

GÜNCEL GELİŞMELER IŞIĞINDA DAHİLİ BİLİMLER I

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Hasan BÜYÜKASLAN

Dr. Öğr. Üyesi Ülker ATILAN FEDAİ

YAZARLAR

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ADIGÜZEL

Dr. Öğr. Üyesi Fatih KOÇTÜRK.

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Sami İSLAMOĞLU

Dr. Öğr. Üyesi Nizamettin GÜNBATAR.

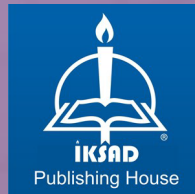
Dr. Öğr. Üyesi Sibel ÇIPLAK

Uzm. Dr. Berke ARAS

Uzm. Dr. Emine AZAK

Uzm. Dr. Furkan ASAN

Uzm. Dr. Mustafa AKAN



GÜNCEL GELİŞMELER IŞIĞINDA DAHİLİ BİLİMLER I

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Hasan BÜYÜKASLAN

Dr. Öğr. Üyesi Ülker ATILAN FEDAİ

YAZARLAR

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ADIGÜZEL

Dr. Öğr. Üyesi Fatih KOÇTÜRK.

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Sami İSLAMOĞLU

Dr. Öğr. Üyesi Nizamettin GÜNBATAR.

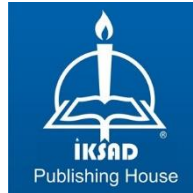
Dr. Öğr. Üyesi Sibel ÇIPLAK

Uzm. Dr. Berke ARAS

Uzm. Dr. Emine AZAK

Uzm. Dr. Furkan ASAN

Uzm. Dr. Mustafa AKAN



Copyright © 2021 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission of the publisher, except in the case of brief quotations embodied in critical reviews and certain other noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic Development and Social

Researches Publications®

(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)

TURKEY TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: iksadyayinevi@gmail.com

www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2021©

ISBN: 978-625-8061-63-5

Cover Design: İbrahim KAYA

December / 2021

Ankara / Turkey

Size = 16x24 cm

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRDEN / ÖNSÖZ

Doç. Dr. Hasan BÜYÜKASLAN

Dr. Öğr. Üyesi Ülker ATILAN FEDAI.....1

BÖLÜM 1

TANIDAN TEDAVİYE KÜME BAŞ AĞRISI

Uz. Dr. Furkan ASAN3

BÖLÜM 2

İLAÇ AŞIRI KULLANIM BAŞAĞRILARI

Dr. Öğr. Üyesi Fatih KOÇTÜRK21

BÖLÜM 3

PARKİNSON HASTALIĞINDA NON-MOTOR BULGULAR

Dr. Öğr. Üyesi Fatih KOÇTÜRK.35

BÖLÜM 4

PARKİNSON HASTALIĞINDA GÖRÜLEN PSİKİYATRİK BELİRTİLER

Uzm. Dr. Mustafa AKAN59

BÖLÜM 5

İDYOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI

Dr. Öğr. Üyesi Sibel ÇIPLAK75

ÖN SÖZ

Tıp zaman içerisinde uzmanlık dallarına ayrılrsa da, hekimler olarak bütüncül yaklaşımı her zaman korumamız gerekmektedir. Gerektiğinde birbirimizden görüş alarak ortak değerlendirmeler yaparız. Tıp bilimi durağan olmayıp her saniye yeni bilgiler eklenmektedir. Bu çağda çoğu kez değişimi yakalamakta zorlanmaktayız. Bu kitapla da dâhili branşlar içindeki son gelişmeleri bir araya toplayarak sizlere sunmak istedik. Değişen şartların beraberinde oluşturduğu bu güncel sıkıntılara klinik yaklaşım şekillerine bu kitabımızda yer vermeye çalıştık.

Umarım kitabımız hekimlerimize faydalı olur. Bu kitaba katkıda bulunan yazar arkadaşlarımıza ve kitabın yayınlanmasında rol alan IKSAD Yayıncılığa teşekkür ederim.

Doç. Dr. Hasan BÜYÜKASLAN^{1*}

Dr. Öğr. Üyesi Ülker ATILAN FEDAİ^{2**}

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, Şanlıurfa
hasanbuyukaslan@hotmail.com <https://orcid.org/0000-0002-4714-7347>

² Doktor Öğretim Üyesi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları,
Şanlıurfa drkurtulus1@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-5428-3868>

*Editör

**Editör Yardımcısı

BÖLÜM 1

TANIDAN TEDAVİYE KÜME BAŞ AĞRISI

Uz. Dr. Furkan ASAN¹

¹ Iğdır Devlet Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Iğdır/Türkiye, furkan61asan@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3062-5872

GİRİŞ

Trigeminal otonomik baş ağrıları (TOB), trigeminal sinirin birinci divizyonunun duysal alanında ciddi bir ağrı ile birlikte aynı tarafta otonom bulguların görüldüğü primer baş ağrısı hastalıklarıdır. TOB diğer primer baş ağrılarına göre nadir olmakla birlikte küme baş ağrısı (KB) bu grupta en sık görülen ve en çok çalışılan baş ağrısıdır. İnsanlarda görülebilecek en şiddetli ağrılardan biri olan KB'nin hastalar tarafından doğum ağrısından daha kötü olduğu da belirtilmektedir. Erkeklerde kadınlara göre üç kat daha sık görülen KB'nin patofizyolojisinde trigeminovasküler sistem, parasempatik lifler ve hipotalamusun birlikte yer aldığı düşünülmektedir. Ağrı sırasında parasempatik sistemin aktivasyonu sonucunda hastalarda, ağrı ile aynı tarafta lakrimasyon, nazal konjesyon, rinore, terleme, göz kapağı ödemi, miyoz veya pitoz gibi otonom bulguların farklı kombinasyonları gelişir. Paroksizmal hemikrania, hemikrania continua gibi otonom bulguların benzer şekilde bulunduğu diğer TOB'lardan ayırımında ise ağrının süresi ve sıklığı en önemli bulgudur.

1. TANI VE SINIFLAMA

Baş ağrısı hastalıklarının uluslararası sınıflamasında KB atağı; şiddetli veya çok şiddetli, supraorbital/temporal yerleşimli, 15-180 dakika süreli olarak tanımlanmaktadır. Ağrı sırasında ise ağrı ile aynı taraflı konjunktival dolgunluk ve/veya lakrimasyon, nazal konjesyon ve/veya rinore, göz kapağı ödemi, terleme, miyoz ve/veya pitoz bulgularından en az birinin olması gerekmektedir. Bu kriterleri sağlayan beş atak

olması ve ağrıyı açıklayacak başka bir durum olmaması durumunda ise KB tanısı klinik olarak konulabilmektedir (“Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition,” 2018). Ağrı sırasında huzursuzluk ve hareketlilik de hastalarda sık görülen ve tanı kriterlerinde yer alan semptomlardandır.

KB’de baş ağrısı sıklığı günde bir ile sekiz arasında olabilir. Hastaların %85-90’ında epizodik form mevcuttur. Epizodik form tanısı için ağrıların kümelenme gösterdiği 7 gün- 1 yıl süreli en az iki dönem ve bu kümelenme dönemleri arasında en az 1 aylık ağrısız bir dönemin olması gerekmektedir. Epizodik KB hastalarında kümelenme dönemleri çoğunlukla ilk ve sonbahardır. Ağrı kümelerinde yer alan yıllık ritim ile birlikte, ağrıların olduğu küme dönemlerinde de ağrıların uyku-uyanıklık döngüsünü takip ettiği bilinmektedir. Ağrıların bir aylık bir remisyon periyodu göstermediği ve en az bir yıl süre ile devam ettiği durum ise kronik KB olarak sınıflanmaktadır. Hastaların %10-15’i bu grupta yer almaktadır ve kronik KB genellikle epizodik KB’den evrilmektedir (May, 2013).

KB’nin nadir olması ve KB’yi taklit eden sekonder baş ağrılarının nadir olmayarak olması nedeniyle otonom bulguları olan baş ağrısı hastalarının dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıntılı nörolojik muayene tüm hastalarda gerçekleştirilmelidir. Ağrının süresi ve sıklığı tanı kriterlerinde belirtilenlerden farklı olması durumunda sekonder sebepler mutlaka dışlanmalıdır. Küme baş ağrısını taklit eden sekonder sebeplerin incelendiği bir çalışmada ağrı süresinin

ve/veya sıklığının atipik olduğu hastaların çoğunlukta olduğu görülmüştür (Edvardsson, 2014). Vasküler patolojiler ve orta hat tümörleri KB benzeri ağrılara sebep olduğu bildirilen en sık durumlardır (Edvardsson, 2014). Bu nedenle atipik bulguların olduğu hastalarda uygun görüntüleme yöntemleri ile inceleme önem arz etmektedir.

2. EPİDEMİYOLOJİ

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda KB'nin toplumdaki prevalansının %0,1 civarında olduğu saptanmıştır (Russell, 2004). KB'nin erkeklerde kadınlardan üç kat daha sık görüldüğü bildirilmektedir (Bahra et al., 2002). Hem kronik hem de epizodik formunda erkek kadın oranında benzer yükseklik mevcuttur. Diğer taraftan 1960'lı yıllarda erkeklerde kadınlara göre altı kata yakın bir sıklığı olduğu ve yıllar içerisinde kadınlardaki sıklığının artış gösterdiği bilinmektedir (Ekbom et al., 2002). Bu durumun en olası sebebinin ise son yarım yüzyıl içerisinde, KB hastalarında sık bir ortak özellik olarak görülen, sigara tüketiminin kadınlarda giderek artış göstermesi olduğu tahmin edilmektedir (Ekbom et al., 2002). Genellikle üçüncü dekatta başlayan KB, 20 yaşının altında ve 65 yaşının üstünde oldukça nadirdir (Ekbom & Hardebo, 2002).

3. GENETİK

KB'nin genetik yönünün olabileceği fikri aile içi epidemiyolojik çalışmalar sonucunda oluşmuştur. Bu çalışmalarda KB hastalarının birinci derece yakınlarında 18 kata kadar, ikinci derece yakınlarında ise üç kata kadar artmış bir KB riski olduğu hesaplanmıştır (Russell,

2004). KB'nin ailesel olduğu düşünölen vakalar incelendiğinde çocuklarda baş ağrısı başlangıç yaşının ebeveynlere göre daha küçük olduğu saptanmıştır. Yine benzer şekilde ardışık üç nesilde KB'nin olduğu bir ailede, baş ağrısının başlangıç yaşının alt nesle geçtikçe düştüğü ve şikayetlerin kötüleştiğı bildirilmiştir. Bu gözlemler ailesel geçiş ile birlikte antisipasyonun da olabileceğini düşündürmektedir (Spierings & Vincent, 1992). Bu gözlemlere rağmen yapılan genetik çalışmalarda KB'den sorumlu olabilecek net bir gen ve kalıtım paterni henüz saptanamamıştır.

4. PATOFİZYOLOJİ

KB iki yüzyıldan uzun bir süredir bilinmesine rağmen patofizyolojisi son dekadlarda fonksiyonel nörogörüntüleme tekniklerinin de gelişmesi ile daha iyi anlaşılmıştır. KB'nin patofizyolojisinde üç temel nokta açığa kavuşturulmaya çalışılmıştır. Bunlar ağrının trigeminal sinir alanında olması, ipsilateral otonom semptomların olması ve ağrının belirgin bir şekilde sirkadiyen ritim göstermesidir. Bu nedenle KB'nin oluşması için üç sistemin bir arada aktive olmasının ağrıyı oluşturduğu öne sürölmektedir. Trigeminoasküler sistem, yedinci kranial sinir ile taşınan parasempatik lifler ve hipotalamus bu üç anatomik yapıyı oluşturmaktadır.

4.1 Trigeminoasküler sistem ve parasempatik aktivasyon

Trigeminal sinir; kranial dura materden ve vasküler yapılardan aldığı duysal verileri, ponstan C1-C2 düzeyine kadar uzanan trigeminal duysal çekirdek kompleksine taşır. Trigeminal sinirin aktive olması ile birlikte nöronların hücre çekirdeklerinde ve perivasküler uzantılarında

güçlü bir vazodilatör olduğu bilinen kalsitonin geni ilişkili peptit (CGRP) salınımı gerçekleşir (Goadsby et al., 1988). Nitekim KB hastalarında atak sırasında serum CGRP düzeylerinde artış olabileceği de bildirilmiştir (Goadsby & Edvinsson, 1994).

Trigeminal sinirin uyarılması ile intra ve ekstra kranial vasküler yapılarda direncin azalması ve akımın artması trigeminal otonomik refleks olarak isimlendirilir. Kranial parasempatik otonomik vazodilatör nöronların hücre gövdesinin bulunduğu superior salivator çekirdek trigeminal sinirin nosisteptif uyarıları sonrasında aktive edilebilir (Knight et al., 2005). Trigeminal sinirin birinci dalı olan oftalmik sinir ile trigeminal otonomik refleksin ortaya çıktığı gösterilmesine rağmen, maksiller ve mandibular sinir alanındaki ağrılı uyarılar ile trigeminal otonomik refleksin ortaya çıkmadığı görülmüştür (Pareja et al., 2001). Bu bulgular TOB'ların izole olarak oftalmik sinir duysal alanı içerisinde ortaya çıkmasını açıklayabilir.

Tüm bu bulgulara karşın dirençli KB olan hastalarda yapılan trigeminal sinir kökünün cerrahi olarak kesildiği ve duysal alanlarda total anestezinin elde edildiği bazı hastalarda ağrı sıklığının benzer şekilde devam ettiği görülmüştür (Matharu & Goadsby, 2002). Bu gözlem hastalarda ağrının oftalmik bölgede nasıl oluştuğunu ve hissedildiğini açıklamayı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle trigeminovasküler sistemin patofizyolojisindeki yeri konusunda daha fazla çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Superior salivator çekirdekten köken alan ve sfenopalatin gangliyondan geçen parasempatik liflerin aktivasyonu ağrı sırasında

ortaya çıkan birçok otonom semptomlardan sorumludur. Diğer taraftan sfenopalatin gangliyona yönelik blokaj işlemleri KB'nin tedavisinde de etkinliği gösterilmiştir. Bunlara rağmen ağrı sırasında otonom semptomların olmadığı KB hastaları nadir olsa da bildirilmektedir (Ekbom, 1990). Bu nedenle ağrı sırasında ortaya çıkan otonom semptomların bir sonuç mu yoksa sebep mi olduğu net değildir.

4.2 Hipotalamus ve diğer santral yapılar

KB hastalarında ağrıların yıl ve gün içerisinde belli bir ritim içerisinde oluşması ve tamamen ağrısız dönemlerinin olması uzun yıllardır hipotalamusu patofizyolojide gündemde tutmuştur. Bu konudaki en net kanıtlar ise fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri ile birlikte elde edilmeye başlanmıştır. Nitekim atak sırasında yapılan fonksiyonel manyetik rezonans incelemeleri (fMRI) ipsilateral hipotalamusun aktive olduğunu net bir şekilde göstermiştir (May, Bahra, et al., 1998). Anterior singulat korteks, insula, talamus da ağrı sırasında aktive olan bölgeler olarak görülse de bu bölgelerin farklı birçok ağrıda da aktive olduğu ve KB'ye özel alanlar olmadığı bilinmektedir. Oftalmik bölgeye kapsaisin verilmesi yoluyla elde edilen ağrının PET ile incelendiği çalışmalarda ise hipotalamusun aktive olmadığı görülmüştür (May, Kaube, et al., 1998). Bu durum hipotalamusun KB'de ağrı başlangıcında önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir.

Hipotalamusun gri maddesi içerisinde yer alan suprakiazmatik çekirdek retinadan duysal uyarıyı alır ve sirkadiyen ritmin

oluşmasında önemli bir yere sahiptir. Fakat hasta ağrısız bir durumdayken ışık uyarınının değişimi ile küme baş ağrısının nasıl tetiklenebildiği henüz ortaya konulamamıştır.

5. TEDAVİ

5.1 Atak tedavisi

Yüksek akımlı oksijen (O₂) tedavisi, KB'de etkinliği net bir şekilde gösterilen güvenli bir tedavi seçeneğidir (Cohen et al., 2009). Oksijenin atak sırasında dışarıya kaçağı olmayan bir maske ile, 10 L/dk olarak ve yaklaşık 20 dakika verilmesi hastaların yaklaşık 2/3'ünde atağı sonlandırmaktadır. Yan etkisiz ve etkin bir yöntem olmakla birlikte hastaların hastane başvurusuna ihtiyaç duyması veya evde oksijen tankı bulundurmak zorunda olması sınırlayıcı yönleridir.

Subkutan (sc) olarak uygulanan 6 mg sumatriptanın KB atağında etkinliği ve güvenliği kanıtlanmıştır (Sumatriptan Cluster Headache Study Group, 1991). Hastaların 3/4'ünde ağrının 15 dakika içerisinde azaldığı, en az 1/3'ünde ise 10 dakika içerisinde sonlandığı saptanmıştır. Sc sumatriptan ile ciddi yan etkiler oldukça nadirdir. Serebrovasküler hastalık öyküsü ve kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Tekrarlayan kullanımları ile etkinliğinde azalma (taşiflaksi) gözlenmemiştir. Oral sumatriptanın ise etkinliği gösterilememiştir. Bu nedenle kullanımı tavsiye edilmemektedir. İntranazal olarak uygulanan 20 mg sumatriptanın da 30 dakika içerisinde etkili olduğu bildirilmiştir (Schuh-Hofer et al., 2002).

%4 yoğunluktaki lidokainin, ipsilateral olarak 1 ml olarak nazal yoldan uygulanmasının da orta derecede etkili olduğu bildirilmiştir (Robbins, 1995). Hastaların yaklaşık 1/3'ünde orta derecede ağrıda azalma olduğu görülmüş fakat ağrının tamamen sonlanması oldukça nadirdir.

5.2 Önleyici tedavi

Akut atakların sc sumatriptan ile başarılı bir şekilde kontrol altına alınabildiği hastalarda önleyici tedavi gündeme gelmemektedir. Fakat ağrıların sumatriptana iyi cevap vermediği veya günde ikiden fazla olarak devam ettiği hastalarda önleyici tedavi gerekmektedir.

Verapamil etkinliği uzun zamandır bilinen ve KB'de ilk tercih önleyici tedavidir (Leone et al., 2000). KB profilaksisinde etkili olmakla birlikte bazı hastalarda yüksek dozlara (720 mg ve üzeri) çıkılması gerekmektedir. Yan etki profili açısından genellikle iyi tolere edilen bir ilaç olmakla birlikte yüksek dozlarda kabızlık ve postural hipotansiyon görülebilir. Verapamilin ağrıları önleyici etkinliği ortalama 2-3 hafta içerisinde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle verapamilin başlandığı hastalarda ilk iki haftaya geçiş tedavisi olarak oral steroidler eklenebilir. Nitekim oral veya intravenöz olarak verilen steroidlerin ağrı sıklığında 1-2 gün içerisinde azalma gösterdiği saptanmıştır. Fakat uzun dönem kullanımlarının getireceği ciddi yan etkiler nedeniyle 2-3 haftadan uzun süre kullanılması önerilmemektedir (Ekbohm & Hardebo, 2002).

Lityum (600-900 mg) KB'de uzun zamandır önleyici etkinliği bilinen bir medikasyondur. Ağrı sıklığındaki azalma ilk günlerde hemen

görülebilmektedir (Ekbom & Hardebo, 2002). Fakat uzun dönemde tiroit ve renal bozukluklara yola açması, terapötik aralığının oldukça dar olması ve takip gerektirmesi, diğer taraftan zaman içerisinde tolerans gelişebilmesi kullanımındaki büyük engellerdir. Bu nedenle de verapamil sonrası dönemde KB için kullanımı büyük oranda azalmıştır.

Hastaların yaklaşık %10-20'sinde az önce bahsettiğimiz önleyici tedavilere rağmen ağrılar dirençli bir şekilde devam etmektedir. Bu durumda etkinliği net bir şekilde gösterilememiş olmakla birlikte valproik asit (5-20 mg/kg/gün), pizotifen (3 mg/gün) ve topiramatin (100 mg/gün) kullanılabileceği bildirilmektedir (May, 2005).

5.3 Girişimsel tedavi yöntemleri

KB'de hastaların yaklaşık %10'unda ağruların tedaviye rağmen dirençli olarak devam etmesi nedeniyle farklı girişimsel tedavi yöntemlerinin etkinliği araştırılmıştır.

Büyük oksipital sinirin (GON) lidokain ve steroid ile blokajı KB hastalarında özellikle geçiş tedavisi için (önleyici tedavinin başlandığı fakat etkinliği için sürenin gerektiği hastalarda) kullanılmış ve hastaların yaklaşık 2/3'ünde ağrılarda belirgin azalma olduğu görülmüştür (Peres et al., 2002). İşlem ile ilişkili olarak ciddi bir yan etkinin gözlenmemesi GON blokajının diğer girişimsel tedavilere kıyasla daha güvenilir olduğunu göstermektedir.

Trigeminal ganglionun gliserol/lokal anestezi ile blokajı (Ekbom et al., 1987) veya radyofrekans rizotomisinin (Taha & Tew, 1995),

sfenopalatin ganglionun blokajının veya radyofrekans ablasyonunun (Sanders & Zuurmond, 1997) etkinliği de bildirilen cerrahi yöntemlerdendir. Fakat bu cerrahi yöntemlerinin birçoğunda geri dönüşümsüz yan etkiler değişken oranlarda meydana gelmektedir. Diğer taraftan bu cerrahi tedaviler hastaların tümünde ağrı kontrolünü sağlayamamaktadır. Bu nedenle cerrahi kararı alınırken hastalara bu riskler ayrıntılı olarak bildirilmeli ve hasta seçiminin bu açıdan dikkatli yapılması gerekmektedir.

Hipotalamusun cerrahi olarak yerleştirilen elektrotlar ile nörostimulasyonu etkinliği bildirilen bir diğer cerrahi yöntemdir. Uygulanan hastaların büyük kısmında ağrılar tamamen kontrol altına alınmıştır (Leone et al., 2004). Fakat cerrahi işlem sırasında intrakranial kanama nedeniyle oluşan mortalite, işlemin önünde yer alan en büyük risktir (Schoenen et al., 2005). Bu nedenle günümüzde KB için kullanılması önerilmemektedir (May, 2005).

SONUÇ

Küme baş ağrısı yüzyıllardır bilinen ve insanlarda görülen en yüksek şiddette ağrıya sebep olan durumlardan biridir. Ağrıların epizodik olması, belirli bir sirkadiyen ritimde ortaya çıkması ve ağrı sıklığının/süresinin belirli limitler içerisinde olması tipik özelliğidir. Bu nedenle sıklık ve sürenin limitlerin dışında kaldığı hastalar sekonder sebepler açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Medikal tedavi seçenekleri hem akut atak hem de önleyici tedavi için bulunmakla birlikte hastaların bir kısmında medikal tedavi seçeneklerinin ağrıları kontrol etmekte başarılı olmadığı

bilinmektedir. Bu hastalarda cerrahi tedavi seçenekleri bulunmakla birlikte olası kalıcı yan etkiler açısından hasta dikkatli değerlendirilmeli ve bu konuda hasta ile ortak karar verilmesi önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

- Bahra, A., May, A., & Goadsby, P. J. (2002). Cluster headache: A prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology*, 58(3), 354–361. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.3.354>
- Cohen, A. S., Burns, B., & Goadsby, P. J. (2009). High-flow oxygen for treatment of cluster headache: A randomized trial. *JAMA*, 302(22), 2451–2457. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1855>
- Edvardsson, B. (2014). Symptomatic cluster headache: A review of 63 cases. *SpringerPlus*, 3, 64. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-64>
- Ekbom, K. (1990). Evaluation of clinical criteria for cluster headache with special reference to the classification of the International Headache Society. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 10(4), 195–197. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1990.1004195.x>
- Ekbom, K., & Hardebo, J. E. (2002). Cluster Headache. *Drugs*, 62(1), 61–69. <https://doi.org/10.2165/00003495-200262010-00003>
- Ekbom, K., Lindgren, L., Nilsson, B. Y., Hardebo, J. E., & Waldenlind, E. (1987). Retro-Gasserian Glycerol Injection in the Treatment of Chronic Cluster Headache. *Cephalalgia*, 7(1), 21–27. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1987.0701021.x>
- Ekbom, K., Svensson, D., Träff, H., & Waldenlind, E. (2002). Age at Onset and Sex Ratio in Cluster Headache: Observations Over Three Decades. *Cephalalgia*, 22(2), 94–100. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00318.x>
- Goadsby, P. J., & Edvinsson, L. (1994). Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain: A Journal of Neurology*, 117 (Pt 3), 427–434. <https://doi.org/10.1093/brain/117.3.427>
- Goadsby, P. J., Edvinsson, L., & Ekman, R. (1988). Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Annals of Neurology*, 23(2), 193–196.

<https://doi.org/10.1002/ana.410230214>

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia*, 38(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Knight, Y. E., Classey, J. D., Lasalandra, M. P., Akerman, S., Kowacs, F., Hoskin, K. L., & Goadsby, P. J. (2005). Patterns of fos expression in the rostral medulla and caudal pons evoked by noxious craniovascular stimulation and periaqueductal gray stimulation in the cat. *Brain Research*, 1045(1–2), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.01.091>
- Leone, M., D’Amico, D., Frediani, F., Moschiano, F., Grazi, L., Attanasio, A., & Bussone, G. (2000). Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: A double-blind study versus placebo. *Neurology*, 54(6), 1382–1385. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.6.1382>
- Leone, M., Franzini, A., Broggi, G., May, A., & Bussone, G. (2004). Long-term follow-up of bilateral hypothalamic stimulation for intractable cluster headache. *Brain*, 127(10), 2259–2264. <https://doi.org/10.1093/brain/awh245>
- Matharu, M. S., & Goadsby, P. J. (2002). Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain*, 125(5), 976–984. <https://doi.org/10.1093/brain/awf118>
- May, A. (2005). Cluster headache: Pathogenesis, diagnosis, and management. *The Lancet*, 366(9488), 843–855. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67217-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67217-0)
- May, A. (2013). Diagnosis and clinical features of trigemino-autonomic headaches. *Headache*, 53(9), 1470–1478. <https://doi.org/10.1111/head.12213>
- May, A., Bahra, A., Büchel, C., Frackowiak, R. S., & Goadsby, P. J. (1998). Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet (London, England)*, 352(9124), 275–278. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)02470-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)02470-2)
- May, A., Kaube, H., Büchel, C., Eichten, C., Rijntjes, M., Jüptner, M., Weiller, C., & Diener, C. H. (1998). Experimental cranial pain elicited by capsaicin: A

- PET study. *Pain*, 74(1), 61–66. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(97\)00144-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(97)00144-9)
- Pareja, J. A., Antonaci, F., & Vincent, M. (2001). The hemicrania continua diagnosis. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 21(10), 940–946. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2001.00290.x>
- Peres, M. F. P., Stiles, M. A., Siow, H. C., Rozen, T. D., Young, W. B., & Silberstein, S. D. (2002). Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 22(7), 520–522. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00410.x>
- Robbins, L. (1995). Intranasal lidocaine for cluster headache. *Headache*, 35(2), 83–84. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1995.hed3502083.x>
- Russell, M. B. (2004). Epidemiology and genetics of cluster headache. *The Lancet Neurology*, 3(5), 279–283. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00735-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00735-5)
- Sanders, M., & Zuurmond, W. W. (1997). Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: A 12- to 70-month follow-up evaluation. *Journal of Neurosurgery*, 87(6), 876–880. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.87.6.0876>
- Schoenen, J., Di Clemente, L., Vandenheede, M., Fumal, A., De Pasqua, V., Mouchamps, M., Remacle, J.-M., & de Noordhout, A. M. (2005). Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: A pilot study of efficacy and mode of action. *Brain: A Journal of Neurology*, 128(Pt 4), 940–947. <https://doi.org/10.1093/brain/awh411>
- Schuh-Hofer, S., Reuter, U., Kinze, S., Einhupl, K. M., & Arnold, G. (2002). Treatment of acute cluster headache with 20 mg sumatriptan nasal spray—An open pilot study. *Journal of Neurology*, 249(1), 94–99. <https://doi.org/10.1007/pl00007854>
- Spierings, E. L., & Vincent, A. J. (1992). Familial cluster headache: Occurrence in three generations. *Neurology*, 42(7), 1399–1400. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.7.1399>
- Sumatriptan Cluster Headache Study Group. (1991). Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *The New England Journal of Medicine*, 325(5),

322–326. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250505>

Taha, J. M., & Tew, J. M. (1995). Long-term results of radiofrequency rhizotomy in the treatment of cluster headache. *Headache*, 35(4), 193–196. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1995.hed3504193.x>

BÖLÜM 2

İLAÇ AŞIRI KULLANIM BAŞAĞRILARI

Dr. Öğr. Üyesi Fatih KOÇTÜRK¹

¹ Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye, ORCID ID:0000-0002-9179-2685, drfatihkocturk@gmail.com

İLAC AŞIRI KULLANIM BAŞAĞRISI

İlaç Aşırı kullanımına bağlı başağrıları (İAKB) hem hastalar hem de hekimler açısından ilginç özellikli bir sağlık sorunudur. Hekimlerin hastalarda var olan başağrılarının nedeni olarak kullandıkları ağrı kesicilerin sebep olduğunu ifade etmeleri çoğu kez hastalar tarafından inandırıcı bulunmamakta, eğer hekim bu durumu hastayı iyi ikna ederek anlatmaması durumunda ise hastalar tarafından ‘doktor bilgisiz galiba ’ düşüncesine neden olabilmektedir. Hastaların baş ağrısının tedavisi için kullandığı ağrı kesici ilaçları bırakması önerildiğinde ilk tepkileri ‘Ağrımı ağrı kesici almadan nasıl geçireceğim ?’ şeklinde biraz sorgulayıcı biraz müstehzi biraz da size inanmadığını belli edecek beden dili ile olmaktadır. İAKB’nın varlığının tespitinde en önemli rol hastayı ilk gören hekimin ister aile hekimi ister nörolog isterse farklı bir branş hekimi olsun böyle bir durumun farkında olması ve hastayı kullandığı ilaçları ve miktarını sorgulamakla başlamaktadır. Başağrılarının tüm dünya insanların en sık karşılaştığı ve günlük aktivitelerini olumsuz yönde etkileyen sağlık sorunu olmaları, oluşturdukları psiko-sosyoekonomik yükü göz önüne alındığında konunun önemi daha iyi anlaşılacaktır. Günümüzde hastalar ve hekimlerce yerleşik uygulama olan hastalık varsa mutlaka bir ilaç başlanması davranışının tam tersi burada tedavide herhangi bir ilaç vermeden önce hastanın abartılı kullandığı ilaçların kesilmesi tedavide ana prensiptir. Bu yönü ile ilginç bir klinik antite olma özelliğine sahiptir İAKB.

