak her iki ile üç günde bir 0.125 mg artırılabilir. Çoğu hasta klinik fayda için 0.5 mg veya daha azına ihtiyaç duyar.

Ropinirol'de ise önerilen başlangıç dozu günde bir kez 0.25 mg'dır. En yüksek kan seviyesine ulaşma süresi 90 dakikadır ve bu nedenle doz, semptomların olağan başlangıcından yaklaşık 90 dakika önce alınmalıdır. Doz, klinik rahatlama elde edilene kadar her iki ile üç günde bir 0.25 mg artırılabilir. Çoğu hastada en az 2 mg dozuna yükseltmek gerekir ve 4 mg'a kadar da artırılabilir (16,41).

Dopamin agonistlerinin en yaygın başlangıç yan etkileri bulantı, baş dönmesi ve yorgunluktur; belirtiler genellikle hafiftir ve 10 ile 14 gün içinde düzelir. Daha az sıklıkta görülen yan etkiler arasında kabızlık, uykusuzluk, bacak ödemi ve bilişsel durum değişiklikleri (konfüzyon, psikoz) yer alır; bunlar ilaç kesilirse düzelebilmektedir. Yüksek dozlarda gündüz aşırı uykululuk hali ortaya çıkabilir ve bazen ani, beklenmedik uyku atakları şeklinde kendini

gösterir (42,43). Sürekli dopamin agonisti tedavisi gören hastalar ayrıca dürtü kontrol bozukluğu ve augmentasyon için de risk altındadır.

HBS genellikle yaşam boyu süren bir hastalıktır, ancak farmakolojik tedavinin optimal ve güvenli süresi net belirlenmemiştir. Destekleyici verilerin çoğu nispeten kısa süreli (≤ 12 haftalık) randomize çalışmalara dayanmaktadır ve bir dopamin agonisti veya gabapentin ile 6 ile 12 aylık tedavinin etkinliğini destekleyen daha az sayıda uzun süreli çalışma mevcuttur (40). Dahaa uzun süreli çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Kaynakça

1. Picchietti DL, Van Den Eeden SK, Inoue Y, Berger K. Achievements, challenges, and future perspectives of epidemiologic research in restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med.* 2017;31:3-9.
2. Burtscher C, Baxmann A, Kassubek J, et al. Prevalence of restless legs syndrome in an urban population of eastern Africa (Tanzania). *J Neurol Sci.* 2014;346(1-2):121-127.
3. Yeh P, Walters AS, Tsuang JW. Restless legs syndrome: a comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment. *Sleep Breath.* 2012;16(4):987-1007.
4. Rizzo G, Manners D, Testa C, et al. Low brain iron content in idiopathic restless legs syndrome patients detected by phase imaging. *Mov Disord.* 2013;28(13):1886-1890.
5. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology.* 2000;54(8):1698-1700.
6. Earley CJ, Allen RP, Connor JR, Ferrucci L, Troncoso J. The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. *Sleep Med.* 2009;10(10):1155-1157.
7. Walters AS, Ondo WG, Zhu W, Le W. Does the endogenous opiate system play a role in the Restless Legs Syndrome? A pilot post-mortem study. *J Neurol Sci.* 2009;279(1-2):62-65.
8. Unrath A, Juengling FD, Schork M, Kassubek J. Cortical grey matter alterations in idiopathic restless legs syndrome: An optimized voxel-based morphometry study. *Mov Disord.* 2007;22(12):1751-1756.
9. Rizzo G, Tonon C, Testa C, et al. Abnormal medial thalamic metabolism in patients with idiopathic restless legs syndrome. *Brain.* 2012;135(Pt 12):3712-3720.