İAKB nin oluşumunda kişisel özellikler ile mevcut başağrısının doğru ve etkin tedavisinin yapılmayışı ve bunun sonucu olarak analjeziklerin olduğundan daha fazla kullanılması önemli rol oynar. Bireyde var olan bağımlı, depresif ve obsesif kişilik özellikleri ve ağrı eşiğindeki farklılıklar başağrısı yaşayan kişinin bu tür ilaçlar olmadan ağrısının geçmeyeceğine olan inanç kişinin kendi ürettiği en potent analjezik olan endorfini harekete geçirmede yetersiz kalması gibi birçok birey kaynaklı faktör etkili olmaktadır.

Çevresel olarak etkili faktörler ise başağrısı yaşayan bireylerin analjezik etkili ilaçlara ne oranda kolay ulaştıkları en önemli belirleyici faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun dışında bireylerin psiko-sosyoekonomik şartları da önem kazanmaktadır.

Ayda 15 günden fazla şikayetçi olunan migren benzeri başağrısı ile ayda 15 günden fazla migren ve gerilim tipi başağrısı karışımının özelliklerini taşıyan bir tablonun en sık sebebi migren ilaçları ve/veya analjeziklerin aşırı kullanımudur. Burada önemli olan nokta tedavi için kullanılan ilaçların hem sık hem de düzenli alınmasıdır. Kriter olarak belirlenen ölçütlere göre ayda 15 günden fazla karakter değiştiren/kötüleşen başağrısı ile birlikte ergotamin, triptan, opioid ve kombine analjezikler için ayda 10 veya daha fazla, basit analjezikler için ise ayda 15 veya daha fazla gün ilacın düzenli bir şekilde ve 3 aydan uzun süredir kullanılması gerekmektedir (1). Sıklıkla epizodik migren atağı yaşayan hastalarla ve daha seyrek olarak kronik günlük başağrısı hastalarının sıklaşan ataklarının kontrolü için

analjezik alımını artırmaları AİKB için en büyük riskli grubu oluşturmaktadır(2) .

Epidemiyoloji

AİKB sekonder başağrıları içerisinde sınıflandırılmakta olup yaygınlığı ülkelere göre farklılık gösterse de ortalama olarak % 1-2 oranında görülmektedir. Örneğin Brezilya (%6) iken Rusya da (%10) oranında görülmekte olup bu oranların değişken olması o ülkelerdeki sosyoekonomik ve genetik faktörlere bağlanmıştır (3,4).Bizim ülkemizde erişkinler arasında yapılan bir çalışmada ise bu oran kadınlarda %2,2, erkeklerde %0,6 olarak saptanmıştır (5). İAKB görülme yaşı genellikle orta yaşta ve kadınlarda sık görülmektedir. Ancak görülme sıklığı ergenlerde de artış kaydetmeye başlamış olup ülkemizde nöroloji polikliniklerinde başağrısı ile gelen hastaların %4 lük kısmında rastlanmaktadır (6). Bu durum da konunun önemsenmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Tüm dünyada en sık kullanılan ilaçlar basit analjeziklerdir (7). Migrene spesifik olan triptanların kullanımı düşük oranlarda olup ülkelerin gelişmişlik düzeyleri arttıkça kullanım sıklığında artış olmaktadır. Bu durum ülkemiz içinde geçerli olup basit analjezikler %19,3 oranıyla en sık kullanılan ilaçlar olurken, triptan kullanımı ise % 2.9 düzeyindedir.Ayrıca ülkemizde İAKB gelişme oranı tüm migren hastaları içinde %8,2 oranındadır. Yalnızca basit analjezikleri kullanan migrenlilerin %4,8'inde İAKB gelişirken, ergotamin, analjezik ve triptan kombinasyonlarını kullanan migrenli hastalarda bu oran %3,3 bulunmuştur (5).

Patofizyoloji ve Risk Faktörleri

AIKB gelişiminde Bermuda şeytan üçgenini oluşturan yapılar genetik olarak bireyin duyarlı olması, altta yatan migren ve gerilim baş ağrısı gibi kronik günlük baş ağrısına dönen baş ağrısı olması ve abartılı ve düzenli alınan analjezik ilaçların varlığıdır.

Baş ağrısı dışında bir sağlık sorunu nedeniyle analjezik kullananlarda AIKB gelişmiş olanlarda hikayelerinde migren ve kronik gerilim baş ağrısına sahip olanlarda ortaya çıkmış olması ilginçtir (8). Bununla birlikte benzer şekilde sadece küme baş ağrısı olanaların tiptan kullananların ailesinde migren öyküsü olanlarda daha yüksek oranda AIKB gelişmesi de dikkat çekicidir (9). Analjeziklerin yoğun ve uzun süreli kullanımları analjezik çeşidine göre değişmekle birlikte AIKB gelişiminde temel unsurdur. İlaçlar arasındaki Aikb geliştirme oranlarındaki farklılığın nedeni net olarak ifade edilememiştir. Kafein orta düzeyde risk taşıırken kafein kombinasyonlu analjeziklerde bu risk daha fazla bulunmuştur (10).

Düşük sosyoekonomik düzeyle birlikte psikosomatik komorbit durumların varlığı AIKB gelişme riskini artıran diğer faktörlerdir (11,12).

IAKB patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte ön planda kişinin bireysel yatkınlığı öne çıkmaktadır. Ayrıca Kronik migren-kronik gerilim tipi baş ağrısı ve İAKB'de elektrofizyolojik teknikle trigeminal sistemin ağrı işleme yollarında fasilitasyon gösterilmiş ve santral desensitizasyonun etkisi vurgulanmıştır (13,14,15,16).

Kullanılan ilacın ne olduğuna göre değişen muhtemel farklı mekanizmalar söz konusu olabilir. Ağrı modülasyonu, kortikal yayılan depresyon ve santral sensitizasyonda glutamaterjik ve serotoninerjik sistemin, dopaminin ve endokannabinoidlerin farklı görevleri olduğu insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (17).

Gözden geçirme incelemesinin birinde bireysel duyarlılık nedeni AİKB için risk faktörü olarak 33 gende 50 polimorfizm bildirilmiştir. Bu genler ilaç bağımlılığı, serotonerjik ve dopaminerjik iletim, oksidatif, metabolik ve Kalsitonin Gen İlişkili Peptit (CGRP) yolları ile ilişkili olarak bulunmuştur (18). Ayrıca kullanılan analjezik türlerine göre de değişkenlik gösteren patofizyolojik etkiler söz konusudur (19).

Hastalık yönetimi ve Tedavi yaklaşımı

AİKB gelişiminde öncelikle hekim ve daha çokta hastanın yaklaşım hatalarının varlığı sürecin bu noktaya evrilmesinde asıl köşe taşıdır. Hasta kendindeki var olan baş ağrısının sıklaşması ile kullandığı analjezik sayısını artırması hekiminde kendine sıklaşan baş ağrısı şikayeti ile gelen hastanın altta yatan nedenlerini yeterince sorgulamaması ve etkin tedavi planlamasında yetersiz kalması sonlanımın AİKB olmasında en önemli paya sahiptir. Tüm hastalıklarda olduğu gibi burada da önce doğru teşhis ve sonrasında o teşhise uygun tedavi planlaması önemlidir. Kişinin baş ağrısının altında yatan sebepleri kökenine inilerek yeterince aydınlatılması yapılmadan sadece ağrının geçici bir süre azaltılması doğru bir

yaklaşım değildir. Olsa olsa pislüğün paspas altına itilerek gözden ırak hale getirilmesine benzemekte biriken pislik nasıl sonra yine bizim temizlememize muhtaç ise her ötelenen ve doğru tedavisi yapılmayan başağrısı da eninde sonunda yine bizim çözümümüze muhtaç olacaktır. ‘Hastalık yoktur hasta vardır’ prensibinin geçerliliği AİKB da da doğruluğunu ortaya koymaktadır. O halde sürecin buraya evrilmemesi için önce başağrılarının doğru tanı ve tedavisinin yapılması asıl uygulama olmalıdır.

AİKB aşamasına gelmiş başağrılarının tespiti de diğer önemli noktadır. Kişide var olan başağrısının nedeninin AİKB olduğunun anlaşılması için iyi bir anamnez alınmalıdır. Burada yükün önemli kısmı ilgili hekime düşmektedir. Zira hastalar hiçbir zaman ağrılarını geçirmek için kullandıkları ağrı kesicilerin başağrılarını kronikleştirerek kendilerindeki dayanılmaz tablonun sorumlusu olarak görmezler. O nedenle hekim sorgulamadığı sürece hastalar analjezik alım sıklığından bahsetmezler. Oysa sadece hastaya analjezik alım sıklığının sorulmasıyla tanının büyük oranda konması gibi bir durum varken bu kolay yöntem kullanılmaz sürekli ilaç modifikasyonları akla gelir. AİKB’nın toplum ve hekimler tarafından farkındalığının artması ile azalmakla birlikte hastaların baskıları sonucu hekimlerdeki genel yaklaşım ‘o analjezik yeterli gelmiyor bu daha kuvvetli başağrını daha çabuk geçirir ‘anlayışıyla hep daha fazla analjezik kullanımının yolu açılır. Yani aslında yangına körükle gidilir.

Tanının ve sorunun doğru tespitinden sonra geriye nasıl bir tedavi planı yapılacağına karar verilmesi kalıyor. Burada hastanın artık bir

kurtarıcı olarak gördüğü analjeziklerin asıl sorunun kaynağı olduğuna ikna edilmesi gerekiyor. Bu aşama zannedilenin aksine hem hekim hem hasta için en zor dönemi kapsamaktadır. Hastalar ağrılarında neden olan şeyin kurtarıcı olarak gördükleri analjeziklerin olduğuna inanmak istemezler. Hatta bu tespit bulunan hekimle ilgili olumsuz düşünceler oluştururlar. Eğer bu aşamada hekim hasta üzerinde otorite ve güven ilişkisini kuramazsa o hasta büyük ihtimalle hekim önerilerini dikkate almayacak başka bir hekim arayışına girecektir. Hastalarımın daha iyi anlaması için ben şöyle örnekleme yapıyorum; ‘Bir yangın var ve sen yangını söndürmek için yangın mahalindeki içinde su olduğunu sandığın bidonun içindekini yangına döküyorsun ama yangın söneceği yerde daha da artıyor. Çünkü bidonun içindeki su zannettiğin sıvı benzin. Aynı şekilde sen de ağrımı kessin diye aldığın ağrıkesiciler benzin misali baş ağrısının şiddetini ve kronik hal almasına neden oluyor’. Bu örnek hastaların ikna olmasında yardımcı olmaktadır.

Hastaların ikna edilmesinden sonra tedavi aşamasına geliniyor. Burada tedavinin ana temeli hastalığa sebep olanın ortadan kaldırılması yani analjeziklerden hastayı uzaklaştırmaktır. Burada da hekim ve hasta için zorlu bir süreç başlıyor. Hastanın ağrılarının rebound etkiyle hem şiddeti hem de sıklığında artması nedeniyle sıkıntıya girecek hekim ise hastanın başının ağrısının geçmediği baskısına maruz kalacaktır. Hastaların bu aşama öncesinde sürecin nasıl seyredeceği ile ilgili bilgilendirme yapılmaması durumunda başarıya ulaşmak zor olacaktır. O nedenle kullanılan analjeziğin sınıfı

ve kullanma süresine bağılı olarak değişkenlik göstermekle birlikte hekimin hastaya analjezik almayı bıraktıktan sonraki 5-15 günlük zaman diliminde ağrıların şiddeti ve sıklığında artış olabileceği ağrıdan hemen bir çırpıda kurtulmayacağını izah etmek önemlidir. Bu yapılmadığında hastalar hep bu aşamada tam kıyıya varacakları dönemde tekrar analjezik alımına başlamakta süreç başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Sonuçta özgüvenini kaybetmiş bir hasta ile tedavi etmekte başarısız olmuş hekim olarak kalınmaktadır. Böyle bir duruma düşülmemesi için hastaların ikna edilerek psikosomatik ön hazırlıklarının yapılması tedavide uyumu ve başarıya ulaşılmasında önemlidir.

Her ne kadar AİKB da standartize tedavi olmasa da burada hastanın komorbid durumlarının da tedavide göz önünde tutulması ve hekimin bu konudaki tecrübesi önemlidir.

Bazı hastalar için analjezik alımının bırakılması kronikleşmiş başağrıların düzelmesi için yeterli olurken çoğu kez ek tedavilerin uygulanmasına ihtiyaç duyulur. Aylarca vücuduna yüklediği analjeziklerin toksik etkisinden arınmak için bol sıvı alınması iyileşme sürecini hızlandırabilmektedir. Bazı hastaların analjezik almadan ağrıyı geçiremeyeceğine olan saplantılı düşüncelerden kurtulması ve ağrı üzerine etkili trisiklik ve SNRI grubu antidepresanların başlanması tedavide yardımcı olabilmektedir. Ayrıca vücudumuzdaki endorfinin harekete geçirilmesi için birtakım hobilerle zaman geçirmesi dikkatini başağrısından başka yöne yönlelmesinin sağlanması da olumlu unsurlardır. Gerektiğinde sınırlı olarak

antiemetikler, analjezikler, triptanlar, trankilizan ve nöroleptikler kullanılabilir. Nüksün önlenmesinde ayrıca Valproik asit ve topiramet gibi antiepileptikler de kullanılabilir.

Analjeziklerden arınma dönemi sonrasında nüks görülme oranı başağrısı tipi ve düzenli ilaç alma süresi ile ilişkili olmak üzere sıktır. Başlangıçtaki başağrısı gerilim tipi ya da gerilim tipi başağrısı ve eşlik eden migrenöz ağrı ise bu hastalarda nüks riski yüksektir. Yine uzun süredir düzenli ilaç alan hastalarda da daha sık nüks görülmektedir. Triptan kullanan hastalarda ise diğerlerine oranla nüks riski daha düşüktür. (20,21,22)

Her hastalık gibi AİKB'nin gelişiminin önlenmesi asıl amaç olmalıdır. Altta yatan gerilim başağrısı , migren ve diğer başağrıların doğru ve etkin tedavisi ile bu hastalıkların AİKB 'na evrilmesinin önüne geçilmelidir. Özellikle hastaların analjezik kullanım miktar ve sürelerine dikkat etmeleri , bu konuda eğitimleri ve farkındalıklarının sağlanması çok önemlidir. Hekimlerin kronikleşmiş başağrısı olan hastaları değerlendirirken AİKB olabileceğinin hatırdan tutulması ve bu konuda detaylı anamnez alınması artık toplumda gerilim başağrısı ve migrenden sonra ensik görülen başağrısı tipi olmaya başlayan, ülkeler ve bireyler için yük oluşturan bu sağlık sorununu farkındalığın artırılması ile çözülmesi daha kolay olacaktır.

KAYNAKLAR

- Türk Nöroloji Derneği Yayınları. Baş ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması,2. Baskı. Çeviri Editörü Attila Oğuzhanoglu, Denizli 2005; 2:88- 99
- Headache Classification Committee; Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Lainez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 2006; 26:742-746.
- Queiroz LP, Peres MF, Kowacs F, Piovesan EJ, Ciciarelli MC, Souza JA, Zukerman E. Chronic daily headache in Brazil:a nationwide populationbased study. *Cephalalgia* 2008; 28:1264-12
- Ayzenberg I, Katsarava Z. Lifting the burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey. *Cephalalgia* 2012; 32:373-381.
- Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip S, Onal AE, Siva A. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain* 2012; 13:147-157.
- Baykan B, Ertas M, Karli N, Akat-Aktas S, Uzunkaya O, Zarifoglu M, Siva A, Saip S, MIRA-Neurology Study Group. The burden of headache in neurology outpatient clinics in Turkey. *Pain Pract* 2007; 7:313-323.
- Muzina DJ, Chen W, Bowlin SJ. A large pharmacy claims-based descriptive analysis of patients with migraine and associated pharmacologic treatment patterns. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7:663-672.
- Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache* 2003; 43:179-190.
- Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Matharu MS, Goadsby PJ. Medicationoveruse headache in patients with cluster headache. *Neurology* 2006; 67:109-113.
- Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. *Neurology* 2004; 63:2022-2027.

- Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Stovner LJ, Zwart JA. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. *The NordTrøndelag Health Studies. Pain* 2012; 153:56-61.
- Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain* 2012; 13:615-624.
- Perrotta A, Serrao M, Sandrini G, Burstein R, Sances G, Rossi P, Bartolo M, Pierelli F, Nappi G. Sensitisation of spinal cord pain processing in medication overuse headache involves supraspinal pain control. *Cephalalgia* 2010; 30:272-284.
- Srikiatkachorn A. Chronic daily headache: A scientist's perspective. *Headache* 2002; 42:532-537.
- Ayzenberg I, Obermann M, Nyhuis P, Gastpar M, Limmroth V, Diener HC, Kaube H, Katsarava Z. Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures. *Cephalalgia* 2006; 26:1106-1114.
- Hershey AD, Burdine D, Kabbouche MA, Powers SW. Genomic expression patterns in medication overuse headaches. *Cephalalgia* 2010; 31:161-171.
- Johnson JL, Hutchinson MR, Williams DB, Rolan P. Medication-overuse headache and opioid-induced hyperalgesia: A review of mechanisms, a neuroimmune hypothesis and a novel approach to treatment. *Cephalalgia* 2012; 33:52-64
- Cargnin S, Viana M, Sances G, Tassorelli C, Terrazzino S. A systematic review and critical appraisal of gene polymorphism association studies in medication-overuse headache. *Cephalalgia* 2018; 38: 1361–73.
- Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology* 2002; 59: 1011–14.
- Katsarava Z, Fritsche G, Muessig M, Diener HC, Limmroth V. Clinical features of withdrawal headache following overuse of triptans and other headache drugs. *Neurology* 2001; 57:1694-1698.

- Evers S, Suhr B, Bauer B, Grotemeyer KH, Husstedt IW. A retrospective long-term analysis of the epidemiology and features of drug-induced headache. *J Neurol* 1999; 246:802-809.
- Fritsche G, Eberl A, Katsarava Z, Limmroth V, Diener HC. Drug-induced headache: long-term follow-up of withdrawal therapy and persistence of drug misuse. *Eur Neurol* 2001; 45:229-235.

BÖLÜM 3

PARKİNSON HASTALIĞINDA NON-MOTOR BULGULAR

Dr. Öğr. Üyesi Fatih KOÇTÜRK¹

¹ Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye,
ORCID ID:0000-0002-9179-2685, drfatihkocturk@gmail.com

PARKİNSON HASTALIĞINDA NON-MOTOR BULGULAR

Parkinson Hastalığı (PH) motor bulgularla ifade edilip tanısı konan bir hastalık olmasına rağmen hastalığın motor bulgularının çıkmasından çok önce başlayan ve hatta hastalıktan yıllar öncesinde şüphelenilmesinde kıvılcım olabilecek Non-Motor Bulgular (NMB) önemli klinik tabloları oluşturmaktadır. NMB'lar PH patolojisinin, dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarını tutması sonucu gelişmektedir. Bu bulgular hastalık öncesinde olabildiği gibi hastalık sürecinde de var olup hastanın yaşam kalitesinin bozulmasında motor bulgulardan daha öne geçebilmektedir. Hatta bu NMB'lar hastaları nöroloji dışında birçok klinik branşta çözüm arayışına itmekte ve zaman kaybına neden olmaktadır. Seboreik dermatit-hiperhidrozis bulguları için dermatoloji, uyku ve davranışsal bozukluklar için psikiyatri, kronik kabızlık nedeniyle dahiliye, anosmi –hipofoni-yutma bozuklukları nedeniyle kulak burun boğaz, otonomik değişikliklerin neden olduğu ortostatik senkop ve kalp ritim bozuklukları nedeniyle kardiyoloji, ekstremitte ağrıları nedeniyle fizik tedavi–ortopedi, görmede siyah beyaz kontrast bozukluğu nedeniyle göz hastalıkları, libido ve miksiyon bozuklukları nedeniyle üroloji disiplinlerini ilgilendirebilmektedir. Bu yönüyle NMB'ların PH'lığının öncü işaret fişeği olabileceği göz önünde tutulması ve o pencereden hastaların değerlendirilmesi hasta konforu ve sorunların erken çözülmesi açısından önem arz etmektedir. Non-motor bulgular hastanın yaşam kalitesini belirgin derecede etkilediğinden tanınması klinisyenler için önemlidir. Her ne kadar, her bir non-motor bulguya özgü ölçekler mevcut olsa da; non-motor belirtilerin genel olarak taranmasında ve şiddetinin ölçülmesinde yaygın olarak kullanılan bazı ölçekler vardır. Bunlar; non-motor belirtilerin şiddetini ve sıklığını 9 alanda tarayan 30 soruluk 'Non-Motor Symptom Scale' (NMSS); 10 alanda 30 sorudan oluşan, hastanın evet

/ hayır şeklinde cevaplar verdiği ‘NMS Questionnaire’ (NMS Quest) ve yakın zamanda Türkçe standardizasyonu yapılmış Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği’nin (HBD-BPHDÖ, MDS-UPDRS) birinci bölümüdür. HBD-BPHDÖ’de kognitif tutulum, varsanılar ve psikoz, depresyon, anksiyete, apati, dopamin disregülasyon sendromu, uyku sorunları, gündüz uyuklama, ağrı ve diğer duyuşsal sorunlar, üriner sorunlar, konstipasyon, ayakta dururken iç geçme, halsizlik olmak üzere toplam 13 alandaki hastanın non-motor belirtileri ile ilgili sorulara 0’dan 4’e kadar skorlar (0: normal, 4: en şiddetli) vermesi istenerek değerlendirilir (1,2). Bu ölçeğe http://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/Education/Rating-Scales/MDSUPDRS_Turkish_OfficialTranslation_FINAL.pdf adresinden ulaşılabilir.

Non-motor bulgular, hastalık patogenezinin (intrinsik) kaynaklanabilir veya dopaminerjik /cerrahi tedaviye bağılı (iyatrojenik) olarak gelişebilir. En sık karşılaşılan intrinsik non-motor bulgular; depresyon, kognitif bozukluk, uyku bozuklukları ve otonomik disfonksiyondur. Psikoz ve daha sıklıkla kompulsif ve dürtüsel davranışlar iyatrojenik tetiklenmeyle karşımıza çıkar. Bazı depresyon, ağrılar gibi non-motor bulguların dopaminerjik tedaviye cevapları kısmi olabilirken; psikotik semptomlar, dürtü kontrol bozuklukları, ortostatik hipotansiyon gibi non-motor bulguların çoğu genellikle standart dopaminerjik tedavilere cevabı yetersiz olup bu bulguların ortaya çıkmasına ve şiddetlenmesine katkıda bulunabilir. Parkinson hastalığında başta dopamin olmak üzere nörotransmitter sistemler etkilendiğinden, non-motor bulguların büyük bölümünü psikiyatrik bulguların oluşturması sürpriz değildir.

NMB'lar genel anlamda değerlendirildiğinde;

- 1)-Nöropsikiyatrik bulgular,
- 2)-Uyku bozuklukları,
- 3)-Otonomik disfonksiyon ve duyuşal belirtiler,
- 4)-Yorgunluk (fatigue) şeklinde ana kategorilere ayrılabilir.

Bu başlıkları daha detaylı değerlendirelim.

1)-NÖROPSİKİYATRİK BULGULAR

Nöropsikiyatrik semptomlar NMB'ların büyük çoğunluğunu kapsayabilmekte olup hasta ve hastaya bakmakla yükümlü yardımcıların en çok zorlandıkları husus olarak karşımıza çıkmaktadır. Nöropsikiyatrik semptomlar hastalığın motor bulgularından önce çıkabildikleri gibi hem de hastalığın tedavi sürecinde kullanılan l-Dopa ve Dopamin agonistleri ile ortaya çıkmakta ve/veya agreve olabilmektedir. Nöropsikiyatrik bulgular arasında depresyon, anksiyete, apatik durum, demans, psikotik reaksiyonlar, dürtü kontrol ve kompulsif davranışla ilgili bozuklukları kapsamaktadır.

A- DEPRESYON

PH'de depresyon önemli bir nöropsikiyatrik bir semptomdur ve vakaların %45'e varan oranında görülebilmektedir (3). Limbik sistemdeki dopaminerjik, serotoninerjik ve noradrenerjik yolların bileşkesinin disfonksiyonuna bağlı olabileceği; mezokortikal yoldaki dopaminerjik nöron kaybının orbitofrontal fonksiyon bozukluğuna sebep olabileceği ve dolaylı olarak dorsal rafe çekirdeğindeki serotonerjik nöronları azaltabileceği ve bu serotonerjik eksikliğin muhtemelen PH'daki depresyona sebep olduğu ileri

sürülmektedir(4). PH'ındaki depresyon hafif –orta şiddette olup kendini suçlama, suçluluk ve başarısızlık hissi daha az görülürken; kendine güven kaybı, anksiyete ve iritabilite daha belirgin olabilir. (5). Diurnal varyasyon gösteren yaygın moral bozukluğu (en az iki hafta), sabahları erken uyanma ve dizabilite seviyesiyle orantısız şekilde olan karamsar düşüncelerin varlığı da PH depresyonun tanısını koymada yardımcı olabilecek diğer belirtilerdir.

PH depresyonunda hastayı değerlendiren hekimin dikkat etmesi gereken bir diğer husus, depresyonu duygudurum fluktuasyonlarından ayırdetmektir. Depresyon, haftalardan yıllara kadar değişen sürelerde devam ederken; duygudurum fluktuasyonları, 'off' dönemindeki non-motor belirtiler olarak gözlenebildiği gibi ayrıca günlük olarak birçok kez ortaya çıkabilmektedir. Duygudurum fluktuasyonları çoğunlukla motor fluktuasyon geliştirmiş hastalarda meydana gelir. Tedavi stratejileri açısından da farklılık gösterirler. Depresyon için, antidepresan tedaviler kullanılırken; duygudurum fluktuasyonları için levodopa dozunu arttırmak gereklidir. Yapılmış retrospektif çalışmalarda PH'larının motor bulgularının çıkmazdan seneler önce depresyon bulgularının ortaya çıktığını göstermiştir.(6)

PH depresyonun tedavisi farmakolojik ya da non-farmakolojik yöntemler ile ele sağlanabilmektedir.

Depresyon hastalığında kullanılan ilaçlar PH depresyonunda da kullanılabilen ancak PH'nın mevcut klinik özelliklerini bazı antidepresanlar artırabileceğinden ve PH için kullanılan MAO-B inhibitörlerinin bu tarz ilaçlarla etkileşim sonrası Serotoninerjik Sendrom yapabileceğinden ilaç seçiminde bu husular göz önünde bulundurulmalıdır. PH depresyonunda Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) , Serotonin – noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI),trisiklik antidepresanlar (TCA) gündelik pratikte sık olarak kullanılan ilaçlardandır. TCA'ların yan

etkilerinin diğerk grup ilaçlara göre fazlalığı kullanımlarını kısıtlamaktadır. Depresyonu düzeltici etkileri yanında PH öncesinde ve sonrasında olan konstipasyon ve kognitif bozukluğu artırıcı etkisi olabilirken, hipersalivasyon ve hiperhidrozis gibi non-motor bulguları düzeltici etkisi olabilmektedir. PH' da depresyon tedavisinde seçilecek ilaçlar hastada var olan vejetatif semptomlara göre belirlenmelidir. Burada PH'sını takip eden hekimin gözlemleri ve hasta ve yakınlarının beklentileri ilaç seçiminde en önemli kılavuzdur.

PH depresyonun da ilaç tedavisi dışında nonfarmakolojik tedaviler içinde Bilişsel Davranış Terapileri ve dirençli olan olgularda elektrokonvulsiv tedavi (EKT) var olan psikotik tablo ile geçici parkinsonizm bulgularını düzeltmesi itibariyle yüksek doz ilaç kullanması gereken hastalarda bir alternatif olarak düşünülebilir (7).

B- ANKSİYETE VE APATİ

PH'ında Anksiyete bozuklukları hastalık öncesi bir risk faktörü olarak grlebildiğı gibi hastalılığın seyrinde depresyonla birlikte veya tek başına panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu fobiler şeklinde görülmesi sık karşılaşılan bir durumdur. Anksiyete bulguları bazen de kullanılan Parkinson ilaçlarının neden olduğu motor dalgalanmalarla da ilişkili olarak gözlenebilir. (8)

Apati ; depresyon, somnolans ve yorgunluk gibi Parkinson hastalığıyla ilişkili belirtilerden bağımsız olarak kendine münhasır bir semptom olarak kabul edilmektedir(9). Apati ve depresyon arasındaki st üste örtüşme,çoğu kez apatinin tanınmasını zorlaştırabilir. Apati, motivasyon eksikliği ya da hedefe yönelik davranışı başlatma yetersizliği olarak tanımlanabilir. Kognitif açıdan hastada yeni deneyimlere karşı ilgisizlik veya kişisel bir probleme

karşı kaygısızlık vardır. Duygulanım azalmıştır, düzdür ve olumlu ya da olumsuz olaylara karşı reaksiyon vermede yetersizdir. Apati ,anhedoni, yorgunluk gibi negatif belirtilerin oluşumunda beyinde hedefe yönelik davranışlarla ödül merkezlerin arasında aracılık yapan dopaminerjik yolaktaki sorunlardan kaynaklanabileceği ifade edilmiştir (11). Ayrıca testosteron eksikliğinin de apati dışında sexüel disfonksiyon, enerji kaybı ve depresyondan sorumlu olabileceği bildirilmiştir.Apatinin düzeltilmesinde etkili bilinen bir tedavisi yoktur. Depresyonla ilişkili apatilerde depresyonun tedavisi var olan apatik bozukluğu düzeltebilir. Dopaminerjik ilaçlar apatide sınırlı fayda sağlamaktadır (13).

C- DEMANS

Demans, PH'nın intrinsik non-motor bulgularından biri olup, PH hastalarında aynı yaştaki PH olmayan hastalardan 4-6 kez daha fazla görülür. Prevalansı değişik çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmekle birlikte yaklaşık % 40 oranındadır (14). Parkinson Hastalığı Demansı(PHD) Demans ilerleyicidir ve klinik olarak disexecutive sendrom ile karakterizedir.L Dopa'nın dahil olduğu dopaminerjik ilaçlara yeterli cevabın alınmadığı görsel ve uzaysal yeteneklerde ve hafızada bozulma ile karakterizedir(15). Parkinson hastalığı demansı (PHD), kliniğin ortaya çıkış semptomları itibariyle diğer demanslara benzer şekilde sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyici olup dikkatin daha çok bozulduğu bir demanstır. Meynert'in bazal hücrelerindeki kayıp Parkinson hastalarında ön planda olup kolinerjik tedavinin temelini teşkil eder. Demans gelişimi için özel risk faktörleri mevcuttur bunlar arasında; PH'nın ileri yaşta ortaya çıkması, halüsinasyonların varlığı,başlangıçta mini mental testin düşük korlu olması , diğer aile fertlerinde demansın varlığı,PH'nın daha şiddetli olması ,levodopa uygulaması ile erken konfüzyon ve psikotik semptomların oluşması sayılabilir(16). Yürütücü işlevler başta olmak üzere bilişsel işlevlerin bazı

alanları etkilenir ve seyri sırasında sıklıkla psikoz gelişir.Eğer bir Parkinson hastasında demansiyel tablo Parkinson öncesi veya seyri sırasında ortaya çıkmışsa Lewy Cisimcikli demansı ,Demansiyel tablonun Parkinson hastalığından bir yıl ve daha uzun süre sonra tabloya eklenmesi halinde Parkinson Hastalığı Demansı olarak değerlendirilmesi doğru bir yaklaşımdır. Burada dikkat edilmesi gereken önemli husus; PH için kullanılan antikolinergiclerin ve depresyonda kullanılan trisiklik antidepresanlar ile sedasyon yapıcı benzodiazepin grubu ilaçların kognisyonu bozabileceği, dopamin etkili ilaçlarla da psikotik tabloların ortaya çıkabileceğinin akılda tutulmasıdır. Hareketle ilgili patolojilerin demansa sık olarak eşlik ettiği Lewy cisimcikli demansın (LCD) PH'ndaki demanstan ayrımı önemlidir. LCD' ta sık düşmenin olması,zengin karmaşık görsel halusasyonların varlığı ,gün içinde uyanıklıkta dalgalanmalar yaşanması,atipik nöroleptiklere olan duyarlılık ve demansın hızlı progresyonu LCD 'sının PHD'sından ayırt etmede önemli kriterlerdir (17).

PHD tedavisinde kolinerjik sistem üzerinden etki eden ilaçlar antidemans ilaçlar Donepezil Galantamin ve Rivastigmin kognisyon, dikkat ve davranışsal semptomlar üzerinde olumlu etkileri mevcuttur. Bu ilaçların içinde Rivastigmin diğerlerine göre PHD'da bir miktar daha etkili bulunmuştur (18,19). Buna rağmen Dopaminerjik ajanların kognitif bozukluklar üzerine faydalı etkileri sınırlıdır. Ayrıca bu ilaçlar var olan psikotik semptomları alevlendirebilmeleri nedeniyle bu amaçla kullanımları pratik değildir (20,21).

D- PSİKOZ

PH'da psikoz yaklaşık %40 oranında görülmektedir. Psikotik tablonun ortaya çıkmasında nörotransmitterlerin neden olduğu intrinsik faktörler olduğu gibi enfeksiyon,metabolik bozukluklar ve PH için kullanılan

dopamin artırıcı ilaçların neden olduğu ekstrinsik nedenler de yer alabilir. PH psikozunun ortaya çıkmasında ileri yaş ve demansın varlığı ayrıca kolaylaştırıcı faktörlerdendir. PH psikoz semptomları hastaların bir sağlık kuruluşuna yatarak profesyonel ekip tarafından tedavi görmelerine muhtaç kılar. Hastalarda halüsinasyonlar, delüzyonlar şeklinde semptomlar gözlenir. PH'larında görülen halüsinasyonlar sizofrenik hastalardakinin aksine işitsel olmayıp ağırlıklı olarak görsel halüsinasyonlar şeklindedir. Hastalığın ilerlemesi ve kullanılan ilaçlarla zamanla non- paranoid natürlü işitsel halüsinasyonlarda tabloya eklenebilir. PH Psikozlarındaki delüzyonel tablo paronoid tarzda olup eş sadaktsizliği ve terk edilme gibi endişeleri içinde barındırır. Bu semptomların ortaya çıkmasında PH'ğın n tedavisinde kullanılan dopaminerjik ajanlar da tetikleyici etki gösterebilirler (22). O nedenle Parkinson ilaçlarının monoterapi ile başlanarak sayılarını ve ilaç dozlarının ihtiyaca göre kademeli olarak artırılması bu riski azaltacaktır.Politerapi alan hastalarda psikotik tablonun ortaya çıkması durumunda kesilecek ilaç sıralaması antikolinerjikler,amantadin,MAO inhibitörleri ,dopamin agonistleri,COMT inhibitörleri ve en son olarak levodopa şeklinde olması doğru bir yaklaşım olacaktır. Eğer PH'nın motor bulguları bu ilaçların kesilmesine müsade etmeyecek düzeyde ağırlaşırsa o zaman atipik antipsikotiklerden parkinsoniyen yan etkileri daha az olan klozapin ve ketiapin psikotik semptomların yatıştırılmasında etkili olacaktır(23). Ayrıca demansiyel semptomları olan hastalarda kognisyon,dikkat ve davranışsal semptomlar üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle Kolinerjik etkili anti demans ilaçlardan tremoru bir miktar artırbileceği göz önünde tutularak ilk tercih olarak rivastigmin olmak üzere kullanılabilirler (24). Tüm bunlara rağmen psikotik semptomlarının hastayı ve bakımla yükümlü kişileri zor durumda bıraktığı durumlarda Elektrokonvülf tedavi bir alternatif olarak düşünülebilir.

E- DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUKLARI VE KOMPÜLSİF DAVRANIŞLAR

Dürtü kontrol bozuklukları genel anlamda hareket etme dürtüsüne karşı koymada yetersizlik olarak tanımlanabilir. Kişide kendi hazzını sürdürmek için mantıksal olmayan bir arzu vardır ve bu durum kişinin sosyal ve mesleki işleyişini bozar. Patolojik düzeyde kumar oynama düşkünlük, hiperseksüalite, kompulsif alışveriş yapma, aşırı para harcama ve aşırı yemek yeme ('binge eating'), punding, PH'da karşılaşılan sık dürtü kontrol bozuklukları arasında sayılabilir. Hastaların az bir kısmında bu psikiyatrik tablonun nedeni aşırı kullanılan dopamin menşeli ilaçlarla dopamin disregülasyon sendromu (DDS) olabilir (25).

PH'daki dürtü kontrol bozukluklarının ortaya çıkışını kolaylaştıran faktörler; hastalığın genç yaşta başlaması, bekar olmak, ailede dürtü kontrol bozukluğu hikayesi nin varlığı ile dopaminerjik tedavidir.

Kompulsif bozukluklar, hastanın içsel anksiyetesini azaltmak için yaptığı stereotipik tekrarlayıcı ve düzenli davranışlardan oluşur. Punding ve kompulsif aşırı ilaç kullanımı (Dopamin Disregülasyon Sendromu), PH'da karşılaşılan kompulsif bozukluklardandır. Punding, teknik aletlerle tekrarlayıcı işler yapma, gereksiz objeleri biriktirme ve sınıflama gibi kompulsif bir şekilde tekrarlayıcı stereotipik davranışlardır. Punding, dopaminerjik tedavi ile doğrudan ilişkilidir. Dopaminerjik tedavi alan PH hastalarındaki prevalansı %1.4-14 arasında değişmektedir. Levodopanın azaltılması yada kesilmesi ile bu davranışlarda iyileşme gözlenir (26,27).

Hiper sexüalite Parkinson hastaları ve partnerleri için cansıkıcı bir hal almakta bu durumun ortaya çıkmasında PH tedavilerinde kullanılan dopamin agonistleri neden olabildiği gibi yüksek frekanslı subtalamik beyin

stimülasyonu kaynaklı olabilmektedir. O nedenle bu durumun ortaya çıkmasında ilk önce dopamin agonistlerinin azaltılması veya kesilmesi, eğer bu yeterli gelmediği durumlarda da olanzapin ve ketiapin gibi antipsikotiklerle gerekli hallerde antihormon olarak siproteron etkili olmaktadır (28).

Aşırı ve kompulsif alışveriş yapma ailesinde psikojenik rahatsızlığı olan ve daha çok da bayan Parkinson hastalarında görülen bir tablodur. Bu patolojik durumun ortaya çıkmasında kullanılan dopamin agonistleri ile derin subtalamik beyin stimülasyonu etkili olabilmektedir. O nedenle bunların tedavide düzenlenmesi diğer bilişsel ve davranış terapileri ile birlikte fayda sağlayabilir (29).

Patolojik kumar bağımlılığı PH'nda kullanılan dopamin agonistlerle artan bir durum olup genç yaş, maceraperest kişiliğe sahip olma, alkol kullanım ve dopamin agonistleri nin monoterapi olarak kullanılması bu durumun ortaya çıkışını artırabilmektedir. Dopamin agonistlerinin kesilmesi tablonun düzelmesine katkı verebilir (30).

Dopamin disregülasyon sendromu (DDS), kimyasal bağımlılığa benzer şekilde Parkinson hastalarının hastalık belirtilerini ortadan kaldırmak için aşırı düzeyde dopaminerjik ilaç almasıdır. DDS'de, anksiyete ve depresyon gibi non-motor semptom fluktuasyonu gösteren hastalarda, söz konusu non-motor semptomların motor semptom yanıt eşiğine paralellik göstermemesi ve hastanın özellikle non-motor 'off' dönemlerindeki psişik anksiyete ve depresyondan kaçınmak üzere diskinezilere rağmen sürekli artan doz ve sıklıkla başta levodopa olmak üzere güçlü ve akut etkili dopaminerjik ajanları kullanması söz konusudur. Prevalansı % 3-4 düzeyindedir. DDS gelişiminde mezolimbik dopaminerjik sistemin potansiyel maladaptif disfonksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir. DDS gelişme riski açısından

hasta ve yakınları önceden bilgilendirilmeli, DDS gelişmişse hızlı etkiyen dopaminerjik formülasyonlarından kaçınılmalı, uygun bir şekilde doz azaltılmalı, psikotik belirtiler varsa antipsikotikler eklenmeli ve gerektiğinde ileri tedavi seçenekleri denenmelidir(31)

2-UYKU BOZUKLUKLARI

PH'da uyku bozuklukları hastaların ensık yaşadığı NMB dandır. Çeşitliliği ve görülme sıklığı fazladır. Hem hastayı hem de hastayla ilgilenenleri yıpratın bir semptom dizisidir. PH yaklaşık üçte ikilik kısmı uyku bozukluklarından şikayet ederler (32). Bunların arasında İnsomnia,Gündüz aşırı uykululuğu (GAU),yine gündüzleri ani dayanılmaz uyku atakları,Huzursuz Bacak Sendromu (HBS),Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri (UPBH),REM uykusu davranış bozukluğu gibi birçok uykuyla ilişkili bozukluğu kapsamaktadır. Uyku bozuklukları karmaşık bir etiyojjiye sahiptir.Sadece altta yatan mezokortikolimbik dopaminerjik nöronlarla ilişkili asendan retiküler aktive edici sistemle dorsal raphe ve lokus seroleus çekirdeklerindeki bağlantı sağlayan yolların nörodejeneratif süreciyle ilgili değil,aynı zamanda PH'nin motor (Kaslarda katılık, yatakta dönme zorluğu),noktürü gibi non-motor özelliklerine ve kullanılan dopaminerjik –antikolinerjik ilaçlarla ilişkilidir(33).

İnsomni, en sık uyku bozukluğudur ve uykuyu başlatmakta sıkıntı, uyku fragmentasyonu ve erken uyanma şeklinde tanımlanabilir .65 yaşından büyük genel popülasyonda yaklaşık insidansı % 5 iken bu oran PH 'da % 50'a varan oranlara ulaşmaktadır (32). PH hastalarında insomni görülme sıklığını, depresif belirtiler, hastalık süresi ve kadın cinsiyet artırabilmektedir. İnsomninin tedavisi yapılmadan önce uykusuzluk yapan faktörlerini ayırt edilmesi ve uyku hijyeninin sağlanması önemlidir. Özellikle PH'nda kullanılan yüksek doz dopaminerjik ajanların neden

olduğu halüsinasyonların hastada insomniye neden olabileceği de göz önünde tutulmalıdır.

Gündüz aşırı uykululuğu (GAU), Yaşlılıkla görülme sıklığı artan etyolojisi tam olarak bilinmeyen ve kullanılan kombine ilaçların da dahil olduğu multifaktöriyel nedenlerle ortaya çıkmaktadır. PH'larında görülme sıklığının normal popülasyona göre daha yüksek oranda görüldüğü uyku bozukluğudur. Bu uyku bozukluğunun yine gündüzleri özellikle araç kullananlarda yaşamı tehdit edecek kazalara neden olduğu 'Ani dayanılmaz uyku atakları' şeklinde gözlenen değişik şekilleri gözlenebilmektedir. Bu ataklara sıklıkla kullanılan dopamin agonistlerinin başta olmak üzere dopamin muhtevalı ilaçlar da neden olmaktadır (34). GAU kişinin sosyal ve iş performansını olumsuz etkileyen önemli bozukluklardır. Bu hastaların tedavisinde kullandıkları ilaçlardan özellikle dopamin agonistlerinin bırakılması ve yerine amantadinin eklenmesi,şikayetlerinin devam etmesi halinde ilave olarak modafinil ve metilfenidat eklenmesi faydalı olabilir.

PH 'lığının motor bulgularının çıkmasından seneler önce hastalarda ciddi uyku bozukluklarına neden olan bir diğer non -motor bulgu REM uykusu davranış bozukluğudur(RDB) . REM uykusu davranış bozukluğunun pedunkülopontin ve subcoeruleal nükleuslar gibi beyin sapının alt bölgelerindeki nükleusların disfonksiyonundan kaynaklandığı sanılmaktadır. RDB da uykuda gevşemesi gereken kasların gevşemeden rahatsız edici rüyaların neden olduğu aşırı hareketli hastanın kendine ve partnerine zarar verici davranışlarla,küfürlü konuşma - çığlık atma şeklinde bozukluklarla karakterizedir. RDB'nın tedavisinde melatonin ve klonozepam faydalı olmaktadır(35,36).

PC'nin uyku bozuklukları içinde ayrıca Huzursuz Bacak Sendromu (HBS) ve Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri (UPBH) de yer almaktadır. HBS için

dopamin agonistleri,UPBH tedavisinde ise levodopa/karbidopa kullanılabilir.

3- OTONOMİK DİSFONKSİYON ve DUYUSAL BELİRTİLER

Otonomik bozukluklar Parkinson hastalarının gündelik yaşam konforunu bozan ve normal popülasyona göre PH'da daha sık görülen önemli NMB'dandır. Bu bozukluklar arasında bir çok klinik disiplini ilgilendiren semptomlar bulunur. Sık karşılaşılan otonomik bozukluklar arasında kardiyak ritm bozuklukları, ortostatik senkop,mesane ve sexüel disfonksiyon ,kabızlık,disfaji,hiperhidrozis sayılabilir.

Otonomik bozukluklarda altta yatan patofizyoloji, otonomik fonksiyonlara aracılık eden nükleusların dejenerasyonudur. Bu nükleuslar, dorsal vagus nükleusu, nucleus ambiguousve inen yollar aracılığıyla sempatik preganglionik nöronları kontrol eden diğer medüller nükleuslardır. Kolinerjik, monoaminerjik ve serotonerjknükleusların dejenerasyonu ile santral otonomik sistem içerisinde anormal modulatuar etki meydana gelir(37).

Ortostatik hipotansiyon, PH'da genellikle geç ortaya çıkan bir bulgudur ve spontan olarak yada ilaçların etkisiyle ortaya çıkabilir. Ortostatik hipotansiyonun yönetiminde, antihipertansif ilaçlar kesilmeli ve hasta yatak başının kaldırılması, pron pozisyonundan yavaşça kalkması, tuz alımının arttırılması ve varis çorapları gibi non-farmakolojik yöntemler uygulanmalıdır. Fludrokortizon yada midodrin gibi kan basıncını arttıran farmakolojik ajanlar da faydalı olabilir ancak supin hipertansiyonu indükleyebildikleri akla gelmelidir. FDA tarafından ortostatik hipotansiyon tedavisinde onaylanmış ilaçlar midodrin ve norepinefrinin sentetik

prekürsörü olan L-threo-dihidroksifenilserin (L-threo-DOPS; Droxidopa)'dir (38).

Hiperhidrozis, PH hastalarında ileri dönemde % 60 oran ile sık karşılaşılan bir bulgudur(Y-1-28). Spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte motor fluktuasyonların kontrol altına alınması ve kullanılacak antikolinergik ajanlar faydalı olabilmektedir (39). Lokalize bölgelerin aşırı terlemelerinde Botulinum toksin enjeksiyonları düşünülebilir.

Siyalore, normal salgılanan tükürüğün çeşitli nedenlerle bozulmuş ağız hareketlerinden dolayı yutulmaması sonucu ortaya çıkar ve PH hastalarının yaklaşık üçte ikisinde mevcuttur. % 10 kadarında şiddetli olup sosyal yaşamı etkiler. Hafif olduğunda sadece geceleri ve yemek zamanında ortaya çıkarken, ilerledikçe gün içinde de meydana gelir ve tükürükten boğulma ve aspirasyon pnömonisi gibi ciddi komplikasyonlara da yol açabilir. Siyalore yönetimi non-farmakolojik ve farmakolojik yaklaşımlardan oluşur. Non-farmakolojik yaklaşım olarak hastaya yutma hareketlerini tetiklemek için sakız çiğnemesi veya sert şekerler emmesi önerilir. Farmakolojik olarak antikolinergikler (dil altına günde bir kez 1-2 damla % 1'lik atropin solüsyonu ve günde 2-3 kez, toplam 1-2mg/gün glikopirolat) denenebilir ancak yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Siyaloresi olan PH hastalarında tükürük bezlerine botulinum toksin enjeksiyonu etkili bir tedavidir. Dopaminerjik tedavinin düzenlenmesi sistemik antikolinergiklerle de siyalore düzelebilir.

Konstipasyon, PH hastalarında sık görülen bir non-motor bulgudur ve hastalığın kendisine sekonder olarak ya da dopaminerjik veya antikolinergik ilaçların yan etkisi olarak oluşabilir.PH da merkezi ve kolondaki dopaminerjik nöron kaybı olsa da dopaminerjik tedaviler kliniği düzeltmemekte bu da non -dopaminerjik mekanizmaların konstipasyonda

etkili olabileceğini göstermektedir (40). Konstipasyon tedavisi, sıvı alımının artırılmasını, diyet düzenlenmesini, laksatiflerin kullanımı, egzersizin artırılması ve antikolinergik ilaçların kesilmesi ile düzelebilir.

Mesane disfonksiyonu, PH'lı hem kadınlarda hem de erkeklerde saptanır ve noktüri, idrar sıklığında artış ve yetişememe tarzında olabilir(41). PH'da aşırı detrusör aktivitesi sık görülmekte olup sıkışma tipi üriner inkontinans şeklinde kendini gösterir. Bir diğer mesane fonksiyon bozukluğu ise idrar boşaltma zorluğu şeklinde kendini gösteren mesane kontraktibilite bozukluğudur (42). Sistometri ile ürolojik değerlendirme, eşlik eden mesane ve üretral bozuklukları dışlamak için önemlidir. Oksibutilin ya da tolterodin faydalı olabilir.

İmpotans ve cinsel uyarılmada bozukluk, PH hastalarında disotonomi spektrumunun bir parçası olarak, sıklıkla erkeklerde daha sık olarak ve motor problemlerin başlamasından önce ortaya çıkabilir(43). Özellikle de hasta dopamin agonisti bir ilaç alıyorsa, sapkın cinsel davranışlar ve hiperseksüalite de meydana gelebilir. Eretil disfonksiyona yol açabilecek başka hastalıkların ve ilaçların varlığı araştırılmalıdır. Eretil disfonksiyonu olan PH hastalarında, FDA tarafından impotans tedavisinde onaylanmış olan sildenafil sitrat düşünülebilir.

Duyusal bozukluklar, her ne kadar diğer non-motor bulgular kadar yaygın olmasa da; bazı hastalar ağrıdan yada diğer duyuşal bozukluklardan yakınabilirler. Ağrı, motor fluktuasyonlarla ilişkili ve muskuloskeletal yapıda olabilir(44). Diğer ağrı tipleri, retroperitoneal fibrozis (ergo türevi dopamin agonist kullanımına bağılı) gelişimi ile ilişkili derin visseral ağrı, 'off' dönemindeki distonik postür ile ilişkili ayak ağrısı ve karıncalanma ve yanma tarzında ağrılardır (45. PH daki motor fluktuasyonla ortaya çıkan

ağrılara dopaminerjik tedavinin düzenlenmesi ile şikayetlerde düzelme gözlenebilir (46).

Ciltte yağlanma ciltteki yağ bezlerinin işlevinin artmasına bağlı olabilir. Kızarıklık, kaşıntı veya pullanmaya “seboreik dermatit” yol açabilir.

4- YORGUNLUK (FATIGUE)

PH gibi nörodejeneratif hastalıklarda sık görülen ve morbiditeyi arttıran faktörlerden birisidir. PH’da yorgunluk prevalansı %33-58’dir. Depresyon ve uyku bozuklukları ile yakın ilişkisi vardır. Yorgunluk, hastalığın şiddeti ve gündüzleri aşırı uyku hali ile ilişkili bulunmuştur (47,48). Tedavisinde metilfenidat bağımlılık yapıcı etkisi ve dopamin disregülasyon sendromu ile dürtü kontrol bozukluğu yapabileceği göz önünde tutularak denenebilir. Ayrıca amantadinin tedaviye eklenmesi de bazı hastalar için bir alternatif olabilir.

SONUÇ: Non-motor bulgular PH’da hastalıklarından bağımsız olarak düşünülen bu nedenle hasta ve çoğu kez hastayı takip eden hekimce de göz ardı edilen semptomlar dizisidir. Etyopatogenezi çok karışık olan bu durumların iyi yönetilmesi ve hastanın birey bazında değerlendirilmesi hastaların yaşam konforunu önemli düzeyde artıracaktır. Bazen dopaminerjik ilaç dozlarının artırılması sorunu çözerken bazen de tam aksine ilacın kendisi sorunun bir parçası olmakta ve kesilmesi gerekebilmektedir. Hasta ile hekim arasında uyumlu işbirliği bu sorunların çözümünde önemli köşe taşıdır. Parkinson hastalarının tedavilerinde daha çok motor semptomların düzeltilmesine yönelik genel yaklaşım belki de non-motor bulguların tanınması ve sorgulanmasının önündeki en önemli engel olarak görülmektedir. Bu konuda hastaların ve hekimlerin bilinçlendirilmesi, farkındalıklarının artırılması çok önemlidir. Çoğu kez hastanın ızdırabına

neden olan semptomlar motor bozukluklarından ziyade non-motor bulgular olmaktadır. Hastanın mevcut Parkinson hastalığıyla ilişkili olarak düşünmediği ve yaşam konforunu olumsuz etkileyen birçok semptomunun hasta tarafından ifade edilmese bile varlığının sorgulanması ve bu durumların nedeninin PH'nın non- motor bulguları nedeniyle olduğu anlatılmalı bu konuda doğru birimlere yönlendirilmelidir. Bu şekilde multidisipliner yaklaşım hem zaman kazandıracak hem de zorlukla mobilize olan hastanın daha fazla acı çekmeden sorunun çözüme kavuşmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Chaudhuri KR, Schapira AHV, Martinez-Martin P, et al. The holistic management of Parkinson's using a novel non-motor symptom scale and questionnaire. *Adv Clin Neurosci Rehab* 2004; 4: 20–24.
2. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: time for a comprehensive assessment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005; 5: 275–83.
3. Burn DJ. Beyond the iron mask; towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 60:387-392.
4. Mayeux R, Stern Y, Cote L, Williams JB. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:642–6.
5. Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005;128:1314-1322.
6. Fukunishi I, Hosokawa K, Ozaki S. Depression antedating the onset of Parkinson's disease. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1991;45:7–11.
7. Moellentine C, Rummans T, Ahlskog JE, Harmsen WS, Suman VJ, O'Connor MK, et al. Effectiveness of ECT in patients with parkinsonism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:187–93.
8. Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, Kawachi I, Ascherio A. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 646–51.
9. Starkstein SE, Mayberg SE, Preziosi TJ, et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry* 1992; 4: 134–39.
10. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 636–42.
11. Robbins T, Evritt B. Neurobehavioural mechanism of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 1996; 6: 228–36.

12. Brown RG, Pluck G. Negative symptoms: the 'pathology' of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosci* 2000; 23: 412–17.
13. Okun M, Walter BL, McDonald WM, et al. Beneficial effects of testosterone replacement for the non motor symptoms of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1750–53.
14. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 229–37.
15. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 1906–11.
16. Levy G, Schupf N, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Mejia H, et al. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;51:722–9.
17. Levy G, Tang MX, Louis ED, Cote LJ, Alfaró B, Mejia H, et al. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 2002;59:1708–13.
18. Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, Thompson R, et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19: 1–8.
19. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031–6.
20. Sacks OW, Kohl MS, Messeloff CR, Schwartz WF. Effects of levodopa in Parkinsonian patients with dementia. *Neurology* 1972;22: 516–9.
21. Hietanen M, Teravainen H. Dementia and treatment with L-dopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1988;3:263–70.
22. Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease—an update. *J Neurol* 2004;251:795–804
23. Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007;68:1356–63.
24. Bergman J, Lerner V. Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:107–10.

25. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:423–8.
26. Friedman JH. Punding on levodopa. *Biol Psychiatry* 1994;36:350–1.
27. Miyasaki JM, Al Hassan K, Lang AE, Voon V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1179–81.
28. Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:381–6.
29. Black DW. A review of compulsive buying disorder. *World Psychiatry* 2007;6:14–8.
30. Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, de Souza M, Fox S, et al. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006;66:1750–2.
31. Reuter J, Raedler T, Rose M, et al. Pathological gambling is linked to reduced activation in the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci* 2005; 8: 147–48.
32. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13: 895–9.
33. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986;9:293–308.
34. Frucht S, Rogers JD, Greene PE, Gordon MF, Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999;52:1908–10.
35. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197–210.
36. Fantini ML, Ferini-Strambi L, Montplaisir J. Idiopathic REM sleep behavior disorder: toward a better nosologic definition. *Neurology* 2005; 64: 780–86.

37. Benarroch EE. Central neurotransmitters and neuromodulators in cardiovascular regulation. In: Mathias CJ, Bannister R, eds. *Autonomic failure*, 4th edn. Oxford, UK: Oxford University Press, 1999; 37–44.
38. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *JAMA* 1997;277:1046–51.
39. Sage JI, Mark MH. Drenching sweats as an off phenomenon in Parkinson's disease: treatment and relation to plasma levodopa profile. *Ann Neurol* 1995;37:120–2.
40. Ahlskog JE. Challenging conventional wisdom: the etiologic role of dopamine oxidative stress in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 271–82.
41. Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, de Carvalho Jr RM, Ribeiro SC, de Carvalho DF. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:359–63.
42. Zesiewicz TA, Baker MJ, Wahba M, Hauser RA. Autonomic Nervous System Dysfunction in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2003;5:149- 160.
43. Yu M, Roane DM, Miner CR, Fleming M, Rogers JD. Dimensions of sexual dysfunction in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:221–6.
44. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986;1:45–9.
45. Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:2171–5.
46. Quinn NP, Koller WC, Lang AE, Marsden CD. Painful Parkinson's disease. *Lancet* 1986;1(8494):1366–9.
47. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46:1121–3.

48. Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease? *Neurology* 2004;63:1908–11.

BÖLÜM 4
PARKİNSON HASTALIĞINDA GÖRÜLEN PSİKIYATRİK
BELİRTİLER

Uzm. Dr. Mustafa AKAN¹

¹ Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Malatya, Türkiye.
E-mail: drakanm@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9252-8341

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), dünya çapında 7-10 milyon kişiyi etkilediği bilinen, Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif bir hastalıktır . Esas olarak substantia nigra pars kompakta bölgesinde dopaminerjik nöronların kaybı, hücre içerisinde alfa-sinüklein denilen inklüzyon cisimciklerinin oluşumu ile karakterize bir santral sinir sistemi bozukluğudur. Etiyolojisinde çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol aldığı düşünülmektedir (Adiguzel, Ozturk, & Altinayar, 2020; Adiguzel, Öztürk, & Altinayar, 2020; Samii, Nutt, & Ransom, 2004). İstirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite PH' daki önemli motor bulgulardır. Hastalığın ana semptomu olan motor bulgular genellikle asimetric ve ilerleyicidir, ayrıca ilk etkilenen tarafta baskındır (Fernandez, 2015). Hastalar çoğunlukla motor semptomlarla klinisyene başvurursa da, psikiyatrik belirtiler, hipozmi, kabızlık, REM uyku davranış bozukluğu gibi non-motor semptomların önemi her geçen gün artmaktadır (Han ve ark., 2018). Non-motor semptomlar PH' daki patolojinin dopaminerjik nigrostriatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarını tutmasıyla ilişkilidir (Poewe, 2008). PH' da hastaların yaklaşık %60' ında psikiyatrik şikayetler görülür (Schrag, 2004). En sık görülen bozukluklar depresyon ve anksiyetedir (Dag Aarsland ve ark., 1999). Bunlara ilave psikotik belirtiler, dürtüsel ve kompulsif davranışlar, bilişsel işlev bozukluğu hastaların çoğunda kendini göstermektedir. Parkinson hastalarındaki yaşam kalitesinin, psikiyatrik iyi oluş ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (Han ve ark., 2018). Bu yazıda PH' da görülen psikiyatrik belirtiler özetlenmiştir.

1. DEPRESYON

PH' da depresyon, yaşam kalitesinde ve hastanın işlevselliğinde bozulma, bilişsel gerileme, artmış mortalite ve bakım veren yükü ile ilişkilidir (Pachana ve ark., 2013). Prevalans oranları araştırma metodlarındaki farklılıklar nedeniyle önemli ölçüde değişse de, Parkinson hastalarının yaklaşık 1/3' inin anlamlı depresif semptomlara sahip olduğu kabul edilmektedir (Reijnders, Ehrt, Weber, Aarsland, & Leentjens, 2008). Depresyon premotor evreden, hastalığın geç dönemlerine kadar her zaman ortaya çıkabilir (Schapira, Chaudhuri, & Jenner, 2017). Bazı çalışmalar depresyon belirtilerinin hastalık başlangıcından 5 yıl önce var olduğunu göstermektedir (Shiba ve ark., 2000). Bu bulgular depresyonun PH' da erken non-motor bir belirti olabileceğini de düşündürmektedir (Lemke, 2008). Depresyon için risk faktörleri kadın cinsiyet, motor komplikasyonların veya dalgalanmaların ortaya çıkması, motor semptomların şiddeti, dopaminerjik tedavi dozu, psikotik ataklar, anksiyete belirtileri, bilişsel gerileme ve uyku bozukluğudur (D. Aarsland & Kramberger, 2015). Depresif bozuklukların bazı semptomlarının, PH' daki diğer non-motor semptomlarla örtüştüğü iyi bilinmektedir (Gallagher, Goetz, Stebbins, Lees, & Schrag, 2012). Parkinson hastalarında depresyon sıklıkla anhedoni, apati, konsantre olmada güçlük-yorgunluk-uykusuzluk gibi nörovejetatif semptomları içerir. Bu sebeple Parkinson hastalarında klinik depresyonu tanımlamak zor olabilir (Torbey, Pachana, & Dissanayaka, 2015). Depresyonu olan Parkinson hastalarında, primer majör depresyondan farklı olarak

kendini suçlama, yetersizlik duyguları, sanrılar ve intihar düşüncesi daha az görülür. Hastalardaki depresif belirtiler genellikle gözden kaçmakta ve bunlar yanlış değerlendirilmektedir (Yüksel, 2002). Depresif belirtiler majör depresyon, distimi, minör depresyon, PH' na bağlı subsendromal depresyon ve depresif bozukluk, uyum bozuklukları dahil olmak üzere çok çeşitli şiddet, kronisite ve etyolojide ortaya çıkabilir (APA, 2013).