10. Anderson KN, Di Maria C, Allen J. Novel assessment of microvascular changes in idiopathic restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *J Sleep Res.* 2013;22(3):315-321.
11. Antelmi E, Rocchi L, Latorre A, et al. Restless Legs Syndrome: Known Knowns and Known Unknowns. *Brain Sci.* 2022;12(1):118. Published 2022 Jan 16.
12. Lahut S, Vadasz D, Depboylu C, et al. The PD-associated alpha-synuclein promoter Rep1 allele 2 shows diminished frequency in restless legs syndrome. *Neurogenetics.* 2014;15(3):189-192.
13. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet.* 2007;39(8):1000-1006.
14. Yang Q, Li L, Chen Q, Foldvary-Schaefer N, Ondo WG, Wang QK. Association studies of variants in MEIS1, BTBD9, and MAP2K5/SKOR1 with restless legs syndrome in a US population. *Sleep Med.* 2011;12(8):800-804.
15. Schormair B, Zhao C, Bell S, et al. Identification of novel risk loci for restless legs syndrome in genome-wide association studies in individuals of European ancestry: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):898-907.
16. Silber MH, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, et al. The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(7):1921-1937.
17. Giannaki CD, Hadjigeorgiou GM, Karatzaferi C, Pantzaris MC, Stefanidis I, Sakkas GK. Epidemiology, impact, and treatment options of restless legs syndrome in end-stage renal disease patients: an evidence-based review. *Kidney Int.* 2014;85(6):1275-1282.
18. Mao S, Shen H, Huang S, Zhang A. Restless legs syndrome in dialysis patients: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2014;15(12):1532-1538.
19. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology.* 2000;55(8):1115-1121.
20. Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P, et al. Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome. *Mov Disord.* 1995;10(1):2-9.
21. Rutkove SB, Matheson JK, Logigian EL. Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 1996;19(5):670-672.
22. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology.* 2000;54(8):1609-1616.

23. Brown LK, Heffner JE, Obbens EA. Transverse myelitis associated with restless legs syndrome and periodic movements of sleep responsive to an oral dopaminergic agent but not to intrathecal baclofen. *Sleep*. 2000;23(5):591-594.

24. Chen SJ, Shi L, Bao YP, et al. Prevalence of restless legs syndrome during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;40:43-54.

25. Hyun JW, Kim SH, Jeong IH, et al. Increased frequency and severity of restless legs syndrome in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Sleep Med*. 2016;17:121-123.

26. Minár M, Petřleničová D, Valkovič P. Higher prevalence of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in multiple sclerosis patients is related to spinal cord lesions. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;12:54-58.

27. Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ, Tijero B, et al. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(13):1912-1916.

28. Dragan EM, Chen Z, Ondo WG. Does idiopathic restless legs syndrome delay onset and reduce severity of Parkinson's disease: a pilot study. *Int J Neurosci*. 2015;125(7):526-530.

29. Ondo WG, Lai D. Association between restless legs syndrome and essential tremor. *Mov Disord*. 2006;21(4):515-518.

30. Schürks M, Winter A, Berger K, Kurth T. Migraine and restless legs syndrome: a systematic review. *Cephalalgia*. 2014;34(10):777-794.

31. Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG, Jiménez-Jiménez FJ. Association between restless legs syndrome and other movement disorders. *Neurology*. 2019;92(20):948-964.

32. Zhu XY, Wu TT, Wang HM, et al. Clinical features and subtypes of restless legs syndrome in Chinese population: a study of 359 patients. *Sleep Med*. 2019;59:15-23.

33. Hoxha O, Jairam T, Kendzerska T, et al. Association of Periodic Limb Movements With Medication Classes: A Retrospective Cohort Study. *Neurology*. 2022;98(15):e1585-e1595.

34. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med*. 2014;15(8):860-873.

35. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394.

36. Winkelman JW, Armstrong MJ, Allen RP, et al. Practice guideline summary: Treatment of restless legs syndrome in adults: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;87(24):2585-2593.

37. Mitchell UH. Nondrug-related aspect of treating Ekbom disease, formerly known as restless legs syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:251-257.