PH' da beynin limbik bölgesi ve striatumda dopamin taşıyıcısında azalma, çeşitli alanlarda serotonerjik, dopaminerjik ve nöradrenerjik uyarılmada azalma, lokus sereleus' ta nöronal kayıp ve glioziste artış görülür. Bu sonuçlar Parkinson hastalarında depresyona neden olan nörotransmitter sistem değişikliklerine neden olur. Ayrıca kortikal kolinerjik nöron kaybı depresyon gelişimine katkıda bulunur. Bireyin PH teşhisine verdiği psikolojik tepkiler de depresyonu tetikler (Schapira ve ark., 2017).

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGI), serotonin nöradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGI), trisiklik antidepresanların (TCA), monoamin oksidaz-B (MAO-B) inhibitörlerinin Parkinson hastalarında depresyon tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Han ve ark., 2018). Antidepresan tedaviler PH' da depresyon tedavisinde kullanılmakla birlikte dopamin agonistlerinin de etkili olduğu gösterilmiştir (Barone ve ark., 2010). SSGI' ler SNGI' lere göre günlük yaşam ve motor fonksiyonlarda daha iyi iyileşme sağlar. MAO-B inhibitörleri ve dopamin agonistleri, SNGI veya TCI' lere göre motor semptomlarda daha iyi yanıt gösterme eğilimindedir.

Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT) depresyonun iyileşmesine katkıda bulunur. Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyonun PH' da depresyon tedavisi için etkinliğine dair daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Han ve ark., 2018).

2. ANKSİYETE

Genel popülasyona ve diğer kronik fiziksel hastalığı olanlara göre, Parkinson hastalarında anksiyete daha yaygındır ve hastaların yaklaşık 1/3' i teşhis edilebilir bir anksiyete bozukluğu yaşamaktadır (Leentjens ve ark., 2011; I. H. Richard, 2005). En yaygın görülenleri yaygın anksiyete bozukluğu, başta sosyal fobi olmak üzere fobiler ve panik bozukluktur (Dissanayaka ve ark., 2017). Parkinson hastalarında anksiyete, Parkinsonun kendi motor ve bilişsel belirtileriyle örtüşmesi, tanı karmaşıklığı, hasta ve bakıcının semptomları eksik bildirmesi gibi sebepler nedeniyle yeterince teşhis edilememektedir (Chen & Marsh, 2014).

Hastalığın genç yaşta başlaması, off dönemleri veya donma ataklarının başlangıcı, kadın cinsiyet anksiyete için risk faktörleridir (Schapira ve ark., 2017). PH' da anksiyete oluşumunda medikal, nörokimyasal ve psikososyal fenomenlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Epidemiyolojik araştırmalar, Parkinson hastalarının, Parkinson hastalığı tanısı almadan önce anksiyete bozukluğu geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (Weisskopf, Chen, Schwarzschild, Kawachi, & Ascherio, 2003). Bu bulgular anksiyetenin depresyona benzer şekilde, PH' da erken non-motor bir belirti olabileceğini düşündürmektedir (Chen & Marsh, 2014; Lemke,

2008). Anksiyete ile ilgili biyolojik faktörler, Parkinson hastalarında depresyonla bağlantılı nörokimyasal değişikliklerle ilişkilidir (Schapira ve ark., 2017). Subkortikal çekirdeklerin dejenerasyonu ve yükselen dopaminin yanı sıra, fronto-bazal ganglion devrelerindeki serotonin ve nöradrenalin yolları anksiyete belirtilerinden sorumludur (Remy, Doder, Lees, Turjanski, & Brooks, 2005). Psikososyal faktörler ise motor belirtiler nedeniyle işlev görememe ve utanma duygusu ile ilişkilidir (Schapira ve ark., 2017). Hastalar off döneminde yoğunlaşan, on döneminde dağılan çaresizlik, umutsuzluk ve panik hissi yaşamaktadır (Vázquez, Jimenez-Jimenez, Garcia-Ruiz, & Garcia-Urra, 1993). Donma ataklarının sıklığı, panik atakların varlığı ile yüksek oranda ilişkilidir (Lauterbach, Freeman, & Vogel, 2003). Bununla birlikte emosyonel dalgalanmalar, motor dalgalanmalara her zaman eşlik etmeyebilir (Irene H Richard ve ark., 2004).

Parkinson hastalarında anksiyete bozukluklarının tedavisinde SSGI'ler, bezodiazepinler, buspiron, BDT yer alır. Antiparkinson ilaçların düzenlenerek motor dalgalanmaların azaltılması, dolaylı olarak anksiyete tedavisine katkıda bulunabilir (Chen & Marsh, 2014).

3. PSİKOZ

Erken PH' da psikotik belirtiler, illüzyonlar ve halüsinasyonlar şeklinde görülebilir. Başlangıçta hastalar, içgörüyü sahip oldukları için yaşadıkları deneyimlerin farkındadır. Ancak daha sonra içgörü bozulur. Halüsinasyonlar genellikle insan, hayvan veya cansız nesnelere görülmesiyle karakterize görsel halüsinasyonlardır. Yine

hastalığın ileri evrelerinde, görsel olmayan halüsinasyonlar ve hezeyanlar da kliniğe eşlik eder (D. Aarsland & Kramberger, 2015). Suçluluk, grandiyözite, perseküsyon, referansiyel ve jaluzik hezeyanlar görülebilir (Creese ve ark., 2017). Parkinson hastalığı psikozunun prevalans tahminleri çalışmalardaki metodolojik farklılıklar nedeniyle çeşitlilik göstermektedir. Örneğin görsel halüsinasyon tahminleri % 22-38 arasında değişirken, işitsel halüsinasyonlar bu değerlerin yarısı (% 0-22) civarındadır (Fénelon & Alves, 2010). Psikoz için risk faktörleri, dopamin agonisti tedavisi, antikolinergik ilaç kullanımı, bilişsel gerileme, REM uyku davranış bozukluğu, kadın cinsiyet ve glukoserebrosidaz gen mutasyonlarıdır (D. Aarsland & Kramberger, 2015; Schapira ve ark., 2017). Hastalığın erken dönemlerinde psikoz ile başvuran hastalarda bilişsel gerileme hızlı, uzun dönem sonuçlar daha kötü olmaktadır (Creese ve ark., 2017). Özellikle görsel halüsinasyonlar, motor ve bilişsel işlevlerden ayrı olarak başlı başına, bağımsız yaşamdan bağımlılığa geçişle ilişkilidir (Goetz & Stebbins, 1993).

Parahipokampal girus ve amigdala Lewy cisimciği, paryetal, frontal ve hipokampal alanlarda yüksek düzeyde amiloid ve tau patolojisi, retinal dopamin konsantrasyonunda azalma, baskın gözde retina ganglion hücre tabakasında incelleme psikozun etyopatogenezinde rol oynamaktadır. Pedikülopontin çekirdekteki beyin sapı atrofi ve substantia innominatanın PH' da psikoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Creese ve ark., 2017).

PH psikozu ve ilaca bağlı psikozu klinik olarak ayırt etmek zor olabilir. Dopaminerjik tedavi alan hastaların yaklaşık 1/3' ünde ilaca bağlı psikoz gelişmektedir (Schapira ve ark., 2017). PH ilaçlarını azaltma, PH psikozu tedavisinde genellikle ilk seçenektir. Buna rağmen psikozda gerileme sağlanamazsa, atipik antipsikotikler düşünülebilir. Pimavanserin, ketiyapin ve klozapin Parkinson hastalarında psikotik semptomların tedavisinde kullanılan atipik antipsikotiklerdendir (Han ve ark., 2018). Pimavanserin 5HT_{2A} ters agonistidir ve yakın zamanda PH psikozu tedavisi için onaylanmıştır (Cummings ve ark., 2014). Fenotiyazinler ve butirifenonlar motor belirtileri kötüleştirebileceği için önerilmemektedir. Düşük ekstrapiramidal yan etki profili nedeniyle yaygın olarak kullanılan ketiyapin NICE klavuzunda psikotik belirtiler için tavsiye edilmiştir (NICE, 2017). Klozapin de PH psikozunda etkilidir fakat ilaca bağlı agranülositoz riski bazı hastalarda pratik olarak kullanımını sınırlandırmaktadır (Wolters ve ark., 1990). Kolinesteraz inhibitörleri (örn: rivastigmin) özellikle görsel halüsinasyonlarda etkili olup PH psikozunu azaltabilir (Burn ve ark., 2006). Bu tedaviler yetersiz olduğunda, PH psikozunda EKT ve subkutan apomorfin tedavilerinin etkili olduğunu destekleyen kanıtlar yer almaktadır (Usui ve ark., 2011; van Laar, Postma, & Drent, 2010).

4. DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUğU

Dürtü kontrol bozukluğu (DKB) semptomları içinde kompulsif şekilde yapılan para harcama, kumar oynama, cinsel davranış, yemek yeme yer alır (Corvol ve ark., 2018). DKB prevalansı %35.9 - %60 arasında

değişmektedir (Corvol ve ark., 2018). Risk faktörleri içinde dopaminerjik tedavi (özellikle erkeklerde), genç yaş, alkol kullanımı öyküsü, depresyon ve anksiyete öyküsü, PH başlangıcından önce DKB semptomu ve derin beyin stimülasyonu (DBS) yer alır (D. Aarsland & Kramberger, 2015). Kompulsif ve ödül arayan davranışların etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bu davranışlar aberran dopaminerjik uyarım ve mezolimbik dopaminerjik sistemle ilişkilidir. Bağımlılığın davranışsal bir çeşidi olup, madde bağımlılığı ile aynı yolakları paylaşır (Ertan & Benbir, 2011). Dopaminerjik fonksiyon, özellikle mezokortikolimbik yolaklar içinde ödül ve pekiştirme davranışlarına aracılık eder. DKB'lerin oluşumundan sorumlu beyin bölgeleri içinde planlama ve yargılamada görevli kaudal orbitofrontal korteks ve ventromedial prefrontal korteks, ödül sistemi için önemli olan ventral striatum (özellikle nükleus akümbenz), koşullu tepkiler ve emosyonel işleme ile ilgili amigdala, talamusun medial, dorsal ve ön çekirdekleri yer alır (Brewer & Potenza, 2008). Dopamin replasman dozunun azaltılması veya kesilmesi tedavi seçeneklerinden biridir (D. Aarsland & Kramberger, 2015). Valproat ve zonisamidin tedavide kullanılmasıyla ilgili sınırlı kanıt mevcuttur (Leeman, Billingsley, & Potenza, 2012). DBS, dopamin agonisti kullanımını azaltarak dolaylı yünden DKB'ye olumlu etki yapsa da, tedavinin kendisi de DKB davranışlarını artırabilir (Kim ve ark., 2018).

SONUÇ

Parkinson hastalarındaki yaşam kalitesinin, psikiyatrik iyi oluş ile bağlantılı olduğu düşünüldüğünde, hastalardaki psikiyatrik semptomlar yüksek klinik önem arz eder. PH' da psikiyatrik belirtilerin tanımlanması, değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Bu bağlamda hekimin psikiyatrik belirtileri fark edip gerekli önlemleri alması, hastalığın sağaltımına olumlu katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Aarsland, D., & Kramberger, M. G. (2015). Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 5(3), 659-667. doi: 10.3233/jpd-150604
- Aarsland, D., Larsen, J. P., Lim, N. G., Janvin, C., Karlsen, K., Tandberg, E., & Cummings, J. L. (1999). Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67(4), 492-496.
- Adigüzel, A., Oztürk, U., & Altınayar, S. (2020). Parkinson's disease profile - A 17-year patient analysis. *Dicle Tıp Dergisi*, 47(3), 508-516.
- Adigüzel, A., Öztürk, Ü., & Altınayar, S. (2020). Predicting the risk of dyskinesia development in Parkinson's disease. *Turkish Journal of Geriatrics*, 23(2), 224-229.
- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5 ed.).
- Barone, P., Poewe, W., Albrecht, S., Debieuvre, C., Massey, D., Rascol, O., & Weintraub, D. (2010). Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 9(6), 573-580. doi: 10.1016/s1474-4422(10)70106-x
- Brewer, J. A., & Potenza, M. N. (2008). The neurobiology and genetics of impulse control disorders: Relationships to drug addictions. *Biochem Pharmacol*, 75(1), 63-75. doi: 10.1016/j.bcp.2007.06.043
- Burn, D., Emre, M., McKeith, I., De Deyn, P. P., Aarsland, D., Hsu, C., & Lane, R. (2006). Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21(11), 1899-1907.
- Chen, J. J., & Marsh, L. (2014). Anxiety in Parkinson's disease: Identification and management. *Ther Adv Neurol Disord*, 7(1), 52-59. doi: 10.1177/1756285613495723

- Corvol, J. C., Artaud, F., Cormier-Dequaire, F., Rascol, O., Durif, F., Derkinderen, P., & Elbaz, A. (2018). Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*, *91*(3), e189-e201. doi: 10.1212/wnl.00000000000005816
- Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., Weintraub, D., Ballard, C., & Aarsland, D. (2017). The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, *13*(2), 81-95.
- Cummings, J., Isaacson, S., Mills, R., Williams, H., Chi-Burris, K., Corbett, A., & Ballard, C. (2014). Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: A randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, *383*(9916), 533-540.
- Dissanayaka, N. N., Pye, D., Mitchell, L. K., Byrne, G. J., O'Sullivan, J. D., Marsh, R., & Pachana, N. A. (2017). Cognitive behavior therapy for anxiety in Parkinson's disease: Outcomes for patients and caregivers. *Clinical Gerontologist*, *40*(3), 159-171.
- Ertan, S., & Benbir, G. (2011). Parkinson hastalığında Dopamin Disregülasyon Sendromu ve diğer psikiyatrik sorunlar: Tanı ve tedavisi. *Türk Norol Derg*, *17*, 65-75.
- Fénelon, G., & Alves, G. (2010). Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, *289*(1-2), 12-17. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.014
- Fernandez, H. H. (2015). 2015 Update on Parkinson disease. *Cleveland Clinic journal of medicine*, *82*(9), 563-568.
- Gallagher, D. A., Goetz, C. G., Stebbins, G., Lees, A. J., & Schrag, A. (2012). Validation of the MDS-UPDRS Part I for nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*, *27*(1), 79-83. doi: <https://doi.org/10.1002/mds.23939>
- Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (1993). Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology*, *43*(11), 2222-2222.
- Han, J. W., Ahn, Y. D., Kim, W.-S., Shin, C. M., Jeong, S. J., Song, Y. S., & Kim, J.M. (2018). Psychiatric manifestation in patients with Parkinson's disease. *Journal of Korean Medical Science*, *33*(47).

- Kim, A., Kim, Y. E., Kim, H. J., Yun, J. Y., Yang, H. J., Lee, W. W., & Jeon, B. (2018). A 7-year observation of the effect of subthalamic deep brain stimulation on impulse control disorder in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 56, 3-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.07.010
- Lauterbach, E. C., Freeman, A., & Vogel, R. L. (2003). Correlates of generalized anxiety and panic attacks in dystonia and Parkinson disease. *Cognitive and behavioral neurology*, 16(4), 225-233.
- Leeman, R. F., Billingsley, B. E., & Potenza, M. N. (2012). Impulse control disorders in Parkinson's disease: Background and update on prevention and management. *Neurodegener Dis Manag*, 2(4), 389-400. doi: 10.2217/nmt.12.35
- Leentjens, A. F., Dujardin, K., Marsh, L., Martinez-Martin, P., Richard, I. H., & Starkstein, S. E. (2011). Symptomatology and markers of anxiety disorders in Parkinson's disease: A cross-sectional study. *Mov Disord*, 26(3), 484-492. doi: 10.1002/mds.23528
- Lemke, M. (2008). Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 15, 21-25.
- NICE. (2017). National Institute for Health and Care Excellence. Parkinson's disease in adults. Retrieved 10 November 2021, from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/chapter/Recommendations#pharmacological-management-of-non-motor-symptoms>
- Pachana, N. A., Egan, S. J., Laidlaw, K., Dissanayaka, N., Byrne, G. J., Brockman, S., & Starkstein, S. (2013). Clinical issues in the treatment of anxiety and depression in older adults with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 28(14), 1930-1934. doi: 10.1002/mds.25689
- Poewe, W. (2008). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 15 Suppl 1, 14-20. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02056.x
- Reijnders, J. S., Ehrt, U., Weber, W. E., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 23(2), 183-189; quiz 313. doi: 10.1002/mds.21803

- Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N., & Brooks, D. (2005). Depression in Parkinson's disease: Loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, *128*(6), 1314-1322.
- Richard, I. H. (2005). Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol*, *96*, 42-55.
- Richard, I. H., Frank, S., McDermott, M. P., Wang, H., Justus, A. W., LaDonna, K. A., & Kurlan, R. (2004). The ups and downs of Parkinson disease: A prospective study of mood and anxiety fluctuations. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *17*(4), 201-207.
- Samii, A., Nutt, J. G., & Ransom, B. R. (2004). Parkinson's disease. *Lancet*, *363*(9423), 1783-1793. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16305-8
- Schapira, A. H., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *18*(7), 435-450.
- Schrag, A. (2004). Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *J Neurol*, *251*(7), 795-804.
- Shiba, M., Bower, J. H., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K., Peterson, B. J., Ahlskog, J. E., & Rocca, W. A. (2000). Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: A case-control study. *Mov Disord*, *15*(4), 669-677.
- Torbey, E., Pachana, N. A., & Dissanayaka, N. N. (2015). Depression rating scales in Parkinson's disease: A critical review updating recent literature. *J Affect Disord*, *184*, 216-224. doi: 10.1016/j.jad.2015.05.059
- Usui, C., Hatta, K., Doi, N., Kubo, S., Kamigaichi, R., Nakanishi, A., & Arai, H. (2011). Improvements in both psychosis and motor signs in Parkinson's disease, and changes in regional cerebral blood flow after electroconvulsive therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *35*(7), 1704-1708. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.05.003
- van Laar, T., Postma, A. G., & Drent, M. (2010). Continuous subcutaneous infusion of apomorphine can be used safely in patients with Parkinson's disease and pre-existing visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord*, *16*(1), 71-72. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.05.006

- Vázquez, A., Jimenez-Jimenez, F., Garcia-Ruiz, P., & Garcia-Urra, D. (1993). "Panic attacks" in Parkinson's disease: A long-term complication of levodopatherapy. *Acta neurologica scandinavica*, 87(1), 14-18.
- Weisskopf, M. G., Chen, H., Schwarzschild, M. A., Kawachi, I., & Ascherio, A. (2003). Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 18(6), 646-651.
- Wolters, E. C., Hurwitz, T., Mak, E., Teal, P., Peppard, F., Remick, R., & Calne, D. (1990). Clozapine in the treatment of parkinsonian patients with dopaminomimetic psychosis. *Neurology*, 40(5), 832-832.
- Yüksel, N. (2002). Demans, multipl skleroz, parkinson hastalığı ve edinsel bağışıklık yetmezliği sendromunda izlenen nöropsikiyatrik belirtiler. *Klinik Psikiyatri*, 5, 151-159.

BÖLÜM 5
İDYOPATİK PARKİNSON HASTALIĞI
Dr. Öğr. Üyesi Sibel ÇIPLAK¹

¹ Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Malatya, Türkiye
E-mail: dr.sibel_ciplak@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-2304-8125

GİRİŞ

İdyopatik parkinson hastalığı (PH), motor ve non-motor klinik semptomlarla karakterize yaygın görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Nörodejeneratif hastalık grubu içinde Alzheimer Hastalığının ardından ikinci sırada yer almaktadır (Hayes, 2019). Dünya çapında PH tanılı 7-10 milyon hastanın bulunduğu düşünülmektedir (Beitz, 2014).

Parkinson hastalığı, 1817’de ilk defa James Parkinson tarafından tanımlanmıştır (Hayes, 2019). Başlangıçta bazal ganglionlardan kaynaklanan ekstrapiramidal hastalıklar başlığı altında toplanırken daha sonra 1968’de ilk defa S.Fahn tarafından önerilen şekilde günümüzde de geçerli “Hareket bozukluğu” olarak yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır (Fahn, 2011). Hareket bozuklukları’nın (HB) ilk sınıflandırılması 1981’de Lakke başkanlığında bir komite tarafından gerçekleştirilmiştir. Buna göre hipokinezi ve hiperkinezi olanlar grup 1, postür ve tonus bozuklukları da grup 2 şeklinde ayrılır (Lakke, 1981). Daha sonra Fahn, Marsden, Jankovic tarafından yaygın kabul gören, hipokinetik ve hiperkinetik hareket bozuklukları olarak iki şekilde gruplandırılmıştır (Fahn, 2007). İdyopatik parkinson hastalığı, en sık görülen hipokinetik hareket bozukluklarıdır.

1. EPİDEMİYOLOJİ

Parkinson hastalığı insidansı 5/100.000-35/100.000 arasında değişmektedir. İnsidans yaşla beraber artmaktadır (Simon, Tanner, & Brundin, 2020). PH’nın, genç hastalarda daha nadir görülmekle

beraber 60 yaş üzerinde %1 (Gazewood ve ark., 2013), 80 yaş ve üstünde ise %3-5 oranında olduğu tahmin edilmektedir (Dexter & Jenner, 2013). Hastalığın erkeklerde kadınlardan 1,5-2 kat daha sık görüldüğü bilinmektedir. Ayrıca erkeklerde başlangıç yaşının 2 yıl daha erken olduğu düşünülmektedir (Haaxma ve ark., 2007). Mortalite, PH'nın ilk 10 yılında değişmezken, 10 yıldan sonra giderek artar. Son yıllarda yaşlı nüfusun artması nedeniyle, önümüzdeki 20 yılda PH prevalansının 2 katına çıkabileceği öngörülmektedir. Buna göre PH'nın ülkeye sosyal ve ekonomik yük artışını göz önünde bulundurarak erken tanı ve tedavisini yapmak çok önemlidir (Simon ve ark., 2020).

2. ETYOLOJİ

Kırsal alanda ve endüstriyel bölgede yaşamak, pestisitlere maruziyet risk faktörleri arasında sayılabilir (Semchuk ve ark., 1992). Yaşlanma, stres veya ilaçların kötüye kullanımına bağlı oluşan kronik inflamatuvar süreç, beyinde nöronal dejenerasyonu artırır ve hücrel yaşlanmaya bağlı patofizyolojik değişikliklerin gelişimini kolaylaştırır (Beitz, 2014). İdyopatik PH'da önemli risk faktörleri Tablo.1.'de belirtilmiştir. Ayrıca kuyu suyu içmek, süt tüketimi, obezite, hidrokarbon çözücülere maruz kalmak, manganez toksisitesi, kurşun maruziyeti, demir fazlalığı ve anemi öyküsü diğer risk faktörleri arasında sayılabilir (Beitz, 2014). Sigara, kafein, sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite ise PH riskini azaltır (Simon ve ark., 2020).

Tablo.1.İdyopatik Parkinson Hastalığında önemli risk faktörleri

- İleri yaş
- Aile öyküsü (genetik)
- Erkek cinsiyet
- Kırsal alanda yaşam
- Pestisit maruziyeti
- Kafa travması
- Diğer nedenler

3. PATOFİZYOLOJİ

Parkinson hastalığının etyopatogenezinde tarihsel olarak ilk önemli veri 1919 yılında Tretiakoff tarafından orta beyinde substantia nigra compacta (SNc) ve pontin locus coeruleus tabakasında nöron kaybının tesbit edilmesidir. Daha sonra yapılan araştırmalarda 1950'lerde bazal ganglionlarda dopamin kaybı olduğu kaydedilmiştir (Hornykiewicz, 2006). SNc'daki hücrelerin yaklaşık %60-70'i tükendiğinde Parkinson semptomları görülmeye başlanır (Beitz, 2014). Dopaminerjik nöronlarda dejenerasyon sonucu buradaki rezidüel yapılardan oluşan Lewy cisimcikleri patolojik bir belirteç olarak kabul edilir (Macphee & Stewart, 2006). Burada oluşan anormal protein agregatlarını parçalamak için kullanılan ubiquitin-proteazom sistemi de bozulur (Beitz, 2014). Etkilenen alanlarda intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyon cisimcikleri olarak bilinen Lewy cisimcikleri yer alır. Merkezi sinir sisteminde protein kodlarında genetik mutasyon sonucu ortaya çıkan alfa-sinüklein agregatları, Lewy cisimcikleri patogenezinde önemlidir. Patogenezinde mitokondriyal disfonksiyon, inflamasyon, oksidatif stres ve taşıyıcı protein anormallikleri gibi hücresel düzeyde meydana gelen anormallikler sonucu oluşan

apoptoz, gliozis ile nöronal kayıp meydana gelir. Ayrıca Vagus sinirinin Meynert ve Dorsal motor nükleusunun bazal çekirdeğinde nöronal kayıp olduğu da bilinmektedir. (Schapira & Jenner, 2011). Bu yapılarıdaki bozukluklar kliniğin ortaya çıkmasından 20 yıl önce tesbit edilebilir (Gazewood ve ark., 2013). Bu değişiklikler yaşlanma ile arttığından yaşlılık Parkinson ile ilgili önemli bir predispozan faktördür (Schapira & Jenner, 2011).

4. KLİNİK

Klinik bulgular ortaya çıkmadan yıllar önce hiposmi, konstipasyon, yorgunluk, depresyon, REM (Rapid eye movement) uykusu davranış bozukluğu gibi nonspesifik preklinal semptomlar görülebilmektedir (Gazewood ve ark., 2013). PH, klinik olarak motor ve non-motor bulgular olarak 2'ye ayrılır. Modifiye Hoehn-Yahr evrelemesi (Bhidayasiri & Tarsy, 2012), motor bulguların progresyonuna göre sınıflandırılmıştır. Evre 0, hastalık bulgusunun olmadığını, Evre 4 ise hastanın yatağa bağımlı olduğunu gösterir (Tablo.2.) (Hoehn & Yahr, 1998). PH, 1990 yılında Parkinson çalışma grubu tarafından fenotiplerine göre tremor dominant ve non-tremor dominant (akinetik-rijit) olarak 2 gruba ayrılmıştır (Adıgüzel ve ark. 2020). Motor bulgular olarak istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi, postural instabilite sıralanabilir. İstirahat tremoru, 4-6 hz frekansa sahip en sık görülen motor semptomdur. Baş parmağı ve işaret parmağının daha sık tutulduğu para sayar tremoru şeklinde adlandırılır. Genellikle tek taraflı başlayıp sonra diğer ekstremitelere yayılır. Hareket halinde iken görülmez (Beitz, 2014). PH'nda istirahat tremoru, hastaların yaklaşık

% 66'sında görülür (Adiguzel ve ark., 2020). Nadiren baş, çene ve dilde de tremor görülebilir. Rijidite (dişli çark belirtisi), eklem aralığı muayenesinde hareket kısıtlılığı olarak ifade edilir. Agonist ve antagonist kasların her ikisinde tonus artmıştır. Muayenede, ön kol yavaşça ekstansiyona getirilirken kastaki direncin, güçlkle ve yavaş yavaş çözüldüğü hissedilir (Beitz, 2014). Bradikinezi, hareketlerde yavaşlama olmasıdır. Yüz hareketleri azalır (bradimimi), konuşma monoton hale gelir, el hareketleri azalır (mikrografi) (Hayes, 2019). Postural instabilite, ayakta dururken veya otururken olması gereken normal vücut postürünün sağlanamamasıdır. Postural instabilite sonucu ayağa kalkarken ve yürürken dengesizlik, hafif itme sonucu düşmeler görülebilir. PH'nda yürüyüş bozukluğu ile beraber kolların salınma eşit katılmaması ve ani donma atakları olabilir (Emre, 2013). Diskinezi, genellikle PH'nın ileri döneminde meydana gelen ve sıklıkla levodopa kullanımı sonucu görülen geçici hareket bozukluğu olarak tanımlanabilir. Diskinezi, PH fenotipleri arasında akinetik-rigid formda daha sıktır (Adigüzel ve ark., 2020). Non-motor semptomlara örnek olarak gastrointestinal semptomlar (bulantı, şişkinlik, abdominal rahatsızlık, konstipasyon), üriner semptomlar (urgency), kardiyovasküler işlev bozuklukları, cinsel fonksiyon bozukluğu gibi otonomik fonksiyon bozukluklarına (ortostaz, hiperhidroz) ve duyuusal bozukluklara sık rastlanılır. Yine otonom disfonksiyon sonucu spontan yutma azalır, mekanik yutmanın etkilenmesi sonucunda siyalore görülebilir (Bagheri ve ark., 1999). PH'nda görülen diğer non-motor semptomlar; depresyon, uyku, anksiyete bozukluğu, apati, huzursuz bacak sendromu ve demans gibi nörodavranışsal ve bilişsel

bozukluklardır (Beitz, 2014). Yapılan bir çalışmada PH'nın %100'nde en az bir non-motor semptom bulunmuştur. Ayrıca bu hastalardan 9 yıl üzerinde takipli olanlarda non-motor semptom riski daha yüksek tesbit edilmiştir (Chaudhuri ve ark., 2021). PH demansının prevalansı, literatürde % 30-40 olarak bildirilmiştir (Hayes, 2019). Tanı esnasında motor fonksiyonlarda belirgin defisit, ileri yaş, bradikinezi, rijidite kötü prognozu gösterirken tremor olması hastalığın yavaş progrese olabileceğini düşündürmektedir. Hastalarda demans riski, ileri yaşta ve 10 yıldan fazla PH ile takipli hastalarda daha fazladır (Gazewood ve ark., 2013). PH demansının prevalansı, literatürde %30-40 olarak bildirilmiştir (Hayes, 2019)

Tablo.2. Modifiye Hoehn Yahr Evrelemesi

Evre.1.0: Sadece tek taraflı tutulum

Evre.1.5: Tek taraflı ve aksiyal tutulum

Evre.2.0: Dengede bozulma olmaksızın iki taraflı tutulum

Evre.2.5: Çekme testinde iyileşme ile birlikte hafif iki taraflı hastalık

Evre.3.0: Hafif-orta derecede iki taraflı hastalık; bazen postural instabilite; fiziksel olarak bağımsız

Evre.4.0: Ağır özürülülük; hala yürüyebilir veya yardımsız ayakta durabilir

Evre.5.0: Tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı

5. TANI:

Parkinson hastalığında orta-ileri evrede “Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri”ne (Edwards, ve ark., 2016) (Tablo.3.) göre rahatlıkla tanı konulabilirken erken dönemde tanı koymak zordur. Bu nedenle PH klinik öntanısı olan hastaların bu konuda deneyimli hekimlere yönlendirilmesi daha uygun olur. PH'nda tanı klinik bulgulara göre konulur. Bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru, postural instabilite gibi kardinal bulguların varlığı,

yıllar içinde progresyon göstermesi ve levodopa tedavisine yanıt vermesi önemlidir (Gazewood ve ark., 2013). Ayırıcı tanıda esansiyel tremor, ilaca bağlı parkinsonizm, vasküler parkinsonizm, progresif supranükleer palsy, multisistem atrofi, kortikobazal dejenerasyon, Lewy body demans v.s. bulunur (Gazewood ve ark., 2013). PH'nda görüntüleme tetkiklerinin tanıya katkısı sınırlıdır. Sadece atipik parkinsonizm veya sekonder parkinsonizmden ayırıcı tanıda genellikle Kranial Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Kranial Magnetik Rezonans (MR) kullanılmaktadır. CURS (Columbia University Rating Scale), NUDS (Northwestern University Disability Scale) ve UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) ölçekleri halen günümüzde PH'nı değerlendirirken kullanılan geçerli ve güvenilir ölçeklerdir (Ramaker ve ark., 2002). Son yıllarda yapılan toplantıda Hareket Bozuklukları Cemiyeti tarafından (Movement Disorders Society - MDS) yeni bir sınıflandırma yapılmış olsa da pratikte halen “Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri” kullanılmaktadır.

Tablo.3. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri

➤ **Dahil olma kriterleri**

Bradikinezi (tekrarlayan aktivite ile hareket hız ve amplitüdünün giderek azaldığı istemli harekete başlamada yavaşlık)

Ve en az aşağıdakilerden birinin eşlik etmesi

- Kasta rijidite
- 4-6 hz istirahat tremoru
- Postural instabilite (primer görsel, vestibüler, serebellar veya derin duyu işlev bozukluğundan kaynaklanmayan)

➤ **Dışlayıcı kriterler**

- Tekrarlayan inme öyküsü ve parkinsoniyen özelliklerin kademeli ilerlemesi
- Tekrarlayan kafa travması öyküsü
- Kesin ensefalit öyküsü
- Okulojirik krizler
- Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanım öyküsü
- Birden fazla akrobada etkilenme
- Süreğen remisyon
- Üç yıl sonrasında klinik belirtilerin tek taraflı olarak devam etmesi
- Supranükleer bakış felci
- Serebellar belirtiler
- Erken ağır otonom tutulum
- Erken ağır demans (hafıza, lisan ve praksi bozuklukları ile birlikte)
- Babinski belirtisi
- Bilgisayarlı Tomografi’de serebral tümör veya kommunikan hidrosefali varlığı
- Yüksek doz L-Dopaya yanıt alınamaması (malabsorpsiyon dışlanmalı)
- MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridin)’ye maruz kalma

Parkinson hastalığı’na yüksek sensitivite ve spesifitesi bulunan biyomarkere ihtiyacı duyulmasına rağmen günümüzde halen bu alanda spesifik biyomarker bulunamamıştır. Bu alanda ileri çalışmalara ihtiyacı duyulmaktadır (Beitz, 2014).

6. TEDAVİ

Parkinson Hastalığında semptomlar hastanın yaşam kalitesini etkilemeye başladığında tedaviye başlanması gerekmektedir. Tedaviye erken başlanmasının progresyona etkisi net olarak bilinmediğinden

semptomlara göre tedavi kararı verilebilir. Parkinson hastalığının erken dönem tedavisinde mono-amino-oksidad aldehit dehidrogenaz B (MAO-B) inhibitörleri, nonergot dopamin agonistleri, levodopa kullanılırken ileri evrede motor komplikasyonları tedavi etmek için bu tedaviye katekol-o-metil transferaz da eklenir. Ayrıca amantadin, ileri evre PH'da diskinezilerin tedavisinde kullanılan önemli bir ajandır (Gazewood ve ark., 2013). Levodopa, PH'da kullanılan en önemli ajandır. Aynı zamanda kan-beyin bariyerini geçebilen dopamin prekürsörüdür. Levodopa'nın periferik yan etkilerini azaltmak için karbidopa ile kombine edilerek kullanılması önerilir. Bulantı-kusma, halüsinasyon, somnalans, distoni ve diskineziler başlıca yan etkileridir (Hayes, 2019). Dopamin agonistleri (pramipeksol, ropirinol) merkezi sinir sisteminde dopaminerjik reseptörleri uyararak etki gösterir. Yarı ömrü uzun ve diskinezi riski daha az olduğu için sık kullanılır. Ancak alt ekstremitede ödem, somnalans, hipotansiyon, dürtü kontrol bozukluğu görülme ihtimalinden dolayı dikkatli olunmalıdır. Katekol-o-metil transferaz enzim inhibitörleri (entakapon) ve MAO-B inhibitörleri (rasajilin), levodopa/karbidopa'nın periferde parçalanmasını önleyerek etki süresini uzatırlar. Antikolinergik ilaçlar (triheksifenidil, benztropin) ise rijidite, tremor ve distoniyi azaltmada etkilidir. Antipsikotikler (ketiyapin fumarat, klozapin v.s.) PH'da görülen halüsinasyon ve paranoid sanrıların tedavisinde kullanılabilir (Hayes, 2019).

Farmakolojik tedavinin yanı sıra son yıllarda daha yaygın olarak derin beyin stimülasyonu gibi cerrahi tedaviler de kullanılmaktadır. Derin beyin stimülasyonu, optimal farmakolojik tedaviye rağmen

fonksiyonel bozukluğu devam eden PH'da önerilse de deneyimli merkezlerde yapılmalıdır. PH 'nı modifiye edici deneysel tedaviler halen gelişmekte olup sonuçları sınırlıdır (Beitz, 2014).

Ayrıca yürüyüşü ve konuşmayı iyileştirmek amacıyla fizik tedavi ve konuşma terapisi önerilen destekleyici tedaviler arasında sayılabilir (Gazewood ve ark., 2013).

Parkinson hastalığı, ileri yaşlarda daha sık görülmekle birlikte günümüzde artan yaş ortalaması bakım ve tedavi maliyetini her geçen gün arttırmaktadır (Chinta ve ark., 2013). Hastalara verilen mesleki terapi ile sosyal yaşam ve iş yaşamında üstlendikleri rol desteklenerek günlük yaşamlarını sürdürmelerine katkı sağlanmalıdır (Gazewood ve ark., 2013).

KAYNAKÇA

- Adiguzel, A., Ozturk, U., & Altınayar, S. (2020). Parkinson's Disease Profile—A 17-Year Patient Analysis. *Dicle Tıp Dergisi*, 47(3), 508-516.
- Adıgüzel, A., Öztürk, Ü., & Altınayar, S. (2020). Predicting The Risk Of Dyskinesia Development In Parkinson's Disease. *Turkish Journal of Geriatrics*, 23(2), 224-229.
- Bagheri, H., Damase-Michel, C., Lapeyre-Mestre, M., Cismondo, S., O'Connell, D., Senard, J.-M., . . . Montastruc, J.-L. (1999). A study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*, 22(4), 213-215.
- Beitz, J. M. (2014). Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)*, 6(6), 65-74.
- Bhidayasiri, R., & Tarsy, D. (2012). Parkinson's disease: Hoehn and Yahr scale. In *Movement Disorders: A Video Atlas* (pp. 4-5): Springer.
- Chaudhuri, J. R., Mridula, K. R., & Bandaru, S. (2021). Prevalence of Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease: A Study from South India. *Turkish Journal of Neurology/Turk Noroloji Dergisi*, 27(1).
- Chinta, S. J., Lieu, C. A., DeMaria, M., Laberge, R. M., Campisi, J., & Andersen, J. K. (2013). Environmental stress, ageing and glial cell senescence: a novel mechanistic link to Parkinson's disease? *Journal of internal medicine*, 273(5), 429-436.
- Dexter, D. T., & Jenner, P. (2013). Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radical Biology and Medicine*, 62, 132-144.
- Edwards, M. J., Stamelou, M., Quinn, N., & Bhatia, K. P. (2016). *Parkinson's disease and other movement disorders*: Oxford University Press.
- Emre, M. (2013). *Nöroloji temel kitabı*: Güneş Tıp Kitabevi.
- Fahn, S. (2007). Hypokinesia and hyperkinesia. In *Textbook of clinical neurology* (pp. 289-306): Elsevier.
- Fahn, S. (2011). Classification of movement disorders. *Movement disorders*, 26(6), 947-957.

- Gazewood, J. D., Richards, D. R., & Clebak, K. T. (2013). Parkinson disease: an update. *American family physician*, 87(4), 267-273.
- Haaxma, C. A., Bloem, B. R., Borm, G. F., Oyen, W. J., Leenders, K. L., Eshuis, S., . . . Horstink, M. W. (2007). Gender differences in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(8), 819-824.
- Hayes, M. T. (2019). Parkinson's disease and parkinsonism. *The American journal of medicine*, 132(7), 802-807.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1998). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 50(2), 318-318.
- Hornykiewicz, O. (2006). The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *Parkinson's Disease and Related Disorders*, 9-15.
- Lakke, J. W. (1981). Classification of extrapyramidal disorders. *J. Neurol. Sci.*, 51, 311-327.
- Macphee, G. J., & Stewart, D. A. (2006). Parkinson's disease. *Reviews in Clinical Gerontology*, 16(1), 1-21.
- Ramaker, C., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., & Van Hilten, B. J. (2002). Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 17(5), 867-876.
- Schapira, A. H., & Jenner, P. (2011). Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(6), 1049-1055.
- Semchuk, K. M., Love, E. J., & Lee, R. G. (1992). Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology*, 42(7), 1328-1328.
- Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020). Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clinics in geriatric medicine*, 36(1), 1-12.

BÖLÜM 6

GÜNCEL BİLGİLER IŞIĞINDA STATUS EPİLEPTİKUSTA TANI VE TEDAVİ

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ADIGÜZEL¹

¹ İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye.
E-mail: dr.aadiguzel@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5197-7063

GİRİŞ

Epilepsi terimi, Yunanca bir kelime olan epilambanein'den türetilmiştir, yani 'sürprize kapılmak' veya 'ele geçirilmek' anlamına gelir. Epilepsi, dünya nüfusunun %1-2'sini etkileyen, tekrarlayan, provoke edilmemiş nöbetler, duyu bozuklukları, anormal davranışlar ve bilinç kaybı veya bunların hepsi ile karakterize ciddi bir nörolojik durumdur (Ramesh Yasam ve ark., 2017). Fizyopatolojik olarak nöbet aktivitesi, beyindeki nöronların işlev veya davranış değişikliği ile sonuçlanan paroksizmal elektrik boşalmasıdır (Wylie ve ark., 2017).

1. TANIMLAMALAR

Nöroloji pratiğinin sık görülen acil tablolarından biri status epileptikustur (SE). Her nöbet tipi SE olarak karşımıza çıkabilir. Tipik nöbetlerin süresi 5 dakikadan azdır ve kendi kendine sonlanma eğilimindedir (Brophy ve ark., 2012). Önceki tanıma göre SE; bir nöbetin 30 dakikadan fazla sürmesi veya bu süre içinde hastanın eski bilinç durumuna dönmeden çok sayıda nöbetin tekrarlamasıdır. Ancak bu tanımlama son zamanlarda giderek kısalmıştır. Günümüzde 5 dakika ve üzeri devam eden nöbetler SE olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, günümüzde SE için iki zaman noktası tanımlanmıştır. Bu yeni tanıma göre t1 tedaviye kadar geçen süreyi, t2 ise uzun dönem sonuçlarının görüldüğü süreyi işaret etmektedir. Nöbetin durmamasına bağlı veya nöbeti başlatan mekanizmalar t1'de olmaktadır. Nöbetin süresine ve tipine bağlı gelişen nöronal hasar, nöronal ağların değişmesi gibi patofizyolojik mekanizmalar ise t2 de meydana

gelmektedir. Bu zaman noktaları nöbet tipine göre farklılık göstermektedir (Glauser ve ark., 2016). Status epileptikusun, konvülsif SE, epilepsia parsiyalis continua ve non-konvülsif status epileptikus (NKSE) dahil olmak üzere birkaç alt tipi vardır (Nelson & Varelas, 2018). Konvülsif status epileptikusta, tekrarlayan tonik-klonik hareketler meydana gelir ve bunu genelde postiktal bir tablo izler. Epilepsi parsiyalis continua da, afazi ve motor disfonksiyon gibi fokal nörolojik defisitler ortaya çıkar, ancak mental durumda değişiklik yoktur. Non-konvülsif status epileptikusta sürekli veya dalgalı mental durum değişiklikleri meydana gelir (Glauser ve ark., 2016). Ayrıca NKSE’de elektroensefalografide (EEG) sürekli epileptiform değişiklikler izlenirken, majör motor belirtilerin olmaması tipiktir (Ramesh Yasam ve ark., 2017). Tablo 1 de NKSE kriterleri belirtilmiştir. Bu kriterlerde adı geçen epileptik ensefalopati, epileptik aktivitenin, altta yatan patolojiden beklenenden daha fazla davranışsal ve bilişsel sorunlara katkıda bulunduğunu gösterir.

Tablo 1. Non-konvülsif Status Epileptikus Kriterleri (Beniczky ve ark., 2013)

Epileptik ensefalopatisi olmayan hastalar

- >2,5 Hz epileptik deşarjlar veya
- >2,5 Hz epileptik deşarjlar veya ritmik delta/teta aktivitesi ve aşağıdakilerden biri:
 - Yukarıdaki EEG paternleri sırasında ince klinik iktal fenomenler
 - Mekân-zamansal evrim
 - IV antiepileptik ilaçlar sonrası EEG ve klinik düzelme

Epileptik ensefalopatili hastalar

- Klinik durumdaki değişikliklerle birlikte başlangıca kıyasla yukarıdaki EEG bulgularının sıklığında veya belirginliğinde artış
 - IV antiepileptik ilaçlarla EEG ve klinik iyileşme
-

Refrakter SE, birinci ve ikinci sıra antiepileptik ilaçlar tarafından kontrol edilmeyen sürekli nöbet aktivitesidir; tüm SE vakalarının %9 ila %43'ünde görülür (Nelson & Varelas, 2018). Süper refrakter SE, üçüncü basamak ajanlar tarafından kontrol edilmeyen SE olarak tanımlanır (Reznik ve ark., 2016). Başka bir tanımlamaya göre de, anestezi uygulandıktan sonra SE'nin 24 saat veya daha uzun süre devam etmesi süper refrakter SE'dir (Kantanen ve ark., 2015). Fokal motor, miyoklonik, KSE veya NKSE gibi kliniklerden herhangi biri refrakter hale gelebilir (Wylie ve ark., 2017). New-onset refrakter status epileptikus (NORSE) terimi, kolayca tanımlanabilen bir nedeni olmayan uzamış refrakter status epileptikus olan hastaları tanımlamak için yakın zamanda ortaya çıkmıştır (Nelson & Varelas, 2018).

2. EPİDEMİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü istatistiklerine göre, dünya çapında yaklaşık 50 milyon kişi epilepsi hastasıdır ve epilepsinin yaklaşık %80'i gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir (Ramesh Yasam ve ark., 2017). Status epileptikusun tüm yaş gruplarında ki yıllık insidansı 12.6/100.000 olup, bu oran gün geçtikçe artmaktadır (Nelson & Varelas, 2018). İnsidans bimodal dağılım göstermektedir, yani 50 yaşından büyüklerde (28.4/100.000) ve 10 yaşından küçüklerde pik yapmaktadır (Vezzani & Granata, 2005). Önceki çalışmalara göre SE insidansı erkeklerde daha yüksekti. Ancak son verilerde her iki cinsiyet için oranların benzer olduğunu görülmektedir (kadınlarda 11.1/100.000, erkeklerde 11,3/100.000) (Solcà ve ark., 2018). Yoğun

bakım ünitesinde yatan hastaların %19 kadarında nöbet veya SE görülebilir. Status epileptikus olanların, %12-43'ü refrakter SE'ye ve %10-15'i ise süper refrakter SE'ye progrese olur (Kantanen ve ark., 2015). Genel vaka-mortalite oranı yaklaşık %15'dir ve bu oran yaşlılarda %24.9'a kadar çıkmaktadır. Refrakter SE'li hastalarda ise daha yüksek vaka-mortalite oranı (%33.3) görülmektedir (Lv ve ark., 2017). Status epileptikusun erken dönem mortalitesi (30 gün içinde) tüm yaş gruplarında %7.6-22 arasındadır (Jobst ve ark., 2019).

3. ETYOLOJİ

Status epileptikusun yapısal, enfeksiyöz, toksik-metabolik veya otoimmün bir nedeni olabilir. Genel olarak, akut nedenler kronik nedenlerden daha yaygın görünmektedir (Lv ve ark., 2017). Tablo 2 de sık görülen nedenler özetlenmiştir. Status epileptikus ile sonuçlanabilecek kronik süreçler arasında en sık, epilepsi ve nöbet öyküsü, anti-epileptik ilaçlara (AEİ) uyumsuzluk veya direnç, etanolün kesilmesi, santal sinir sistemi (SSS) tümörleri ve SSS'nin diğer yapısal lezyonları yer alır (Wylie ve ark., 2017). Refrakter SE'nin etiyolojisi, genel olarak refrakter olmayan SE ile aynıdır. Her iki grup içinde AEİ uyumsuzluk ilk sıralarda gelmektedir, bunu metabolik nedenler ve SSS enfeksiyonu izler (Hocker ve ark., 2013). Ancak süper refrakter SE etiyolojisi biraz farklılık gösterir, burdaki en sık neden ensefalitler olarak görülmektedir (Jayalakshmi ve ark., 2014). Etiyolojide ensefalit tespit edilen status epileptikusun süper refrakter SE'ye progrese olma olasılığı çok yüksektir. Daha nadir bir klinik olan NORSE'nin etiyolojisinde genellikle zor tanı alan,

paraneoplastik ve otoimmün ensefalopatiler yer almaktadır. Ayrıca NORSE tanılı hastaların yaklaşık yarısının beyin görüntülemelerinde limbik ve/veya neokortikal yapılarda tutulum izlenir (Wylie ve ark., 2017).

Tablo 2. Status Epileptikusun Etiyolojisi

-
- **Akut Nedenler**
 - Akut inme (iskemik inme, intraserebral kanama vb.)
 - Kafa travması
 - Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları (apse, menenjit, ensefalit vb.)
 - Hipoksik beyin hasarı
 - Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu
 - Otoimmün ve paraneoplastik etiyolojiler
 - Sepsis
 - Metabolik bozukluklar (hipoglisemi, elektrolit anormallikleri vb.)
 - İlacın geri çekilmesi, toksisite
 - **Kronik Nedenler**
 - Epilepsi öyküsü
 - Beyin tümörü
 - Bilinen santral patolojiler (travma, kortikal displazi vb.)
-

4. PATOFİZYOLOJİ

Hücresele düzeyde, bir nöbetin SE'ye dönüşmesine ve devam etmesine izin veren çeşitli değişikliklerin meydana geldiği görülmektedir. Nöbet başlangıcında protein fosforilasyonu, nörotransmitterlerin salınımı ve iyon kanallarının açılıp kapanması milisaniyeler içinde gerçekleşir. Devam eden süreçte, eksitator α -amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4 propiyonik asit (AMPA) ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinde bir duyarlılık artışı olur. Aynı zamanda inhibitör γ -aminobütirik asit (GABA)_A β_2 , β_3 ve γ_2 alt birimlerinde bir azalma olur (Wylie ve ark., 2017). Zamanla benzodiazepinlere direnç, bu GABA_A reseptörlerinin modülasyonuna bağlı olabilir. Dakikalar içerisinde, eksitator Substans P artış ve inhibitör Nöropeptid Y

düzeylerinde yetersizlik olur. Böyle hücresele düzeyde sürekli uyarılabilir durum korunur. Kısaca aşırı uyarım ve/veya yetersiz inhibisyon SE ile sonuçlanır. Status epileptikustan sonraki günlerde MikroRNA düzenlenmesi ve DNA metilasyonunda ki değişikliklerinde dahil olduğu çoklu gen ekspresyonları izlenir (Betjemann & Lowenstein, 2015). Aktif nöbet süresinin artmasıyla, sistemik komplikasyonların sıklığı, nörolojik hasar ve mortalite riski arasında doğru orantı vardır (Bleck ve ark., 2013). Status epileptikus esnasında gelişen nöronal hasar hayvan deneylerinde kanıtlandı. Deney hayvanlarında en çok neokortikal alan, talamusta ve hipokampal bölgenin etkilendiği görüldü (Meldrum & Horton, 1973). İnsanlarda SE sonrası nöron spesifik enolaz artışı görülebilir. Hücre ölümüne ve nöronal hasara katkıda bulunan mekanizmalar ise; mitokondriyal disfonksiyon, eksitotoksisite, nekroz ve apoptozisdir (Betjemann & Lowenstein, 2015).

5. TANI

Status epileptikus, klinik bulgular, laboratuvar testleri, EEG ve santral görüntüleme kombinasyonlarıyla tanı alır. Konvülsif SE tanısını ise klinik bulgularla koyabiliriz. Status epileptikus şüphesi olan hastalarda ilk olarak, laboratuvar testleri (Hemogram, biyokimyasal parametreler, AEİ düzeyi vb.), radyolojik tetkikler ve EEG çekimi yapılmalıdır. Etyolojisi aydınlatılmayan SE vakalarında kanda ve idrarda toksikoloji paneli çalışılması, lomber ponksiyon yapılması (BOS hücre sayımı, biyokimya, PCR vb.), paraneoplastik, otoimmün ensafalit nedenlerinin araştırılması, ileri radyolojik tetkik yapılması

(MR Spektroskopisi, PET, SPECT) gerekir (Sarıkaya, 2015). Elektroensefalografi NKSE tanısı koymada son derece önemli yere sahiptir. Nedeni açıklanamayan bilinci kapalı veya dalgalı olan hastalarda NKSE ön tanısıyla mutlaka EEG çekilmelidir. Bu durum özellikle yoğun bakımlarda yatan hastalarda sık görülür. Açıklanamayan bilinç değişikliği olan yoğun bakım hastalarının yaklaşık %20 sinde NKSE tanısı alır (Nelson & Varelas, 2018). Yapısal lezyonları değerlendirirken mutlaka beyin MR çekilmelidir. Ayrıca SE’de deşarj odaklarını saptamak için SPECT kullanılabilir.

6. TEDAVİ YÖNETİMİ

Status epileptikus, kalıcı hasar bırakma potansiyelinin ve mortalite riskinin yüksek olması nedeniyle hızlı ve etkin tedavi gerektirir. Temel amaç nöbet aktivitesinin en kısa sürede sonlanmasıdır. Hastaya bir yandan intravenöz AEİ verilirken, diğer yandan hasta monitörize edilip gözlenmelidir. Ayrıca nöbete bağlı gelişebilecek, solunum, dolaşım bozukluğu, aspirasyon gibi komplikasyonların varlığı takip edilmelidir. İlk müdahale sonrasında hastanın epilepsi tanısı sorgulanmalı, varsa kullandığı AEİ dozları ve ilaç aksatımı, ilaca uyumsuzluğu sorgulanmalıdır. Epilepsi tanısı yoksa metabolik bozukluk, akut serebrovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar gibi SE neden olan patolojiler araştırılmalıdır. Hasta AEİ kullanıyorsa, ilacın kandaki düzeyine bakılmalıdır. Yapılan bu ilk değerlendirme, destekleyici bakım ve etyolojik incelemeler erken nöbet tedavisini asla geciktirmemelidir. Hastanın nöbetleri dursa, bilinci açılrsa bile, SE geçiren hastalar ilk 24 için nüks riski nedeniyle gözlem altında

tutulmalıdır. Tablo 3 de SE’de başlangıç ve 2. basamak tedavi seçenekleri belirtilmiştir. Medikal tedavide erken (1. basamak), yerleşik (2. basamak), refrakter (3. basamak) ve süper refrakter (4. basamak) SE evrelerinde, farklı ajanlar devreye girer.

Tablo 3. Status Epileptikusta 1. ve 2. Basamak Tedavi Önerileri (Glauser ve ark., 2016)

-
- 1. İlk değerlendirme**
 - Hava yolu kontrolü, solunumun, dolaşımın değerlendirilmesi
 - Vital bulguların takibi (özellikle O₂ saturasyon monitorizasyonu)
 - Kan şekeri kontrolü
 - Metabolik parametreler, hemogram, toksikoloji paneli ve AEİ düzeyi çalışılması
 - 2. Nöbet devam ediyorsa – 1. basamak tedaviler**
 - *Aşağıdakilerden biri ile tedavi edin*
 - IV lorazepam 0.1 mg/kg toplam doz, tekrarlanabilir (maks. 4 mg/tek doz)
 - IV diazepam 0.15-0.2 mg/kg toplam doz, tekrarlanabilir (maks. 10 mg/tek doz)
 - IM midazolam 10 mg
 - *Alternatifler*
 - Rektal diazepam 0,2-0,5 mg/kg (maks. doz 20 mg)
 - IV fenobarbital 15-20 mg/kg yükleme dozu
 - Burun içi veya bukkal midazolam
 - 3. Nöbet devam ediyorsa – 2. basamak tedaviler**
 - *Aşağıdakilerden biri ile tedavi edin*
 - IV fenitoin veya fosfenitoin 18-20 mg/kg yükleme dozu
 - IV valproik asit 15-30 mg/kg yükleme dozu
 - IV levetirasetam 30-60 mg/kg yükleme
-

Erken evrede yani başlangıç tedavisi olarak benzodiazepinlerin etkinliği iyi bilinmektedir. İlk müdahalede intravenöz (IV) lorazepam ve diazepam uygulanmalıdır. Damar yolu problemi olan hastalarda diğer bir benzodiazepin olan midazolam IM olarak uygulanabilir. İlk tedaviye rağmen devam eden SE vakalarında ikinci basamağa geçilir. Bu evrede fenitoin, fosfenitoin, valproik asit ve levetirasetam kullanılır. Uluslararası kılavuzlarda yer alan lorezapam ve fosfenitoin ülkemizde bulunmaması nedeniyle tedavi basamağına uygun alternatif ajanlar uygulanır. İkinci basamak tedaviye genelde IV

fenitoin 18-20 mg/kg dozunda yükleme ile başlanır. Bu aşamada sık kullanılan diğer ajanların yükleme dozları ise valproik asit 15-30 mg/kg, levetirasetam 30-60 mg/kg'dır. Diğer üç ajana göre daha az kullanılan, topiramet enteral yoldan yüklenirken, lacosamid IV verilebilir. Bu tedavilere rağmen devam süreç refrakter SE olarak değerlendirilebilir. Parenteral AEİ ve anestezi ajanlarından oluşan tedavi kombinasyonları veya sürekli infüzyon seçenekleri düşünülmelidir. Refrakter SE'de mortalite olasılığı çok artar, bu nedenle tedavide agresif bir tutum izlenir. tiopental/pentobarbital, midazolam ve propofol infüzyonları burda devreye girer. İlk olarak IV tiopental/pentobarbital 2-3 mg/kg yükleme ve 3-5 mg/kg/sa idame dozu verilir. Midazolam 0.2 mg/kg yükleme, 0.1-0.4 mg/kg/sa idame infüzyon yapılır. Propofol ise 2-5 mg/kg yükleme, 150 mcg/kg/sa idame olarak yapılabilir. Ketamin infüzyonu ise genelde bu üç seçenekten sonra gelir. Süper refrakter SE etyolojisinde belirgin bir neden bulunamayan yada otoimmün, paraneoplastik ensefalopatiler düşünülen hastalarda immünoterapi başlanabilir (Glauser ve ark., 2016). Tablo 4 de 3. ve 4. Basamak tedavi şekilleri ve uygulama dozları belirtilmiştir.

7. PROGNOZ

Status epileptikusta tekrarlayan nöbetlere bağlı doğrudan nöronal hasar oluşur. Bununla beraber, SE nedeniyle hastalar dolaylı olarak sistemik komplikasyonlara da (aspirasyon, hipoksi vb) açık hale gelir. Yetişkinlerde SE bağlı ölüm oranı %30 iken, refrakter SE'de %39'a kadar çıkmaktadır(Rossetti & Lowenstein, 2011). Kötü prognozu

gösteren başlıca kriterler şunlardır: Kadın cinsiyet, 60 yaşında büyük olmak, komorbidite varlığı (hipertansiyon, inme vb.), SE komplikasyonları (sepsis, solunum yetmezliği vb.) ve kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası SE geçirmek (Tiamkao ve ark., 2015).