38. Silva C, Peralta AR, Bentes C. The urge to move and breathe - the impact of obstructive sleep apnea syndrome treatment in patients with previously diagnosed, clinically significant restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2017;38:17-20.

39. Kushida CA, Walters AS, Becker P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of XP13512/GSK1838262 in the treatment of patients with primary restless legs syndrome. *Sleep*. 2009;32(2):159-168.

40. Garcia-Borreguero D, Patrick J, DuBrava S, et al. Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. *Sleep*. 2014;37(4):635-643. Published 2014 Apr 1.

41. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P, et al. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):92-97.

42. Lipford MC, Silber MH. Long-term use of pramipexole in the management of restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2012;13(10):1280-1285.

43. Silber MH, Richardson JW. Multiple blood donations associated with iron deficiency in patients with restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):52-54.

Tablo 1. HBS Ayırıcı Tanısı

Hareket ettirme isteği ile ilişkili nörolojik patolojiler
Nöroleptik ile ilişkili akatizi
Hipotansif akatizi
İstemli hareketler, ayak vurma, bacak sallama
Ağrılı bacaklar ve hareketli parmaklar
İzole bacak stereotipisi
Ortostatik tremor
Hareket ettirme isteği ile ilişkili patolojiler
Noktürnal bacak krampları
Artrit
Pozisyonel huzursuzluk
Vasküler patolojiler
Vasküler kladikasyo
Variköz venler
Ağrı bozuklukları
Miyelopati ve radikülopatiler
Ağrılı periferel nöropati
İzole bacak ağrısı
Konjestif kalp yetmezliği
Fibromiyalji
Uyku ile ilişkili patolojiler
Uykuda periyodik hareket bozukluğu
Hipnik jerk

Tablo 2. Huzursuz Bacak Sendromu IRLSSG Tanı Kriterleri

Temel tanı kriterleri (tümü karşılanmalıdır):
1. Genellikle bacakları hareket ettirme dürtüsü, bacakta rahatsız edici ve hoş olmayan hislerin eşlik etmesi veya bunlardan kaynaklandığının hissedilmesi
2. Bacakları hareket ettirme dürtüsü ve buna eşlik eden hoş olmayan hisler, yatmak veya oturmak gibi dinlenme veya hareketsizlik dönemlerinde başlar veya kötüleşir.
3. Bacakları hareket ettirme dürtüsü ve buna eşlik eden hoş olmayan hisler, en azından aktivite devam ettiği sürece, yürüme veya esneme gibi hareketlerle kısmen veya tamamen giderilir.
4. Dinlenme veya hareketsizlik sırasında bacakları hareket ettirme dürtüsü ve buna eşlik eden hoş olmayan hisler sadece akşamları veya geceleri ortaya çıkar veya gündüze göre daha kötüdür.
5. Yukarıdaki özelliklerin ortaya çıkması yalnızca başka bir tıbbi veya davranışsal duruma bağlı semptomlar olarak açıklanamaz.
HBS'nin klinik seyri için belirteçler:
A. Kronik-persistent HBS: Tedavi edilmediğinde semptomlar son bir yıl boyunca haftada ortalama en az iki kez ortaya çıkar.
B. Intermittant HBS: Tedavi edilmediğinde semptomlar son bir yılda ortalama <2/ hafta, yaşam boyu en az 5 olayla birlikte ortaya çıkar.
HBS'nin klinik önemi için belirteçler:
HBS semptomları, uyku, enerji/canlılık, günlük aktiviteler, davranış, biliş veya ruh hali üzerindeki etkileri nedeniyle sosyal, mesleki, eğitimsel veya diğer önemli işlevsellik alanlarında önemli sıkıntı veya bozulmaya neden olur.

Tablo 3. HBS'yi arttırabilen ilaçlar

Kafein
Antidepresanlar (bupropion hariç)
Antipsikotikler
Dopamini bloke edici antiemetikler (metoklopramid)
Santral etkili antihistaminikler