Tablo 4. Status Epileptikus 3. ve 4. Basamak Tedavi Yönetimi (Cuero & Varelas, 2015)

Refrakter Status Epileptikus

- Entübe ve mekanik ventilasyon uygulanan, tam hemodinamik destek alan ve sürekli EEG kaydı yapılan hastalar
- Başlamış olduğunuz tüm antiepileptik ilaçlara devam edin; varsa IV formülasyonları kullanımı
- 24-48 saat boyunca anestezi uygulmaları:
 - Midazolam 0,2 mg/kg IV bolus, toplamda 2 mg/kg'a kadar 5-10 dakikada bir tekrarlanabilir ve infüzyona 0,1-0,2 mg/kg/sa başlanabilir VEYA
 - Propofol 2 mg/kg IV bolus ve 150 mcg/kg/dk infüzyon VEYA
 - Tiyopental 4 mg/kg IV yükleme dozu ve 0,3-0,4 mg/kg/dk infüzyon VEYA
 - Pentobarbital 10 mg/kg IV yükleme dozu, 1 mg/kg/sa infüzyon VEYA
 - Ketamin 0,5-4,5 mg/kg IV bolus ve 5 mg/kg/sa infüzyon
 - Hipotansiyon, sepsis, atelektazi veya pnömoni ve derin ven trombozunu izleyin ve agresif bir şekilde tedavi edin; total parenteral beslenmeye ihtiyaç duyabilir

Süper Refrakter Status Epileptikus

- Nöbetler hala kontrol altına alınamıyorsa veya tekrarlıyorsa, aşağıdaki alternatif tedavilerden birini veya birkaçını kullanın:
 - İzofluran veya desfluran veya gabapentin veya levetirasetam (akut intermittan porfiride)
 - Topiramate 300-1600 mg/gün orogastrik tüp ile
 - Magnezyum 4 g bolus IV ve 2-6 g/saat infüzyon (Mg <6 mEq/L olmalı)
 - Piridoksin 100-600 mg/d IV veya orogastrik tüp ile
 - Metilprednizolon 1 g/gün IV 5 gün, ardından prednizon 1 mg/kg (1 hafta)
 - IVIg 0.4 g/kg/gün IV, 5 gün
 - 5 seans plazmaferez
 - Ketojenik diyet 4:1 (yağ:karbonhidrat ve protein)
 - Epileptojenik odağın cerrahi rezeksiyonu
 - Elektrokonvulsif tedavi
 - Vagal sinir stimülasyonu veya derin beyin stimülasyonu veya tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon
-

Hastaların %90.5 mekanik ventilatöre desteği alırlar. Uzun mekanik ventilatör desteği ve anestezi süresinin fazla olması mortaliteyi artırır. Kardiyak aritmilerin görülmesi, BOS da hücre görülmesi, pnömoni ve EEG’de elektrofizyolojik aktivitenin kontrol altına alınamaması kötü fonksiyonel sonuçla ilişkilidir. Status epileptikusta yaygın görülen komplikasyonlar; kardiyak aritmiler, asit-baz bozuklukları, hipotansiyon, hipoksi ve pnömonidir (Hocker ve ark., 2013). Viral ensefalit tanılı veya septik hastalarda yüksek ateş tek başına kötü prognozu gösterir (Vooturi ve ark., 2014). Status epileptikusta prognozu belirlemede STESS (The Status Epilepticus Severity Score) skalası ilk 2006 yılında yayınlanmıştır. Bu skala, yaş, nöbet tipi, bilinç düzeyi ve nöbet öyküsünden oluşan dört faktöre dayanır (Rossetti ve ark., 2006). 0-2 puan iyi prognozu gösterirken, 6 puan en yüksek yani mortalite riski en yüksek skordur (Tablo 5).

Tablo 5. STESS skalası (Rossetti ve ark., 2006)

	Klinik Özellikler	Puan
Bilinç	Açık veya konfuze	0
	Stupor veya koma	1
Nöbet tipi	Basit-kompleks parsiyal, miyoklonik, absans	0
	Jeneralize konvulsif	1
	Non-konvulsif	2
Yaş	< 65	0
	≥ 65	2
Nöbet öyküsü	Var	0
	Yok yada bilinmiyor	1

KAYNAKÇA

- Beniczky, S., Hirsch, L. J., Kaplan, P. W., Pressler, R., Bauer, G., Aurlien, H., Brøgger, J. C., & Trinka, E. (2013). Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*, *54*, 28-29.
- Betjemann, J. P., & Lowenstein, D. H. (2015). Status epilepticus in adults. *The Lancet Neurology*, *14*(6), 615-624.
- Bleck, T., Cock, H., Chamberlain, J., Cloyd, J., Connor, J., Elm, J., Fountain, N., Jones, E., Lowenstein, D., & Shinnar, S. (2013). The established status epilepticus trial 2013. *Epilepsia*, *54*, 89-92.
- Brophy, G. M., Bell, R., Claassen, J., Alldredge, B., Bleck, T. P., Glauser, T., LaRoche, S. M., Riviello, J. J., Shutter, L., & Sperling, M. R. (2012). Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocritical care*, *17*(1), 3-23.
- Cuero, M. R., & Varelas, P. N. (2015). Super-refractory status epilepticus. *Current neurology and neuroscience reports*, *15*(11), 1-7.
- Glauser, T., Shinnar, S., Gloss, D., Alldredge, B., Arya, R., Bainbridge, J., Bare, M., Bleck, T., Dodson, W. E., & Garrity, L. (2016). Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy currents*, *16*(1), 48-61.
- Hocker, S. E., Tian, L., Li, G., Steckelberg, J. M., Mandrekar, J. N., & Rabinstein, A. A. (2013). Indicators of central fever in the neurologic intensive care unit. *JAMA neurology*, *70*(12), 1499-1504.
- Jayalakshmi, S., Ruikar, D., Alladi, S., Sahu, S., Kaul, S., & Mohandas, S. (2014). Determinants and predictors of outcome in super refractory status epilepticus—a developing country perspective. *Epilepsy research*, *108*(9), 1609-1617.
- Jobst, B. C., Ben-Menachem, E., Chapman, K. E., Fu, A., Goldman, A., Hirsch, L. J., Jehi, L. E., Kossoff, E. H., Plueger, M., & Rho, J. M. (2019). Highlights from the annual meeting of the American Epilepsy Society 2018. *Epilepsy currents*, *19*(3), 152-158.

- Kantanen, A.-M., Reinikainen, M., Parviainen, I., Ruokonen, E., Ala-Peijari, M., Bäcklund, T., Koskenkari, J., Laitio, R., & Kälviäinen, R. (2015). Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy & Behavior*, *49*, 131-134.
- Lv, R.-J., Wang, Q., Cui, T., Zhu, F., & Shao, X.-Q. (2017). Status epilepticus-related etiology, incidence and mortality: a meta-analysis. *Epilepsy research*, *136*, 12-17.
- Meldrum, B. S., & Horton, R. W. (1973). Physiology of status epilepticus in primates. *Archives of Neurology*, *28*(1), 1-9.
- Nelson, S. E., & Varelas, P. N. (2018). Status epilepticus, refractory status epilepticus, and super-refractory status epilepticus. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, *24*(6), 1683-1707.
- Ramesh Yasam, V., Senthil, V., Lavanya Jakki, S., & Jawahar, N. (2017). Status epilepticus: an overview. *Current drug metabolism*, *18*(3), 174-185.
- Reznik, M. E., Berger, K., & Claassen, J. (2016). Comparison of intravenous anesthetic agents for the treatment of refractory status epilepticus. *Journal of clinical medicine*, *5*(5), 54.
- Rossetti, A. O., Logroscino, G., & Bromfield, E. B. (2006). A clinical score for prognosis of status epilepticus in adults. *Neurology*, *66*(11), 1736-1738.
- Rossetti, A. O., & Lowenstein, D. H. (2011). Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *The Lancet Neurology*, *10*(10), 922-930.
- Sarikaya, I. (2015). PET studies in epilepsy. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *5*(5), 416.
- Solcà, M., Ronchi, R., Bello-Ruiz, J., Schmidlin, T., Herbelin, B., Luthi, F., Konzelmann, M., Beaulieu, J.-Y., Delaquaize, F., & Schnider, A. (2018). Heartbeat-enhanced immersive virtual reality to treat complex regional pain syndrome. *Neurology*, *91*(5), e479-e489.
- Tiamkao, S., Pranboon, S., Thepsuthammarat, K., & Sawanyawisuth, K. (2015). Incidences and outcomes of status epilepticus: a 9-year longitudinal national study. *Epilepsy & Behavior*, *49*, 135-137.

- Vezzani, A., & Granata, T. (2005). Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*, 46(11), 1724-1743.
- Vooturi, S., Jayalakshmi, S., Sahu, S., & Mohandas, S. (2014). Prognosis and predictors of outcome of refractory generalized convulsive status epilepticus in adults treated in neurointensive care unit. *Clinical neurology and neurosurgery*, 126, 7-10.
- Wylie, T., Sandhu, D. S., Goyal, A., & Murr, N. (2017). Status epilepticus.

BÖLÜM 7

İNME VE REHABİLİTASYONU

Uzm. Dr. Berke ARAS¹

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Hastanesi, Ankara, Turkey, drberkearas@gmail.com . ORCID No: 0000-0002-2761-3478

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre inme; Yirmidört saatten daha uzun süren ve ölümle sonuçlanabilen, patofizyolojisinde vasküler sebepler dışında bir patolojinin saptanmadığı fokal ya da diffüz beyin hasarı semptom ve bulguları ile karşılaşılan klinik bir tablodur (Sudlow CL ve ark, 1996). Serebral kan damarlarındaki iskemik ya da hemorajik değişikliklere bağlı hafif bilişsel bozukluklardan komaya kadar gidebilecek çeşitli derecelerde motor, duyuşsal ve denge problemleri ile karşımıza çıkabilmektedir. Bu tanımın uygulanmasıyla, 24 saatten az sürmesi olarak tanımlanan geçici iskemik atak (GİA) ve subdural kanama, tümör, zehirlenme veya travmaya bağlı inme semptomları olan hastalar hariç tutulmuştur (Harvey RL ve ark, 2010). Nörolojik hastalıklar nedeniyle hastaneye yatan vakaların büyük bölümünü inmeli hastalar oluşturmaktadır.

1. EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada 60 yaşından sonra ölüme neden olan en sık ikinci hastalık olma özelliği taşıyan inme aynı zamanda en fazla engelliliğe ve bağımlılığa sebep olan hastalıktır (Rothwell ve ark, 2004). Amerika'da insidansı 1.5-4/1000, prevalans ise 5-20/1000 olarak bildirilmiştir (Pasternak RC ve ark, 2004). Türkiye'de ise yıllık insidansı 176/100.000 olarak bildirilmiştir (Özdemir G ve ark, 2000). Yaş ile birlikte inme oranları artmakta iken özellikle 65 yaşın üstünde risk daha fazladır. Kadınlarda inme insidansı 65 yaşın altında erkeklere göre 2-3 kat daha az iken, yaş ilerledikçe bu oran

azalmaktadır (Mozaffarian D ve ark, 2016). Siyah ırkta beyaz ırka göre inmeye bağlı mortalite ve morbidite daha sık görölmektedir.

Ölümler inmenin daha çok akut safhasında gerçekleşirken sıklıkla transtentoriyel herniasyonlar sebep olarak gösterilmektedir. Bunun dışında serebral ödem, disfaji sebebiyle oluşan aspirasyon pnöonisi, pulmoner emboli ve kalp hastalıkları nedeniyle de ölüm gerçekleşmektedir. Hemorajik inmeli hastalarda ölüm oranları iskemik inme olgularına göre daha fazla görölmektedir. İnme sonrasında toplam ölüm oranı %24'tür.

2. RİSK FAKTÖRLERİ

İnme sıklığında artışa sebep olabilecek risk faktörleri başlıca **değiştirilebilen** ve **değiştirilemeyen** risk faktörleri olmak üzere ikiye ayrılır. Değiştirilebilen risk faktörleri de kendi içinde **kesinleşmiş** ve **kesinleşmemiş** risk faktörleri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Hankey GJ ve ark, 2006).

Değiştirilebilen ve **kesinleşmiş** risk faktörleri arasında hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara, obezite, kalp hastalıkları (atrial fibrilasyon, iskemik kalp hastalığı), hiperlipidemi, orak hücreli anemi, asemptomatik karotis stenozu, geçirilmiş inme ve geçici iskemik atak hikayesi sayılabilir. **Değiştirilebilen** ve **kesinleşmemiş** risk faktörleri arasında alkol, beslenme alışkanlıkları, fiziksel inaktivite, hiperhomosisteinemi, hormon replasman tedavisi, enfeksiyon ve enflamasyon sayılmaktadır. **Değiştirilemeyen** risk faktörleri arasında ise ileri yaş, ailede inme/geçici iskemik atak öyküsü, ırk ve erkek cinsiyet sayılmaktadır (Hankey GJ ve ark, 2006).

3. SINIFLANDIRMA

İnme temel olarak vakaların %85'ini oluşturan iskemik inme ve vakaların %15'ini oluşturan hemorajik inme olarak ikiye ayrılmaktadır. İskemik inme fizyopatolojisinde tromboz emboli, serebral vaskülit, hipoperfüzyon yatmakta iken hemorajik inme fizyopatolojisinde intraserebral ya da subaraknoidal kanama bulunmaktadır (Utku ve ark, 2002).

3.1 İskemik İnme Tipleri

3.1.1 Geçici İskemik Atak: Kan akımı yetersizliğine bağlı olarak inme benzeri nörolojik belirti ve bulguların akut olarak ortaya çıktığı ancak 24 saat içerisinde kendiliğinden gerileyen, serebral infarktın olmadığı bir inme türüdür. Atakların çoğu 2-15 dakika içinde sonlanır. Hastalarda herhangi bir kalıcı defisit olmamasının yanı sıra vakaların yaklaşık %30'unda yeni inme geçirme riski oluşabildiğinden dikkat edilmesi ve gerekli önlemlerin alınması gereken bir klinik durumdur (Utku ve ark, 2007).

3.1.2 Serebral Tromboz: Ateroskleroz ve kollateral dolaşım yetersizliği sonrasında gelişen bir durumdur. Serebral tromboz olan damarın beslemesi gereken alanlarda infark oluşur. Tüm inme tiplerinin %30'unu oluşturan bu tipte kollateral dolaşımın olmaması durumunda geniş infark alanları görülür. Semptomlar embolilere göre daha yavaş başlar ve gelişir (Utku ve ark, 2007).

3.1.3 Serebral Emboli: Büyük boyun damarlarındaki trombüs odaklarından kopma ya da kardiyak sebeplerden oluşabilir. Tüm inme

olgularının %30'unu oluşturmaktadır. Bu yüzden iskemik inme geçiren hastalarda mutlaka detaylı kardiak değerlendirme yapılmalıdır. En sık görülen kardiak sebep atrial fibrilasyon olmakla birlikte kalp kapak operasyonu öyküsü, enfektif endokardit, ventrikül hipomobilitesi gibi durumlar da emboli kaynağı olabilmektedir. Nörolojik bulgular ani olarak ortaya çıkar ve embolinin kaynaklandığı yere bağlı olarak beyinde birden fazla farklı alanlarda da belirti ve bulgu verebilir. Emboli sonrasında gelişebilecek bir hemorajik transformasyon nörolojik bozukluğun daha da ilerlemesine sebep olabilir (Utku ve ark, 2007).

3.1.4 Laküner İnme: Penetran vasküler yapılarıdaki mikrovasküler değişikliklere bağlı gelişen bir inme tipidir. Vakaların %20'lik bölümünü oluşturur. Özellikle hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemi ile ilişkisi bulunmaktadır. Klinik bulguları tutulum yerine göre değişkenlik gösterebilir ancak diğer tiplere göre prognozu daha iyidir (Perera K ve ark, 2016).

3.2 Hemorajik İnme Tipleri

3.2.1 İntraserebral Kanama: Beyin parankim ve ventrikülünde oluşan kanamadır. İskemik inme tiplerine göre daha ağır mortalite ve morbiditeye sebep olan bir durumdur. Tüm inmelerin %10'unu oluşturmaktadır. Bu grupta en önemli risk faktörü hipertansiyon olup lezyonlar genellikle putamen, talamus ve serebellumdur. Arteriyovenöz malformasyonlar, anevrizma rüptürü, kanama diyatezi, beyin tümörü durumlarında da oluşabilmektedir (Caplan R, 1992). Akut dönemde artan kafa içi basıncın kontrolü ve sonrasında

hipertansiyon ve kanama problemlerinin kontrol altına alınması önem taşımaktadır (Utku ve ark, 2007).

3.2.2 Subaraknoid Kanama: Herhangi bir travma olmaksızın subaraknoid alanda kanama olmasıyla oluşan, başağrısı, meningeal irritasyon bulguları ve hızlı gelişen nörolojik fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir durumdur. Serebral anevrizma rüptürü, arteriyovenöz malformasyonlar, kanama bozuklukları sebebiyle oluşabilmektedir. Tüm inmelerin %10 kadarını oluşturan bu durum genellikle 50-60 yaşları arasında görülmektedir (Rouanet C ve ark, 2019).

4. KLİNİK SENDROMLAR

4.1 İnternal Karotid Arter Sendromu

İnternal karotis arter tıkanması sıklıkla karotis bifurkasyosunun hemen üstünde gerçekleşir. Tek taraflı ve yavaş tıkanmasında, Willis poligonundan kollateral akımın yeterli derecede sağlanması durumunda asemptomatik olarak seyredebilir. Arterin devamı olan ön ve orta serebral arter enfarkı durumlarında ise kontralateral hemipleji, hemihipoestezi, homonim hemianopsia, ipsilateral Horner sendromu ve gözler ve başın lezyon tarafına deviasyonu görülmektedir. Nadir olarak görülen bilateral internal karotis arter tutulumunda ise global afazi görülebilmektedir (Roberts JM ve ark, 2018).

4.2 Orta Serebral Arter Sendromu

Orta serebral arter beynin önemli bir bölümünü (frontal, paryetal ve temporal lobun lateral yüzü, bazal ganglionlar, korona radiata) beslemektedir. Arterin kök kısmı tıkanığında kontralateral hemipleji,

hemihipoestezi, homonim hemianopsia görülür. Dominant hemisfer lezyon lezyonlarında afazi, apraksi ve disfaji görülürken, non-dominant hemisfer lezyonlarında algılama problemleri ve ihmal görülmektedir. Arterin süperior dalı tutulumunda üst ekstremitenin daha çok etkilendiği motor ve duyuşsal problemler oluşurken, daha az görülen inferior dalı tutulumunda ise görme, algılama ve lisan problemleri olmaktadır (Good DC ve ark, 2011).

4.3 Anterior Serebral Arter Sendromu

Anterior serebral arter, internal karotis arterden ayrıldıktan sonra karşı taraf anterior serebral arter ile anteroir kominikan arter vasıtası ile anastamoz yapmaktadır. Bu yüzden arterin tek taraflı tıkanmalarında yeterli kollateral dolaşım olduğunda semptom görülmeyebilir. Arter frontal ve parietal lobun medial bölümlerini beslediğinden alt ekstremitedeki motor ve duyuşsal problemler üst ekstremitte ve yüze göre daha belirgin olmaktadır. Bunun dışında baş ve gözlerin lezyon tarafına deviasyonu, entelektüel, inkontinans ve demansial bulgular da tabloya eşlik etmektedir. Nadir olarak bilateral anterior serebral arter tutulumunda akinetik mutizm görülmektedir (Anderson ve ark, 2003).

4.4 Posterior Serebral Arter Sendromu

Posterior serebral arter, vertebral arterin beyin sapında birleşerek oluşturduğu basiller arterin dalıdır. Oksipital lob, talamus, hipotalamus, temporal lobun subkortikal yapılarını besler. Arter lezyonlarında görme yetersizlikleri, hafıza problemleri, görsel agnozi, diskromatopsi ve aleksi gözlenebilir (An E ve ark, 2020).

4.5 Vertebrobasiller Sendromlar

Her iki verebral arter beyinsapında birleşerek baziller arteri oluştururlar. Vertebrobasiller sistem özellikle beyin sapı ve serebellumu beslemektedir. Diğer arter iskemilerinden farklı olarak beyin sapını etkileyen lezyonlar orta hattı geçerek bilateral hemiplejik lezyonlara sebep olurlar. Vertebrobasiller sistemdeki geniş arteriyal ağdaki tutulum yerlerine göre kranial sinirler, kortikospinal traktüs ve serebellum etkilenimleri sonucunda birbirinden farklı özel sendromlar ortaya çıkmaktadır. İpsilateral ataksi, yüz ve vücutta ağrı-ısı kaybı , Horner sendromu ve disfaji ile karakterize **Wallenberg sendromu (lateral medüller sendrom)**, ipsilateral 3.kranial sinir hasarı, kontralateral hemipleji ve ağrı-ısı duyusu kaybı ile karakterize **Weber sendromu**, ipsilateral 3.kranial sinir hasarı, kontralateral ataksi, kore ve ağrı-ısı duyusu kaybı ile karakterize **Benedikt sendromu**, ipsilateral 6.kranial sinir hasarı, kontralateral hemipleji ve ipsilateral yüz felci ile karakterize **Millard Gublar sendromu** bu özel hastalıklara örnektir (Carvalho V et al, 2020).

5. TANI

İnme hastası değerlendirilirken hastadan alınacak en önemli anamnez semptomların başlama zamanıdır. Semptomlar genellikle aniden ya da dakikalar içerisinde başlayabildiği gibi hastalar inme belirtileri ile de uyanabilirler. Geçirilmiş iskemik atak ya da inme olup olmadığı, komorbid hastalıkları, kullandığı ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede hastanın biliş ve kognitif durumu,

motor-duyu ve refleks muayenesi yapılmalı ve vakit kaybetmeden görüntüleme tetkiklerine başvurulmalıdır.

İnme tanısında öncelikle lezyonun hemorajik ve iskemik ayrımının yapılması gerekmektedir. İlk başvurulacak yöntem kontrastsız beyin bilgisayarlı tomografisi (BT)'dir (Krespi T ve ark, 2004). BT intraserebral ya da subaraknoid kanamayı etkin bir şekilde göstermesine rağmen, iskemik lezyonlarda ilk 6 saatte bulgu vermeyebilir. Bu nedenle iskemik lezyonlarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hem iskemik lezyonların lokalizasyonunu tespit etmede hem de akut-kronik ayrımının yapılmasında yardımcıdır. Erken iskemik lezyonları saptamada difüzyon ağırlıklı MRG tekniği konvansiyonel yöntemlere göre daha üstündür (Provost C ve ark, 2019).

Tanısal süreçte risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve tedavinin planlanması konusunda karotis-vertebral arter doppler ultrasonografi, MRG ya da BT anjiyografi ve emboli etyolojisini araştırmak adına transtorasik ya da transözofagial ekokardiyografi de sıklıkla başvuru tetkiklerdendir.

6. İNME İLE İLİŞKİLİ BOZUKLUKLAR

6.1 Mental Bozukluklar : İnme sonrasında bilişsel bozukluklar hem hastanın hedeflenen fonksiyonel seviyeye ulaşmasında hemde bakımında zorluklara yol açmaktadır. Hafıza ve dikkat problemleri, apraksi ve ihmal sık görülen mental bozukluklar olup, duygusal ve entelektüel yapı, oryantasyon, görsel ve uzaysal yetenekler de etkilenmektedir (Kalaria RN ve ark,2016).

6.2 Lisan Bozuklukları: Lisan bozuklukları dominant hemisfer lezyonlarında sıklıkla görülmektedir. İnmeli hastaların lisan fonksiyonlarını değerlendirirken sadece konuşması değil, isimlendirme, tekrarlama, sesli okuma, yazma, konuşulunun anlaşılması ve okunanın anlaşılması da değerlendirilmelidir. Temel olarak, motor konuşma merkezinin yer aldığı frontal loba hasarlarda Broca afazisi, reseptif alanın yer aldığı temporal loba hasarlarda Wernicke afazisi, her iki merkezinde tutulduğu geniş alan lezyonlarında ise global afazi ortaya çıkmaktadır (Aras ve ark, 2020).

6.3 Kranial Sinir Bozuklukları: Lezyonun yerine bağlı olarak kranial sinir tutulumları da görülebilmektedir. Kranial sinir tutulumlarına bağlı olarak görme alanı kayıpları, ekstraoküler paraliziler, anosmi, disfaji gibi bozukluklar ortaya çıkmaktadır.

6.4 Motor Bozukluklar: İnme sonrasında kontraleteral tarafta paralizisi inmenin en belirgin bulgusudur. Güç azalmasının yanısıra tonus değişiklikleri, denge ve koordinasyon bozuklukları da gözlenmektedir. Bu bozuklukların sonucunda mobilite, postür, hijyen problemleri ortaya çıkmaktadır (van der Vliet R ve ark, 2020).

6.5 Duyusal Bozukluklar: Motor kayıplarda olduğu gibi kontralateral tarafta duyu bozuklukları görülmektedir. Başlıca duyu problemleri ağrı, dokunma ve ısı kaybı, vibrasyon ve kortikal duyu bozukluklarıdır. Duyusal kayıplar deri bozuklukları, proprioepsiyon ve denge koordinasyon problemlerine de yol açmaktadır.

7. İNMEDE İYİLEŞME

İnme sonrası iyileşme mekanizmaları nörolojik iyileşme ve fonksiyonel iyileşme olarak ikiye ayrılmaktadır. İyileşme miktarı lezyon lokalizasyonu, şiddeti ve inme tipi ile yakından ilişkilidir. Nörolojik iyileşme daha çok erken dönemde meydana gelmektedir. İskemik penumbra denilen sekonder hücre ölümünün gerçekleştiği alanda iskemi, metabolik olaylar, ödem ve hemorajinin ortadan kalkmasıyla hastalarda nörolojik iyileşme gözlenmektedir. Hastaların motor becerileri, konuşma, yutma ve duyu bozukluklarında düzelmeler görülmektedir. İnme sonrası subakut ve kronik dönemde de nörolojik iyileşme akut dönemdeki kadar olmasa da devam etmektedir. Fonksiyonel iyileşme ise hastaların nörolojik seviyelerine uygun bir şekilde günlük yaşam aktiviteleri (yemek yeme, banyo yapma, tuvalete gitme, giyinme, transfer, mobilizasyon) yapabilme yeteneğindeki iyileşmedir. Genellikle nörolojik iyileşmeden sonra olsa da fonksiyonel hedeflere ulaşma kapasitesi nörolojik iyileşme ile paralellik göstermektedir (Stinear CM ve ark, 2018).

İnme sonrasında serebral inhibisyon mekanizmalarının azalmasına bağlı olarak derin tendon reflekslerinde artış, patolojik refleksler ve sinerji adı verilen bir takım ilkel hareket paternleri ortaya çıkmaktadır. Tipik olarak alt ekstremitede ekstansör üst ekstremitede fleksör sinerji oluşma eğilimindedir.

8. REHABİLİTASYON

İnme rehabilitasyonu hastanın yoğun bakımda durumunun stabil olması ile başlayan ve uzun zaman alan bir süreçtir. Sürecin başından

sonuna kadar multidisipliner bir şekilde konular ele alınmalıdır. Hastalar düzenli olarak değerlendirilmeli, var olan nörolojik seviyesine uygun fonksiyonel hedefler belirlenmeli, hastanın ve ailenin eğitimleri yapılmalı ve sekonder komplikasyonları önlemek adına gerekli önlemler alınmalıdır. Rehabilitasyon ekibi fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanının yanı sıra nöroloji uzmanı fizyoterapist, rehabilitasyon hemşiresi, sosyal hizmet uzmanı, dil ve konuşma terapisti, psikolog, diyetisyen, ortez-protez teknisyeni ve iş-uğraşı terapistinden oluşmaktadır (Stinear CM ve ark, 2018).

Akut dönemde, hastanın durumunun stabilleşmesinin ardından mümkün olan en kısa sürede mobilizasyona başlanmalıdır. Hasta yatağında hem fizyoterapist hemde eğitimini almış aile üyeleri tarafından pasif eklem hareket açıklığı ve germe egzersizleri yaptırılır. Bası yarası ve eklem dislokasyonları gibi komplikasyonları önlemek için uygun pozisyonlama ve yattığı yerde sık pozisyon değiştirme yapılmalıdır. Derin venöz trombozu önlemek için bacakları sık hareket ettirmek, gūnaşırı bacak çapı ölçümü yapmak, gerekirse kompresyon çorabı giymek gereklidir. Yutma değerlendirmesi de bu dönemde dikkat etmemiz gereken muayenelerden birisidir. Olası aspirasyonu saptamak malnütrisyon ve aspirasyon pnömonisinin önüne geçeceğinden hastanın yatak başı yutma muayenesi yapılmalı, şüpheli durumlarda videofloroskopik ya da endoskopik incelemeler ile değerlendirilmelidir. Hastalar ilk günlerde daha çok ortaya çıkan ortostatik toleransı arttırmak için zaman zaman yatak başında dik konumda oturtulmalıdır. Mesanede olan distansiyon nedeniyle ilk dönemde daimi sonda takılmalı, devam eden süreçte istemli kontrollü

işeme mekanizmalarını devreye sokulmalıdır. Hasta ve aileler bir anda meydana gelen bu engellilik halinin yarattığı depresif ruh hali nedeniyle gerekirse psikolojik yardım alınmalıdır (Coleman ER, 2017).

Subakut ve kronik dönemde hastanın fiziksel durumunu ve fonksiyonel becerilerini arttırmaya yönelik egzersizlere odaklanmalıdır. Yatak içi egzersizler, oturma ve ayakta durma dengesi egzersizleri, transfer, yürüme ve merdiven çıkma egzersizleri ve dege-koordinasyon egzersizleri uygulanır. Hastayı uygun zamanda mobilize etmek ve ailenin bu sürece katkıda bulunmasını sağlamak da bu dönemin ana hedeflerindedir. Fonksiyonel becerileri arttırmak için iş-ugraşı tedavisi, mobilite aktiviteleri ve ortez değerlendirilmeleri yapılır.

Rehabilitasyon teknolojilerinin gelişmeleri hastaya uygulanan tedavilerde de yeni seçenekler ve ufuklar doğurmuştur. EMG biyofeedback, fonksiyonel elektriksel stimülasyon, parsiyel ağırlık destekli treadmill eğitimi, robotik destekli yürüme eğitimleri, antigravite treadmill egzersizleri, sanal gerçeklik ve beyin-bilgisayar arayüzleri kullanılmaktadır (Kiper P ve ark, 2018).

9. İNMEDE GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR

İnme sonrası uzun süren rehabilitasyon sürecinde gerek akut dönemde gerekse de subakut ve kronik dönemde bir çok nörolojik ve ortopedik komplikasyonlar ile karşılaşmaktayız. Olası komplikasyonları bilmek, önlemek, oluştuktan sonra da iyi yönetebilmek rehabilitasyon süresini ve

maliyeti azaltır. Sık görülen komplikasyonlar; (Schwarzbach ve ark, 2020)

Omuz sublüksasyonu	Epilepsi
Spastisite-Kontraktür	Mesane disfonksiyonu
Derin ven trombozu	Barsak disfonksiyonu
Bası yarası	Pnömoni
Malnütrisyon	Depresyon
Düşme	Disfaji
Osteoporoz	Kompleks bölgesel ağrı sendromu
Santral ağrı	Seksüel disfonksiyon

KAYNAKLAR

- An E, Howerton Child RJ (2020). Complexities of Identifying Posterior Cerebral Artery Cerebrovascular Stroke. *J Emerg Nurs.* 46(2):210-213.
- Anderson CA, Arciniegas B, Huddle C, Leehey A (2003). Akinetic mutism following unilateral anterior cerebral artery occlusion. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 15:385-6.
- Aras B, İnal Ö, Kesikburun S, Yaşar E (2020). Response to Speech and Language Therapy According to Artery Involvement and Lesion Location in Post-stroke Aphasia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*29(10):105132.
- Carvalho V, Cruz VT (2020). Clinical presentation of vertebrobasilar stroke. *Porto Biomed J.* 24;5(6):e096
- Coleman ER, Moudgal R, Lang K, Hyacinth HI, Awosika OO, Kissela BM, Feng W (2017). Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review. *Curr Atheroscler Rep.* 7;19(12):59.
- Good DC, Bettermann K, Reichwein RK (2011). Stroke rehabilitation. *Continuum (Minneapolis Minn).* 17:545-67.
- Hankey GJ (2006). Potential new risk factors for ischemic stroke what is their potential? *Stroke* 37:2181-8.
- Harvey RL (2010). İnme sendromlarında rehabilitasyon. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ed. Braddom RL Çev. Ed. Sarıdoğan M.* 1175-1212.
- Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M (2016). Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia. *Biochim Biophys Acta.* 1862(5):915-25.
- Kiper P, Szczudlik A, Agostini M, Opara J, Nowobilski R, Ventura L, Tonin P, Turolla A (2018). Virtual Reality for Upper Limb Rehabilitation in Subacute and Chronic Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 99(5):834-842.e4.
- Krespi Y, Bahar SZ (2004). İskemik beyin damar hastalıklarında tanı ve tedavi yaklaşımları. *İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları.* 261-7

- Mozaffarian D, Benjamin E.J, Go AS (2016). Heart disease and stroke statistics- 2016 Update: A report from The American Heart Association. *Circulation*. 133 (4): 38-60.
- Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D (2000). Türkiye’de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri: Çok Merkezli Strok Çalışması. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 6(2):31-5.
- Pasternak RC, Criqui MH, Benjamin EJ. et al (2004). American Heart Association. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing group I: Epidemiology. *Circulation*. 109 (1):2605-12.
- Perera K. S, Vanashsche T, Bosch J (2016). Embolik strokes of undetermined source: Prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke*. 11(5),526-33.
- Provost C, Soudant M, Legrand L, Ben Hassen W, Xie Y (2019). Magnetic Resonance Imaging or Computed Tomography Before Treatment in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 50(3):659-664.
- Roberts JM, Maniskas ME, Fraser JF, Bix GJ (2018). Internal carotid artery stenosis: A novel surgical model for moyamoya syndrome. *PLoS One*. 2018 Jan 11;13(1):e0191312.
- Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, et al (2004). Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004. *Lancet* 363:1925-33.
- Rouanet C, Silva GS (2019). Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: current concepts and updates. *Arq Neuropsiquiatr*. 77(11):806-814.
- Schwarzbach CJ, Grau AJ (2020). Complications after stroke : Clinical challenges in stroke aftercare. *Nervenarzt*. 91(10):920-925.
- Sudlow CL, Warlow CP (1996). Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke* 27:550-8.
- Stinear CM, Lang CE, Zeiler S, Byblow WD (2020). Advances and challenges in stroke rehabilitation. *Lancet Neurol*. 19(4):348-360.
- Utku U, Celik Y (2002). Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. *Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar Ankara: Güneş Kitabevi*, 4

Utku U (2007). İnme tanımı, etyolojisi, sınıflandırma ve risk faktörleri. Turk J Phys Med Rehab 53 Suppl 1; 1-3

van der Vliet R, Selles RW, Andrinopoulou ER, Nijland R, Ribbers GM, Frens MA, Meskers C, Kwakkel G (2020). Predicting Upper Limb Motor Impairment Recovery after Stroke: A Mixture Model. Ann Neurol.87(3):383-393.

BÖLÜM 8
ÇOCUKLARDA SPORA KATILIM ÖNCESİ TARAMADA
KARDİVASKÜLER HASTALIK RİSKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dr. Emine AZAK¹

¹ Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye,
azakemi@gmail.com.ORCID ID: 0000-0002-7841-1331)

GİRİŞ

Günümüzde çocukluk yaş grubunda spor aktivitelerine katılım giderek artmaktadır. Sporcularda düzenli yoğun egzersizin, hareketsiz popülasyona kıyasla ani kardiyak ölüm (AKÖ) göreceli riskini artırdığı bildirilmiştir. Spor esnasında gelişen AKÖ'e medyada geniş yer verilmesinden dolayı bu durum ailelerde ve spor öncesi değerlendirme yapan hekimlerde kaygıya neden olmaktadır. Çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine spora katılım raporu almak için başvurular oldukça sıktır. Çocukların spora güvenli katılımlarını en üst düzeye çıkarmak için spor öncesi kardiyak değerlendirme başta olmak üzere diğer sistemlerinde dâhil edildileceği sağlık taraması mutlaka yapılmalıdır. Birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de spora katılım öncesi risk faktörleri açısından sağlık taraması önerilmektedir. Spor öncesi katılım raporları için ülkemizde kabul edilen standart bir yaklaşım yoktur. Genel olarak klinikler kendi tecrübe ve pratikleri ışığında tetkikler yapmaktadır. Son yıllarda, spora katılım öncesi taramadan geçirilmeyen ancak müsabaka sırasında AKÖ gerçekleşen sporcuların ailelerinin açtıkları davaların sayısında artışın olduğu dikkati çekmektedir. Tüm bu nedenlerden ötürü konunun sadece tıbbi değil sosyal ve hukuki yönlerden de gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Ani Kardiyak Ölüm

Ani kardiyak ölüm, klinik bulguların başlangıcından sonraki ilk bir saat içinde ani bilinç kaybı ile prezante olan kardiyak kaynaklı doğal

ölüm; önceden varlığı bilinse de ne zaman ve nasıl ölüme sebep olacağı tahmin edilemeyen kardiyak hastalık olarak tanımlanır [**Priori vd, 2001**]. Çalışmalarda AKÖ'ün kardiyak kökenli nedenlerinin oranı %52-72 arasında değişmektedir [**Corrado vd, 2006**]. Ani kardiyak ölüm vakalarının çoğu sessiz kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklandığı için AKÖ riski taşıyan sporcuların katılım öncesi taranması büyük önem taşımaktadır.

Spor ve Ani kardiyak ölüm

Genç sporcularda hipertrofik kardiyomiyopati (HCM), koroner arterlerin anormal çıkışı ve seyir anomalileri ile aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi (ARVD) AKÖ'ün en sık nedenleri arasındadır. Özellikle sol koroner arterin sağ sinus valsavadan çıktığı vakalar daha mortaldir [**Cohen ve Slika, 2012**]. Göğüste künt travmaya bağlı malign aritmi (commotio kordis), miyokardit, kapak hastalığı, aort rüptürü (Marfan sendromunda) ve kardiyak iyon kanalopatileri (katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi, Brugada sendromu, uzun veya kısa QT sendromu) AKÖ'ye daha az neden olur [**Asif vd, 2013; Maron vd, 2007**] .

Spor aktiviteleri öncesinde yapılan sağlık taramasında ilk amacımız AKÖ'e sebep olabilecek kardiyak kökenli bir anormalliğin ortaya çıkarılmasıdır. Spor öncesi değerlendirmede taramanın nasıl yapılacağı halen tartışmalıdır, standart bir tarama programı yoktur ve dünyada bu konuda bir fikir birliği sağlanmış değildir. Ayrıntılı öykü, fizik muayene, elektrokardiyogram (EKG) ve ekokardiyografi (EKO)

spora katılım öncesi değerlendirmenin kilit noktalarıdır. Bununla birlikte bazı vakalarda EKG ve EKO'nun düşük duyarlılıkları nedeniyle kardiyak manyetik rezonans (MR) gibi daha ileri uygulamalara duyulan ihtiyacı gündeme getirmiştir [**Mavrogeni vd, 2019**]. Yarışmalı sporlar öncesi kardiyak muayene için uluslararası ya da ulusal standardizasyon ve kılavuzlar geliştirilmesi spor esnasındaki AKÖ riskinin en aza indirilmesi açısından son derece önemlidir. Özellikle kardiyolog tarafından EKG ve/veya EKO ile değerlendirme morbidite ve mortaliteyi önemli derecede azaltır.

Sporcularda AKÖ riski spor yapmayı bırakmış olanlarda normal popülasyona göre 2.5 kat, yoğun egzersiz yapanlarında ise 2.8-4.5 kat artmaktadır [**Maron vd, 2007; Tester ve Ackerman, 2006**]. Yoğunluğu fazla antrenman yapmaları, daha fazla yarışmalı spor aktivitelerine katılımın olması, koroner arter hastalığı ve HCM sıklığının daha fazla görülmesi gibi nedenlerden dolayı erkek cinsiyet AKÖ için bağımsız risk faktörüdür. Sporun türü, yarışmalı olup-olmaması, yoğunluğu, cinsiyet, yaş, ırk ve genetik özelliklere bağlı olarak sportif faaliyetlerde AKÖ açısından risk oranı değişebilir. [**Patel ve Lantos, 2011; Maron, 2003**]. Sporcularda AKÖ'e neden olan kalp hastalıkları Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1. Sporcularda AKÖ Nedeni Olan Kardiyak Hastalıklar

HCM (Hipertrofik kardiyomiyopati)** (En sık)
ARVD (Aritmojenik sağ ventrikül displazisi/kardiyomiyopatisi)** (İtalya'da en sık)
Dilate kardiyomiyopati
Restriktif kardiyomiyopati
Miyokardit, endokardit, perikardit
Post-operatif konjenital kalp hastalıkları
Pulmoner vasküler obstrüktif hastalık, pulmoner hipertansiyon, Eisenmenger
Aort stenozu, Aort koarktasyonu
Mitral valv prolapsusu
Konjenital koroner arter çıkış-seyir anomalileri (ALCAPA*, ARCAPA**, anormal sinus valsalva çıkışı, myokardiyal bridging)
Edinsel koroner kalp hastalıkları [geçirilmiş Kawasaki hastalığı, Erken aterosklerotik kalp hastalığı (<35 yaş nadir)]
Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi (CPVT)
Konjenital ya da edinsel Long-QT sendromları
Kısa QT sendromu
Wolf-Parkinson-White Sendromu
Konjenital kalp blokları (II. derece tip-2 ve 3. derece atriyoventriküler blok)
Brugada Sendromu
Elastisite Sendromları (Ehlers-Danlos ve Marfan Sendromu)
Aort diseksiyonu (genellikle Marfan Sendromu ile birlikte)
Kalp transplantasyonu sonrası

**ARCAPA; Pulmoner arterden kaynaklanan anormal sağ koroner arter; *ALCAPA: Pulmoner arterden kaynaklanan anormal sol koroner arter.

Spora katılım öncesi tarama programında tıbbi kılavuzlar ve tavsiyeler açısından ülkeler arasında farklılıklar olabilmektedir. Finansal nedenlerden dolayı birçok ülkede spor öncesi kapsamlı bir taramanın

yapılması kısıtlıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, EKG olmadan öykü ve fizik muayene ile İtalya ve İsrail'de öykü ve fizik muayeneye ek olarak 12 kanallı EKG ile tarama yapılmaktadır [Maron vd, 2015]. Bazı Avrupa ülkelerinde ise spor öncesi tarama sadece uluslararası, olimpiik veya profesyonel spor yapanlarda zorunludur [Corrado vd, 2011]. Japonya'da ise 1973 yılından itibaren 1., 7. ve 10. sınıflarda öykü, fizik muayene ve EKG bulguları ile kardiyovasküler sistem taraması zorunlu olmuştur [Maron vd, 2014].

Özellikle yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçları da dikkate alındığında EKG bulgularının AKÖ'e neden olacak bir hastalığı tespit etmek için sadece öykü ve fizik muayeneye üstünlüğü olup olmadığı konusu halen tartışmalıdır [Haneda vd, 1986]. Bu iki yaklaşımı karşılaştıran bazı çalışmalarda EKG ile taramanın mortalite üzerine yararı gösterilememiş olsa da öykü ve fizik muayene ile birlikte EKG'nin değerlendirilmesi AKÖ açısından duyarlılığı en az 2 kat arttırdığı bildirilmiştir [Maron vd, 2009].

Spor faaliyetleri sırasında AKÖ riski oluşturan birçok genetik hastalık otozomal dominant geçiş gösterdiğinden dolayı etkilenmiş sporcuları saptanmasında aile öyküsüne oldukça fazla dikkat etmeliyiz. Akrabalarında AKÖ öyküsü (kadınlarda ≤ 65 yaş, erkeklerde ≤ 55), HCM, dilate kardiyomyopati, Long QT ve Brugada sendromu gibi kardiyak iyon kanolopatileri, erken koroner kalp hastalığı ve ciddi olan diğer kardiyovasküler hastalıklar sorgulanmalıdır. Ayrıca hikayede eforla ilişkili göğüs ağrısı ya da göğüste rahatsızlık hissi, presenkop, senkop, taşikardi, dispne ve çabuk yorulma gibi bulgular

sorgulanmalıdır. Fizik muayenede Marfan sendromu stigmaları, zayıf femoral nabız, $\geq 2/6$ sistolik üfürüm, sistolik klik, diyastolik üfürüm, hipertansiyon ve aritmi saptanması spora katılımında kardiyak yönden uyarıcı olabilecek bulgulardır [Maron, 2007]. Gizli kardiyak hastalığa sahip sporcuların birçoğu semptomsuz olsalar bile eforla ilişkili senkop öyküsünün olması AKÖ'e neden olan HCM, iyon kanal bozuklukları ve anormal sinüs orijinli konjenital koroner arter çıkış ve seyir anomalileri açısından şüphelenmemize neden olur [Maron vd, 2004].

Sporcu Kalbi

Yürüme, koşma, yüzme, kürek çekme, bisiklet sürme ve kayma gibi uzun bir mesafe ya da uzun bir sürenin üstüne çıkarmak olan aerobik egzersizler dayanıklılık sporları (dinamik-izotonik egzersiz,aerobik) olarak adlandırılır. İzometrik egzersiz (strength, statik, aneorobik) yani güç sporları (güreş, ağırlık kaldırma) ise anaerobik dayanıklılığı ve iskelet kas boyutunu geliştiren kas kontraksiyonunu uyarmak için direnç kullanımına bağlı egzersiz çeşitleridir.

Dayanıklılık (endurans, izotonik) sporlarında maksimal oksijen uptake artışı olur ve periferik vasküler direnç düşer. Volüm yüküne bağlı olarak kardiyak boşluklarda dilatasyon izlenir. İzometrik, egzersizler oksijen tüketimi ve ventrikül output artışına neden olmazlar ya da çok az olurlar ve periferik vasküler direnci yükseltirler. Ventrikül üzerinde basınç yükü oluşturduklarından dolayı ventrikül duvar kalınlığında

artıŖa neden olurlar. Endurans sporlarının düzenli yapıldığında germe sporlarına göre kardiyak sistem üzerinde daha faydalı deėiŖiklikler oluŖturduėu bilinmektedir.

Sporcu kalbinin uzun süreli egzersize verdiği yanıt sporun eŖidine göre farklılık gösterir. Dayanıklılık sporları sol ventrikülde geniŖleme ile birlikte sol ventrikül duvar kalınlığında artıŖ yaparken, germe sporları ise tek baŖına sol ventrikül duvar kalınlıklarını arttırabilmektedir. Sol ventrikül duvar kalınlığını en çok arttıran ağırlık kaldırma gibi sadece statik komponenti yüksek olan sporlar değil aksine sol ventrikül duvar kalınlığını en fazla arttıran ve en riskli grup bisiklet, kürek çekme ve kanoculuk gibi her iki komponenti de yüksek olan kalp üzerinde dual etki yapan kombine egzersizlerdir **[Thompson, 2007; Maron, 2009]**.

Sporcularda anormal gibi gördüğümüz çoğu bulgu gerçekte normalin bir varyantı olarak karŖımıza çıkmaktadır. Fakat tamamıyla semptomsuz olan bir sporcuda nadir de olsa majör kardiyak sorun ile karŖılaŖılabilir. Sporcularda görülen kardiyak deėiŖiklikleri ani kardiyak ölümün diğer nedenlerinden ayırt etmek gerekir **[Maron vd, 2015]**.

Haftada 3 saatten fazla egzersiz yapan sporcuların yarısında kardiyovasküler adaptasyona bağlı yapısal ve elektriksel deėiŖiklik deėiŖiklikler oluŖabilir. EKG'de kendini gösteren bu deėiŖiklikler diğer kardiyak hastalıklara ait bulgular ile karŖılabılır **[Sheikh vd, 2014]**. Sporcularda EKG 'de fizyolojik adaptasyon ve normal varyant

bulguları Tablo-2’de özetlenmiştir [**Corrado vd, 2010; Drezner vd, 2013,**];

Tablo-2. Sporcularda EKG’deki Fizyolojik Adaptasyon ve Normal Varyantları

<i>ESC Kriterleri</i>	<i>Seattle kriterleri</i>
a. Sinüs bradikardisi (≥ 30 /dk) b. Birinci derece atriyoventriküler blok c. İnkomplet sağ dal bloğu (RBB) d. Sol ventrikül hipertrofinin izole QRS voltaj kriteri (sol aks, sol atriyal genişleme, ST depresyonu, T dalga (-) veya patolojik Q hariç) e. Erken repolarizasyon	ESC kriterlerinin tamamına ilaveten; a. Sinüs aritmisi b. Ektopik atriyal vuru veya nodal ritim c. İkinci derece Mobitz Tip I (Wenckebach) Atriyoventriküler Blok d. Atletlerde V1-V4 kubbe şeklinde yükseldiği ve T dalgasının ters döndüğü

Spor öncesi kardiyak tarama

Yapılmış geriye dönük bir çalışmada; spor öncesi taramadan geçmiş olmasına rağmen AKÖ görülen antrene sporcuların yalnızca %3’ünde hikaye ve fizik muayenede kardiyak hastalık şüphesinin bulunduğu ve sporcuların hiçbirinin yarışmalara katılmasının engellenmediği anlaşılmıştır [**Maron vd, 1996**].

Spora katılım öncesi taramada Amerikan Kalp Derneği (AHA) uzlaşma paneli önerileri şu şekildedir [**Thompson, 2007; Madsen vd, 2013**];

1.Öyküde;

- Egzersiz ile olan göğüste rahatsızlık hissi, senkop, nefes darlığı ve yorgunluk,

- Geçmişte kardiyak üfürüm, sistemik hipertansiyon veya kalp hastalığı,
- Ailede öyküsünde AKÖ ya da AKÖ ile ilişkili herhangi bir durum.

2. Fiziki incelemede;

- Oturur pozisyonda Brakialden kan basıncı ölçümü,
- Ayaktave supin pozisyonda prekordiyal oskültasyon,
- Femoral ve radial nabızların birlikte palpasyonu (koarktasyonun dışlanması),
- Marfan sendromuna ait fiziksel stigmatların araştırılması.

Yukarıdaki bulgulardan birinin dahi pozitif olması durumunda ileri tetkik ve araştırma gerekir. Hastalıkların düşük prevalansı, yüksek yanlış pozitiflik oranı, düşük duyarlılık, yüksek maliyet ve sonuçların yetkili biri tarafından değerlendirilmesinin gerekliliğinden dolayı EKG'nin rutin olarak kullanılmasını AHA'ya göre önerilmemiştir. Ancak ESC (Avrupa Kardiyoloji Derneği) tarafından ise bu düşünce uygun bulunmamış ve EKG'nin rutin olarak kullanılmasının gerektiği kabul edilmiştir. Tüm bunların sonucunda EKG'nin spora katılım öncesi taramada gerekli olup olmadığı halen tartışılmaya devam etmiştir [Thompson, 2007].

Madsen NL ve ark. Çalışmasında % 53 oranında sağlık personelinin sporcu taramaları sırasında AHA'nın belirlediği ölçütlerinden haberdar olmadığı, doktorların sadece % 5.7'sinin spor öncesi taramada AHA'nın belirlediği kriterlere tamamen uygun bir

değerlendirme yaptığı bildirilmiştir. Bu nedenle öykü ve fizik muayenenin mutlaka deneyimli kişiler tarafından yapılması gerektiği bildirilmiştir [Madsen vd, 2013].

Kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesinde anamnez ve fizik muayeneden sonra kolay ulaşılan ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC: ESC: European Society of Cardiology) ve Seattle önerileri doğrultusunda Sheikh ve ark. tarafından revize edilmiş anormal EKG bulguları tanımlanmıştır (Tablo-3) [Sheikh, vd, 2014].

Tablo-3. Sporcularda Anormal EKG Bulguları İçin Kabul Edilmiş Kriterler

<i>İleri inceleme önerilmez</i>	<i>İleri inceleme gerekebilir^{#,*}</i>	<i>İleri inceleme önerilir</i>
Sinüs bradikardisi İnkomplet RBB 1. derece AV blok Erken repolarizasyon İzole sol ventrikül hipertrofisi voltaj kriteri	Sol atrial genişleme Sağ atrial genişleme Sol aks -Sağ aks sapması Sağ ventrikül hipertrofisi Siyahlarda V1-V4'e kadar T(-) ve kubbemsi ST	Komplet LBB veya RBB QTc uzaması (Erkek: QTc \geq 470 msn, Kız: QTc \geq 480 msn Pre-eksitasyon Atriyal/ventriküler erken atımlar (\geq 2 PVC/10 sn) Patolojik Q dalgası ST depresyonu Beyazlarda V1, siyahlarda V4 sonrası T(-) Brugada benzeri erken repolarizasyon

[#]Tek kriter+aile öyküsü veya anormal muayene bulgusu yoksa ileri inceleme önerilmez, ^{}İki veya daha fazla kriter varlığında ileri inceleme önerilir. LA: Sol atrium, RA: Sağ atrium, RBB: Sağ dal bloğu, LBB: Sol dal bloğu, LVH: Sol ventrikül hipertrofisi, PVC: Prematür ventriküler kontraksiyon*

Spora katılım öncesi taramada sadece öykü ve fizik muayenenin yeterli olduğu konusunda ciddi endişeler mevcuttur. Çalışmalarda öykü ve fizik muayenenin birlikte olduğunda duyarlılığının % 0-33 arasında değiştiği bildirilmiştir. Ani kardiyak ölüm görülen olguların % 60-80'inde önceden herhangi bir klinik bulgu olmadan ilk belirti kardiyak arrest olabilir [Asif vd, 2013]. Postegzersiz senkop iyi huylu olarak kabul edilmektedir ve egzersiz sırasında görülen kardiyak nedenli diğer senkoplar açısından ayırıcı tanının yapılması gerekmektedir [Chon ve Slika, 2012].

Maron BJ ve ark.'nın çalışmasında sporcularda koroner arter anomalisi olanların 1/3'ünde, HCM nedeniyle hayatını kaybeden sporcuların ise sadece % 21'inde ölüm öncesi semptom ya da bulgu olduğu bildirilmiştir [Maron vd, 2015]. Sporcuların % 9'unda öykü, fizik muayene ve EKG'de anormal bulgular saptanırken, EKO ve kardiyak MR ile sadece % 2'sinde spor yapma sakıncalı bulunmuştur. Öykü, fizik muayene, efor testi ve EKG ile rutin tarama yapılan ülkelerde spor sırasındaki ani ölüm riski ile ilişkili kalp hastalıklarının tespit edilme riski ancak yarı yarıya azaltılabilmektedir [Maron vd, 2015; Dağ vd, 2018].

Sporcularda EKG taraması, ani kardiyak ölümle (AKÖ) ilişkili durumların tespitini artırır, ancak kardiyojenerik merkezlerinin dışında yapıldığında yanlış pozitif sonuçlarla ilgili endişeler devam etmektedir. Hipertrofik kardiyomyopati olgularının % 75-95'inde EKG bulguları anormal olup sıklıkla hipertrofi gelişmeden önce tespit edilir [Priori vd, 2001, Maron vd, 2004]. Ayrıca EKG; Long- QT

sendromu, Brugada sendromu ve ventriküler artimi ile ilişkili diğer klinik durumların tanısında yardımcıdır. Ventriküler prematür kompleksler (PVC) ve ST-T değişikliklerinin gözlenmesi miyokardit; prekordiyal derivasyonlarda (V1-V3) T dalga inversiyonu ve epsilon dalgasının gözlenmesi ARVD için şüphe uyandırmalıdır. Aile öyküsünde Long-QT sendromu olan ve genetik olarak etkilenmiş bireylerin önemli bir kısmında EKG kayıtlarında QT mesafesinde uzama saptanmayabilir. Aynı şekilde, konjenital koroner arter anomalisi olan bireylerde de genellikle EKG'de herhangi anormal bulgu görülmeyebilir [Maron, 2003; Petek vd, 2020].

Drezner ve ark.'nın 790 genç erişkini değerlendirdikleri çalışmada EKG'de anormal bulguların oranını % 2.8 olarak saptanmış ve toplam 5 kişide (% 0.6) AKÖ ile ilişkili kardiyak bulgular (1'i HCM, 3'ü Wolff ParkinsonWhite sendromu ve 1'i Long-QT) tanımlamışlardır [Drezner vd, 2015].

Kolej sporcularında 2010 ve 2016 yılları arasında spora katılım öncesi gerçekleştirilen bir çalışmada, yerel hekimler (IC) ve bir spor kardiyoloji merkezi (SCC) arasında hem Seattle Criteria (SCC-SC) hem de International Criteria (SCC-IC) kullanılarak EKG bulguları karşılaştırıldı. Çalışmada toplam 2445 atlet EKG'si (ort. yaş 18.5; % 57.1 erkek; % 63.2 Kafkas ve % 15.3 Afrika kökenli Amerikalı) incelendi. Anormal olarak yorumlanan EKG'lerin oranı SCC-IC ve SCC-SC arasında benzerdi (sırasıyla % 3.5'e karşı % 3.4; $p = 0.94$), ancak SCC-IC yorumuna göre daha düşüktü (%1.5, $p < 0.001$). Yerel doktorlar tarafından normal, ancak SCC-SC ($n=33$) ve SCC-IC ($n =$

16) standartları tarafından anormal olarak yorumlanan EKG anormallikleri olarak patolojik Q dalgaları (n=15 SCC-SC; n=3 SCC-IC), T dalgası inversiyonu (her ikisi de n=8) ve ST depresyonları (her ikisi de n=3) idi. Seattle Kriterlerinin (n=1388) yayınlanmasından bir yıl sonra taranan SCC-IC ve SCC-SC arasında EKG yorumlama benzerliği % 97.5 saptanarak doğruluğu daha da artırmak için EKG yorumlama standartlarının tek tip olarak uygulanması önerilmiştir **[Petek vd, 2020]**.

Spora katılım öncesi 974 çocuğun değerlendirildiği başka bir çalışmada 6 kişide (% 0.4) EKG ve EKO'da anormal kardiyak bulgular (4'ü aort kök dilatasyonu, 2'si Long-QT Sendromu) saptanarak spor yapamaz raporu verilmiştir **[Dağ vd, 2018]**. İtalya'daki çalışmada sporcuların % 0.2'sine kardiyomiyopatiler, Long-QT sendromu gibi ritim bozuklukları, sıklıkla aort kapak darlığı olmak üzere kapak hastalığı, koroner arter hastalığı ve Marfan sendromu ile ilişkili kardiyak patolojilerden dolayı spor aktiviteleri yasaklanmıştır **[Corrado vd, 2006]**.

Ekokardiyografi; sol ventrikül hipertrofisi, valvuler kalp hastalıkları (mitral kapak prolapsusu, aort stenozu gibi), Marfan sendromundaki aort kök dilatasyonu, miyokardit ve dilate kardiyomiyopatideki sol ventrikül disfonksiyonu gibi AKÖ'e neden olabilecek durumların değerlendirilmesini sağlar. Tüm bu tarama yöntemlerine rağmen bazı önemli patolojilerin saptanması her zaman mümkün olmamaktadır. Örneğin, HCM'de hipertrofik faz (<14 yaş hasta) öncesinde EKO incelesinde HCM'ye ait bulgular görülemeyebilir. Aile taramasında

HCM olan sporculara adolesans dönemi boyunca yılda bir kez EKO incelenmesi yapılmalıdır [**Maron vd, 2018**].

Ülkemizden yapılan yakın tarihli bir çalışmada spora katılım öncesi yaş aralığı 6-18 yıl olan 1710 çocuk EKG ve EKO ile kardiyak patolojiler açısından değerlendirilmiş, 58 (% 3.4) olguda EKG’de, 125 (%7,3) olguda EKO’da anormal kardiyak bulgular saptanarak (2’sinde Long-QT, 4’ünde sol ventrikül hipertrofisi, 2’sinde aort kapak-aort kök dilatasyonu) toplam 8 (% 0.45) olguya spora katılım onayı verilmediği belirtilmiştir [**Kaşar ve Ertürk, 2020**].

Aort kökü çapı; vücut yüzey alanı, yaş ve cinsiyet gibi antropomorfik değişkenlerle orantılıdır. Genel olarak normal aort kökü çapının üst sınırı erkeklerde 39.1 mm ve kadınlarda 37.2 mm’dir [**Roman vd, 1989; Vasan vd, 1995**]. Biküspit aort kapağı olan sporcular için, stenoz olmadan aort dilatasyonu varsa sadece düşük yoğunluklu sporlara (okçuluk, dalış, binicilik, eskrim, beyzbol, masa tenisi) spora katılabilecekleri yönünde olup, aort kökü ve çıkan aortun 6 ay aralar ile EKO takibi gerektiği bildirilmiştir [**Maron vd,2015; Roman vd, 1989**].

Hipertrofik kardiyomyopati hastalarının yaklaşık % 10’unda EKG bulguları bulunmayabilir. Rowin ve ark., kardiyak MR ile HCM tanısı kesinleşmiş 114 hastanın % 10’unda EKG’de anormal bulgu saptamadıklarını belirtmişlerdir [**Rowin vd, 2012**]. Pelliccia ve ark. önemli kardiyak problem saptanmış sporcuların ortalama %50’inde anormal bir EKG bulgusu olmadığını bildirmişlerdir [**Pelliccia vd,**

2007]. İyon kanalopatilerinin bir kısmında da bulgular her zaman tipik olmayıp uyarı testleri ile ileri tarama gerekebilir. Marfan sendromunda aortik diseksiyon ve bazı koroner arter hastalıklarında erken dönemde EKG’de patolojik bulgu göremeyebiliriz [**Asif vd, 2013**].

Kardiyak boşlukların genişliği ve duvar kalınlıklarının klinik olarak yaşa göre kabul edilebilir ölçümleri aşması durumunda HCM, dilate kardiyomiyopati ve ARVD gibi hastalıklar açısından tanının konulması oldukça önemlidir. Erişkin erkek sporcuların % 2’sinde kabul edilebilir düzeyde (13-15 mm) sol ventrikül duvar kalınlığında artış ve % 15’inde ise sol ventrikülde dilatasyonunun ileri bir (≥ 60 mm) düzeyde olabileceği saptanmıştır. Tanımlanan her iki durum benign sporcu kalbinin uç ölçüleri ile kardiyomiyopatinin ılımlı yapısal bulguları arasındaki “*gri bölge*”yi oluşturmaktadır [**Pellicia vd, 1991; Maron vd, 1995**]. Atlet kalbini HCM’den ayırmak yaşamsal açıdan büyük önem taşımaktadır. Çünkü fizyolojik değişiklikleri üst sınırdaki olan bir atleti spordan men etmek ne kadar gereksiz ise, HCM tanı kriterlerini alt sınırdan karşılayan bir sporcunun spor yapması da son derecede riskli bir durumdur. Eğer sol ventrikül duvar kalınlığı 13 mm altında ise fizyolojik sınırlardaki bir hipertrofiden, 15 mm’nin üstünde ise patolojik hipertrofiden bahsetmek doğru olarak kabul edilmektedir. Sol ventrikül duvar kalınlıklarının 13-15 mm arasındaki, gri zondaki hastalar için ise spor yapması açısından karar vermek güç olabilmektedir. Bu gibi olgularda spora ara verildiğinde fizyolojik hipertrofinin 1/3 oranında 3 haftada azalması beklenir, ancak atletlerin % 20’sinde değişikliklerin kalıcı

olduğu görülebilir. Özet olarak aktif olarak yapılan spor ile bağlantılı hipertrofi sporun bırakılması ile düzelirken, HCM’de ise bulgulara gerileme saptanmadığı gibi, aksine ilerleyici bir seyir görülebilir. Bu gibi olgularda EKO değerlendirilmesinin tanı için altın standart olduğu kabul edilir. Ek olarak kardiyak MR değerlendirilmesi, genotip tayini ve sürecin seyrindeki klinik ve morfolojik kayıtların takibi ile destekleyici bulgular sağlanabilir [Maron, 2009; Maron vd,1995]. HCM’de genç yaş, AKÖ için pozitif aile öyküsü, gen anomalisinin saptanması, rekürren senkop, ventriküler ve supraventriküler taşiaritmiler sporculardaki AKÖ açısından olası risk faktörleridir. Hipertrofik kardiyomyopati, genç sporcularda AKÖ’nün % 40-50’sini oluşturur. Klinik olarak HCM kabul edilen olguların travma ve çarpışma riskinin olmayacağı düşük efor gerektiren sporlar dışında birçok yarışmalı sportlardan men edilmesi gerekir. Bu gibi olgularda spor esnasında taşınabilir eksternal otomatik defibrilatorün varlığının AKÖ’ü tam olarak önleyebildiği kabul edilmemektedir [**Olgun ve Özer, 2006, Froozi vd, 2003**].

Tablo-4’de bazı öykü, klinik ve laboratuvar bulgularına göre HCM ve atlet kalbinin ayırımı özetlenmiştir.

Tablo-4. Hipertrofik Kardiyomyopatinin (HCM) Atlet Kalbinden Ayrımı

	<i>HCM</i>	<i>Atlet Kalbi</i>
Alışılmamış sol ventrikül hipertrofisi paterni	✓	-
Ciddi EKG değişimi	✓	-
Sol ventrikül diyastol sonu çapı	≤ 45 mm	≥ 55 mm
Sol atrial genişleme	✓	-
Asimetrik sol ventrikül hipertrofisi	✓	-
Sol ventrikül dolumu bozukluğu	✓	-
Diyastolik fonksiyonların Doku dopplerde bozulmuş olması	✓	-
Ailede HCM öyküsü	✓	-
Kız cinsiyet	✓	-
Spora ara verme ile bulguların gerilemesi	-	✓
Miyokardiyal liflerde anormal dizilim	✓	-
Maximum VO ₂ > 45 ml/kg/dk	-	✓
MR'da artmış gadalonyum gecikmesi	✓	-

Ekokardiyografik incelemede normal ve/veya sınırdaki sol ventrikül hipertrofisi saptanan ancak EKG'de anormal bulgular olması nedeniyle HCM kuşkusu mevcut olan olgularda kardiyak MR ile değerlendirilme yapılmalıdır. Kardiyak MR ile duvar kalınlık artışı veya anterolateral serbest duvar ve apekte olduğu gibi EKO ile görmenin zor yapıldığı sol ventrikül serbest duvarlarındaki segmental hipertrofinin değerlendirilmesi için gereklidir [Moon vd, 2004 ;Maron vd, 2009].

ARVD'de sağ ventrikül miyokardı adipö-fibroz doku ile yer değiştirir. EKO incelemesinde sağ ventrikül miyokardı normalden incedir ve hipokinetik segmentlerin olduğu gözlenir. Hastalığın evresi ilerledikçe

sağ ventrikül kavitesi çapında artış olur. Sporcular daha erken dönemde izlenen nefes darlığı, çabuk yorulma, çarpıntı, senkop ve AKÖ ile karşımıza çıkar. EKG’de V1-3’te QRS mesafesinde uzama (inkomplet veya komplet RBB şeklinde), V2 de T dalgasında tersleşme saptanması ve ventriküler taşikardi ataklarının LBB patterninde olması gibi bulguların tanının konulmasındaki sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksektir. ARVD tanısı için ekokardiyografik değerlendirme güvenilir olmayabilir. Kardiyak MR sağ ventrikülde motilite bozukluğu ile birlikte dilatasyon, anevrizma ve adipöz dokunun infiltrasyonu gibi strüktürel anomalilerin saptanması nedeniyle ARVD tanısı için en iyi non-invazif görüntüleme yöntemidir. Egzersiz ARVD’li olgularda AKÖ için risk faktörleri açısından en önemlisidir ve kesinlikle sportif faaliyetlere izin verilmemelidir [**Moon vd, 2004; Mavrogeni vd, 2018**].

Kardiyak MR’ın özellikle kardiyak eksantrik hipertrofi saptanmış olgularda EKO’ya üstünlüğü kesinlikle tartışılmazdır. Özellikle sağ ventrikül anterolateral duvar, interventriküler septum posteriyoru ve segmental apikal etkilenmenin olduğu olgularda EKO’ya göre daha üstün değerlendirme sunar [**Maron, 2009**].

Kardiyak MR ile kesin biventriküler değerlendirme yapılır ve EKO’nun doğasında bulunan akustik pencerenin olmaması veya operatörün deneyimi nedeniyle düşük kaliteli görüntüler sınırlamalar olmaksızın büyük ölçüde tekrarlanabilir. Ayrıca, hastaların gelecekteki kardiyak olaylar için artan riskinin göstergesi olan miyokard replasman fibrozusunu, kontrast enjeksiyondan 15 dakika

sonra elde edilen geç gadolinyumla güçlendirilmiş (LGE) görüntülerle etkili bir şekilde tespit edilebilir. Son olarak, LGE tarafından tanımlanmayan yaygın miyokard fibrozu, kontrast sonrası T1 haritalama (post-contrast T1 mapping) ile de tespit edilebilir. Bu nedenle yapılmış çalışmalarda senkop, pozitif aile öyküsü, AKÖ öyküsü, anormal/şüpheli EKG veya EKO'su olan tüm futbolcularda MR önerilmiştir **[Mavrogeni vd, 2019]**.

Diğer kardiyomiyopatileri olan sporcularda rekabetçi sporların göreceli riskleri hakkındaki veriler azadır. Dolayısıyla bu koşullara sahip sporcuların herhangi bir rekabetçi spora katılmamaları önerilir **[Priori vd, 2001; Maron vd, 2015]**.

Miyokardit, toksik, enfektif ve otoimmün nedenlere bağlı olarak miyokarda gelişen inflamasyondan kaynaklanır. Kronik kokain, adriamisin tedavisi, radyoterapi ve bazı metabolik toksinlerde benzer klinik tabloya sebep olabilir. Genç sporcularda egzersizle ilişkili AKÖ sebepleri arasındaki sıklığı fazladır. EKG'de nonspesifik ST-T dalgası değişiklikleri, patolojik Q dalgası, ventriküler ve supraventriküler erken kontraksiyonlar izlenebilir. EKO'da fokal ya da diffüz miyokardiyal disfonksiyon bulguları saptanabilir. Miyokardın elektriksel instabilitesine bağlı olarak aktif miyokarditi olan ya da iyileşme dönemindeki olgularda AKÖ görülebilir. Eğer sporcu miyokardit geçirmiş ise aktif spor hayatını tamamen sonlandırması gerekli değildir. Ancak akut miyokardit durumunda inflamasyon ve nekroze miyokard alanları egzersiz ile artacağı için mortaliteye neden olabilir. Bu durumda sporcuya klinik bulguların başlangıcından

sonraki 6 aylık süre için egzersiz kısıtlaması önerilir. Ventrikül fonksiyonlarının normal değerlerine dönmesi durumunda egzersiz testi yapılarak ve ek olarak 24 saatlik Holter kaydında aritmi saptanmaması durumunda yarışmalı spor yapmaları uygun görülebilir [**Maron vd, 1994**].

Miyokardial bridge (koroner arterin intramural seyri) inen sol ön koroner arterin miyokard tarafından bütünüyle çevrilmesi durumunda egzersizde AKÖ neden olabilir. Ayrıca iskemi orjinli aritmiler gözlenebilir. Koroner arterlerdeki stenozu azaltıp kan akımını arttırarak etkili olan beta bloker ilaçlar angina şikayetlerinde hafifleme sağlayabilir. Ancak sistolik bası uzun segmentte ve kritik darlığa sebep olması durumunda müdahale gereklidir. Bu olgular spora katılımdan önce EKO'da ventrikül fonksiyonları ve 24 saatlik Holter kaydında aritmi açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Çok kesitli bilgisayarlı Tomografi (BT) ya da koroner anjiyo koroner arter çıkış anomalilerinin kesin tanısı için gereklidir. Bazen EKO veya kardiyak MR'ın da bu tür amomalilerin ortaya çıkarılmasında faydası olabilir [**Maron vd, 2007; Maron vd, 2015**].

Çalışmalarda maraton gibi yorucu ve uzun müsabakalar sonrasında kardiyak troponin-T ve troponin-I gibi spesifik kardiyak enzimlerde artış olması geçici miyokardiyal hasarın göstergesi olabilir. Yoğun efor gerektiren spor faaliyetleri sonrasında geri dönüşümlü sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları olabilir [**Neilan vd, 2006**]. Ancak, uzun dönemde sporcunun kalbinde kardiyovasküler bozukluk saptandığına dair herhangi bir bulgu mevcut değildir.

Sonuç olarak sporcuların sağlığını ve spora güvenli katılmalarını en üst düzeye çıkarmak spora katılım öncesi taramanın amacıdır. Sporcu kalbindeki fizyolojik ve patolojik durumlarının klinik ayrımının dikkatli şekilde yapılması oldukça önemlidir. Uygun bir tarama için kilit nokta özgeçmiş-soy geçmişin sorgulanması ve ayrıntılı fizik muayenedir. Anamnez ve fizik muayene bulgularına ilaveten EKG ve/veya EKO ile değerlendirmenin morbidite ve mortaliteyi azaltmaya olan katkısı göz ardı edilemez. Bu noktada yarışmalı spor faaliyetleri öncesinde yapılacak kardiyak değerlendirme için ulusal standardizasyon oluşturularak bu konuda bir tarama kılavuzların geliştirilmesi son derece önemlidir. Spor sırasında gerçekleşen AKÖ'leri azaltmak için, çeşitli stratejiler geliştirmeye çalışılmıştır. Tarama ve koruma ile AKÖ için potansiyel adayların saptanarak spordan men edilmesi bu stratejinin en kilit noktasıdır. Böylelikle yarışmalı sporlar esnasındaki ani kalp ölümlerinin meydana gelmesi ve sporcuların gereksiz kısıtlamalar sonucunda psikososyal ve ekonomik açılardan mahrum bırakılmalarının önüne geçilebilir. Tüm taramalara rağmen AKÖ riski tamamıyla engellenemeyeceği akılda tutulmalıdır. Koruyucu önlemlere ek olarak olay sırasında alınacak tedbirlerin önemi oldukça fazladır. Sportif sahalarda mutlaka resusitasyon konusunda bilgili ve deneyimli ekip bulundurulmalı ve acil durum planı kesinlikle yapılmalıdır. Ayrıca eksternal kardiyak defibrilatörlerin yaygınlaştırılması akla gelebilecek önlemler arasında sayılabilir.

KAYNAKÇA

- Asif, I. M. (2013).** Sudden cardiac death in young athletes: what is the role of screening? *Curr Opin Cardiol*, 28:55-62.
- Cohen, Y. B. (2012).** The pre-sports cardiovascular evaluation: should it depend on the level of competition, the sport, or the state? *Pediatr Cardiol*, 33:417-427.
- Corrado, D. (2006).** Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA*, 296:1593-1601.
- Corrado, D. (2010).** Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J*, 31(2):243-259.
- Corrado, D. (2011).** Schmied C, Basso C, Borjesson M, Schiavon M, Pelliccia A, et al. Risk of sports: do we need a pre-participation screening for competitive and leisure athletes? *Eur Heart J*, 32:934-944.
- Dağ, H. (2018).** The risk assessment of sudden death among children before participation in sports. *Anatol J Fm* 2018;1(1):33.
- Drezner, JA. (2013).** Ackerman MJ, Anderson J, Ashley E, Asplund CA, Baggish AL, et al. Electrocardiographic interpretation in athletes: the Seattle criteria. *Br J Sports Med*, 47(3):122-124.
- Drezner, J. A. (2015).** Cardiovascular screening in college athletes. *JACC*, 65(21):2352-2361.
- Firoozi, S. (2003).** Risk of competitive sport in young athletes with heart disease. *Heart*, 89:710-714.
- Haneda, N. (1986).** Heart diseases discovered by mass screening in the schools of Shimane Prefecture over a period of 5 years. *Jpn Circ J*, 50:1325-1329.
- Kaşar, T. (2020).** Okul Çağındaki Çocuklarda Spora Katılım Öncesi Kardiyovasküler Riskin Değerlendirilmesi. *Smyrna Tıp Dergisi*, 3:8-13.

- Madsen, N. L. (2013).** Sudden cardiac death screening in adolescent athletes: an evaluation of compliance with national guidelines. *Br J Sports Med*, 47:172-177.
- Maron, B.J. (2004).** Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation*, 109: 2807-2816.
- Maron, B. J. (2014).** Assessment of the 12-lead electrocardiogram as a screening test for detection of cardiovascular disease in healthy general populations of young people (12–25 years of age): a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*, 64:1479-1514.
- Maron, B. J. (2009).** Comparison of U.S. and Italian experiences with sudden cardiac deaths in young competitive athletes and implications for preparticipation screening strategies. *Am J Cardiol*, 104:276–280.
- Maron, B. J. (1994).** 26th Bethesda Conference: Recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. Task force 3: Hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. *JACC*, 24: 880-885.
- Maron, B. J. (2015).** Eligibility and Disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task force 2: Preparticipation screening for cardiovascular disease in competitive athletes. *Journal of the American College of Cardiology*, 66:21:2356-2361.
- Maron, B. J. (1995).** Cardiac disease in young trained athletes: insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 91:1596-15601.
- Maron, B. J. (2004).** Proposal for contemporary screening strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 44: 2125-2132.
- Maron, B. J. (1996).** Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic and pathological profiles. *JAMA*, 276:199-204.

- Maron, B. J. (2007).** Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 115(12):1643-1655.
- Maron, B. J.(2015).** Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Preamble, principles, and general considerations. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(21):2343-2349.
- Maron, B. J. (2009).** Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart physiological remodelling: clinical significance, diagnostic strategies and implications for preparticipation screening. *Br J Sports Med*, 43:649-656.
- Maron, B. J. (2003).** Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 349: 1064-1675.
- Mavrogeni, S. I. (2018).** Tsarouhas K, Spandidos DA, Kanaka-Gantenbein C, Bacopoulou F. Sudden cardiac death in football players: Towards a new pre-participation algorithm. *Exp Ther Med*, 17(2):1143-1148.
- Moon, J. C. C. (2004).** Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart*, 90:645-9.
- Neilan, T. G. (2006).** Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *Eur Heart J*, 27:1079-1084.
- Olgun, H. (2006).** Doğumsal ve edinsel kalp hastalıklı genç ve çocuklarda spor. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 37:149-158.
- Patel, A. (2011).** Can we prevent sudden cardiac death in young athletes? the debate about preparticipation sports screening. *Acta Paediatr*, 100:1287-1301.
- Pelliccia, A (2007).** Prevalance of abnormal electrocardiograms in a large, unselected population undergoing preparticipation screening. *Eur Heart J*, 16:2006-2010.

- Pelliccia, A. (1991).** The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med*, 324:295-301.
- Petek, B. J. (2020).** Electrocardiogram interpretation in college athletes: Local institution versus sports cardiology center interpretation. *J Electrocardiol*, Sep-Oct;62:49-56.
- Priori, S. G. (2001).** Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 22:1374–1450.
- Roman, M. J. (1989).** Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol*, 64:507-12.
- Rowin, E. J. (2012).** Significance of false negative electrocardiograms in preparticipation screening of athletes for hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 110:1027-1032.
- Sheikh, N. (2014).** Comparison of Electrocardiographic Criteria for the Detection of Cardiac Abnormalities in Elite Black and White Athletes. *Circulation*, 129:1637-1649
- Tester, D. J. (2006).** The role of molecular autopsy in unexplained sudden cardiac death *Curr Opin Cardiol*, 21:166-72.
- Thompson, P.D. (2007).** The athlete's heart. In: *Textbook of Cardiovascular Medicine*, 3rd ed, Philadelphia, PA, Lippincott, Williams & Wilkins, 2007.
- Vasan, R. S. (1995).** Determinants of echocardiographic aortic root size: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 91:734-40.

BÖLÜM 9

MORBİD OBEZİTE VE VİTAMİN D EKSİKLİĞİ

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Sami İSLAMOĞLU¹

¹ Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, İstanbul, Türkiye.
ORCID-ID: 0000-0003-3426-6950

GİRİŞ

Dünyada en yaygın metabolik hastalık olan obezite dünya sağlık örgütü(WHO) tarafından salgın hastalık olarak kabul edilmektedir (1). Yüksek kalori alımına bağlı vücutta yağ birikimi ile karakterize olan obezite vücut kitle indeksi (VKİ) ile değerlendirilmekte ve tanımlanmaktadır (2). Morbid obezite $VKİ \geq 40,0$ arasında olan hasta grubunu tanımlamakta olup gelişmiş ülkelerde obezite prevalansının iki kat arttığı periyotta morbid obezite prevalansı dört katına çıkmıştır (3).

Vitamin D eksikliği ve yetersizliği de dünya çapında 1 milyardan fazla insanı etkileyen küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir (4). Obezitenin mi düşük D vitamini düzeyine neden olduğu yoksa düşük D vitamininin mi obeziteye neden olduğuna dair obezite ve vitamin D ilişkisi arasındaki sebep sonuç ilişkisi net değildir (5). Morbid obez hastalarda vitamin D eksikliğinin prevalansı yüksek olduğu bilinmekle birlikte hatalı ve yetersiz veriler mevcuttur (1,6). Bu derlemede morbid obezite ve vitamin D eksikliği güncel literatür eşliğinde ele alınmıştır.

1.MORBİD OBEZİTE

1.1 Epidemiyoloji:

2017 yılında NCD-RisC grubunun yaptığı çalışmaya göre dünya çapında yaşa göre standardize edilmiş obezite prevalansının artarak kızlarda 1975 yılında %0.7 iken 2016 yılında %5.6 ya çıktığı; erkeklerde obezite prevalansının 1975 de %0.9 iken 2016 yılında

%7.8 'e çıktığı saptandı (7). Bu çalışmada 1975-2016 yılları arasında 2416 populasyon bazlı çalışmanın biraraya getirilmesiyle 128 milyon katılımcı değerlendirilmiş ve morbid obezite prevalansının erkeklerde %0,6, kadınlarda %1,6 olduğu gösterilmiştir (2,7).

Türkiye'de ise TURDEP (Türkiye Diyabet Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması)-I ve TURDEP-II çalışmaları neticesinde obezite prevalansı %22.3 den %31.2'ye yükselirken; morbid obezite prevalansı %1'den %3.1'e çıkmıştır (8).

1.2 Obezite Patogenezi ve Vitamin D: Obezite patogenezi genetik faktörler ve çevresel faktörler başta olmak üzere multifaktöriyel birçok etmen rol oynamaktadır (2). Obez hastalarda vitamin D seviyesi düşük saptanmakta olup obezitenin düşük D vitamini yoluyla açması diğer yandan düşük D vitamini obeziteye katkı yapıp kilo kaybını engellemesi olası olabilir (5). Adipoz doku hem nükleer vitamin D reseptörüne ve hem de 1- α -hidroksilaz enzimiyle 25-hidroksi D vitamininden 1,25 –dihidroksivitamin D sentezleme yeteneğine sahiptir (9). Adipoz doku metabolik olarak aktif olup hem D vitamini regüle etmekte hem de onun tarafından etkilenmektedir (5).

2. VİTAMİN D EKSİKLİĞİ

2.1 Epidemiyoloji:

Afrika, Orta Doğu ve Asya'da daha fazla olmakla birlikte tüm dünyada vitamin D eksikliği prevalansı %14 olduğu tahmin edilmektedir (10). Vitamin D eksikliği ve seviyesi ile ilgili

araştırmalar sınırlı olup 11 Avrupa şehrinde Wielen ve ark yaptığı bir çalışmada erkeklerde %36, kadınlarda %47 saptamışken; Langlois ve ark yaptığı Kanada 'da 5300 kişinin dahil edildiği bir çalışmada populyasyonda %4 oranında eksiklik varken %10 oranında dűřük seviyelerde vitamin D saptanmıştır (11-12-13). Liu ve ark yaptığı 234.519 hastayı içeren 105 çalışmanın incelendiği meta-analizde vitamin D eksikliği (Vitamin D < 30 nmol/L) prevelansı %20 olup, yetersiz vitamin D (Vitamin D < 50 nmol/L) prevelansını %62 saptamışlardır (10). Dűřük vitamin D dűzeyinin farklı prevelanslarda saptanması coğrafi farklılık, beslenme alışkanlıkları, kentsel ve kırsal ekonomik gelişmişlikten kaynaklanabilir (10)

2.2 Vitamin D eksikliği patogenezi ve Obezite:

Vitamin D bařlıca güneř ıřıđı etkisi ile ciltte sentezlenirken dietle de alınabilmektedir. Hastalıkların oluřumundaki ve klinik gidiřattaki inflamatuvar sűreler vitamin D dűzeyinde dűřmeye neden oldukları için birçok hastalıkta dűřük D vitamini dűzeyi bildirilmiřtir (14). Adipoz dokuda vitamin D birikimi obez hastalarda dolařımda 25-hidroksi D vitamin dűzeyinde dűřmeye neden olabilmektedir (15). Yađ dokuda birikimin yanısıra morbid obezlerde dűřük güneř ıřıđı maruziyeti ve karaciđerde D vitamini aktivasyonunun inhibe edilmesi de etken olabilmektedir (6).

3. MORBİD OBEZİTE VE VİTAMİN D EKSİKLİĞİ:

Vitamin D konsantrasyonu ile kardiyovaskűler hastalıklar, serum lipid konsantrasyonu, inflamasyon, glukoz metabolizma bozuklukları, duyu duruğ bozuklukları, kilo alımı, multiple skleroz dahil birçok

hastalık ilişkili olabilmektedir (15). Vitamin D ‘nin kas-iskelet sistemi üzerine iyi bilinen etkilerine ilave olarak obezite ile ilişkisi giderek daha çok ilgi çekmektedir (10). Son zamanlarda VKİ ve özellikle adipozite ile vitamin D arasında ters ilişki gözlemlenmektedir (16). Obez hastalarda düşük vitamin D düzeyi ve yüksek parathormon seviyeleri görülmektedir (10). Yau ve ark. Yaptığı 15 çalışmayı içeren 3867 obez hastayı ve 9342 sağlıklı kişiyi içeren bir meta-analizde düşük vitamin D düzeyi ile artmış obezite riski arasında pozitif ilişki bildirilmiştir (17). Serum vitamin D düzeyinin belirlenmesinde genetik faktörlerin etkisi bilinmektedir (18). Adipoz dokuda mevcut olan VDR genindeki varyasyon obezite fenotipinin oluşumuna katkıda bulunabileceği hipotezi öne sürülmektedir. Bu hipotezde vitamin D ‘nin adipoz dokuda farklılaşmasına ve metabolizmasına direkt etkisi hem de insülin sekresyonundaki değişim neden olarak indirekt etkisi üzerinden VDR polimorfizminin obezite ile ilişkisi öne sürülmektedir. Vitamin D yağ dokuda aktif hale gelerek membran reseptörleri, fosfatazlar, nükleer ko-regülatör proteinlerle etkileşerek gen ekspresyonuna ve hücre haberleşmesine katılmaktadır (19).

3.1. Azalmış Güneş ışığı Maruziyeti:

Obezlerde vitamin D düşüklüğünün olası mekanizmalarından biri güneş ışığına daha az maruziyettir. Azalmış hareketlilik ve açık hava aktivitelerinden kaçınma güneş ışığına maruziyeti azaltmaktadır (16,20).

3.2. Diyetle Yetersiz D Vitamini Alımı:

Obez erkeklerde vitamin D alımının obez olmayanlara göre azaldığı görülmüştür (21). Ayrıca düşük kalsiyum ve vitamin D alımı kadın ve erkeklerde obezite ile ilişkili bulunmuştur (22).

3.3. Adipoz Dokuda Birikim:

Wortsman ve ark yaptığı çalışmada obez bireylerde vücut yüzey alanı daha geniş olmasına rağmen güneş ışığına maruziyet sonrası 24 saat içinde obez bireylerde kanda vitamin D₃ düzeyi %57 daha düşük bulunmuştur. En olası neden olarak cilt altı yağ dokunun daha fazla olması ve vitamin D₃'ün yağ dokuda birikimi öne sürülmüştür (15).

3.4. Artmış volüme bağlı dilüsyon:

Drincic ve ark. 686 hastada yaptıkları çalışmada ciltte sentezlenen veya alınan D vitamininin artan yağ dokuda dilüsyonun obez hastalarda düşük D vitamini düzeyini açıklayabileceğini öne sürmüşlerdir (23).

4. Obez hastalarda Vitamin D replasmanı:

Obez hastalarda vitamin D nin yağ dokuda depolanması, yetersiz güneş ışığı maruziyeti, beslenme ve diğer bilinmeyen nedenlerden dolayı 25 hidroksi D vitamin düzeyi obez olmayanlara göre daha düşüktür (24). Morbid obez hastalarda düşük maliyeti, etkinliği ve hastalıklarla ilişkili olması nedeniyle serum 25 hidroksi vitamin D, fosfor ve kalsiyumun rutin bakılması ve kalsiyum –D vitamini replasmanı önerilmektedir (1). Gallagher ve ark yaptığı çalışmada D vitaminine verilen cevabın vücut ağırlığı bağlı olarak değiştiği ve VKİ<25 olan hastalarda VKİ>25 olan hasta grubuna göre vitamin D

replasmanı sonrası serum vitamin 25-hidroksi vitamin D düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (24) Bu çalışmada kilolu ve obez hastalarda VKİ normal olan kişilere göre serum D vitamini düzeyindeki farklılığın volüm dilüsyonuna bağlı olabileceği bildirilmiştir. Mason ve ark yaptıkları bir çalışmada düşük D vitamini olan hastalara günlük 2000IU D vitamini verilmesinin kilo kaybı ve yağ kaybına etkisi olmadığını bildirmişlerdir (25). Bu çalışmadan yola çıkarak günlük dozun yetersiz kalması nedeniyle obez hastalarda günlük 2.5IU/kg dozunda olması gerektiğini öneren çalışmalar mevcuttur (26). Obez hastalarda vitamin D eksikliği için günlük 6000-10000IU, D vitamini >30ng/ml üzerinde tutmak için idame tedavisi olarak 3000-6000 IU vitD₃ vitamini replasmanı önerilmektedir (27).

5. SONUÇ

Obezite ve vitamin D eksikliği giderek yaygınlaşarak temel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Günümüzde morbid obezite için cerrahi ve medikal tedavi seçenekleri mevcut olup hastalarda tedavi öncesinde ve sonrasında vitamin D eksikliği yaygın görülmektedir. Vitamin D eksikliği ve obezite arasındaki genetik ilişkiyi araştırmak için vitamin D reseptör geni yanısıra birçok gen ile ilgili araştırma yapılmaktadır. Obez hastalarda yaşam tarzı değişikliğinin temelini oluşturan diyet uygulamaları esnasında kalsiyum, vitamin D ve fosfor seviyelerinin bakılması ve yeterli vitamin D replasmanı önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ybarra, J., Sánchez-Hernández, J., & Pérez, A. (2007). Hypovitaminosis D and morbid obesity. *The Nursing clinics of North America*, 42(1), 19–v. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2006.12.001>
2. Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu- 2019 https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/201905061639042019tbl_kilavuz5ccdc9e5d.pdf
3. Harbury, C. M., Verbruggen, E. E., Callister, R., & Collins, C. E. (2016). What do individuals with morbid obesity report as a usual dietary intake? A narrative review of available evidence. *Clinical nutrition ESPEN*, 13, e15– e22. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.02.001>
4. Holick M. F. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 18(2), 153–165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
5. Earthman, C. P., Beckman, L. M., Masodkar, K., & Sibley, S. D. (2012). The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *International journal of obesity (2005)*, 36(3), 387–396. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.119>
6. Dewey, M., & Heuberger, R. (2011). Vitamin D and calcium status and appropriate recommendations in bariatric surgery patients. *Gastroenterology nursing: the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates*, 34(5), 367–374. <https://doi.org/10.1097/SGA.0b013e318229bcd0>
7. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet (London,*

England), 390(10113), 2627–2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)

8. Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dincçag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yilmaz, T., Cakir, B., Tuomilehto, J., & TURDEP-II Study Group (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*, 28(2), 169–180. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9771-5>
9. Zehnder, D., Bland, R., Williams, M. C., McNinch, R. W., Howie, A. J., Stewart, P. M., & Hewison, M. (2001). Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86(2), 888–894. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7220>
10. Liu, W., Hu, J., Fang, Y., Wang, P., Lu, Y., & Shen, N. (2021). Vitamin D status in Mainland of China: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 38, 101017. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101017>
11. Ginter, J. K., Krithika, S., Gozdzik, A., Hanwell, H., Whiting, S., & Parra, E. J. (2013). Vitamin D status of older adults of diverse ancestry living in the Greater Toronto Area. *BMC geriatrics*, 13, 66. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-13-66>
12. van der Wielen, R. P., Löwik, M. R., van den Berg, H., de Groot, L. C., Haller, J., Moreiras, O., & van Staveren, W. A. (1995). Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet (London, England)*, 346(8969), 207–210. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91266-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91266-5)
13. Langlois, K., Greene-Finestone, L., Little, J., Hidiroglou, N., & Whiting, S. (2010). Vitamin D status of Canadians as measured in the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey. *Health reports*, 21(1), 47–55.
14. Autier, P., Boniol, M., Pizot, C., & Mullie, P. (2014). Vitamin D status and ill health: a systematic review. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 2(1), 76–89. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70165-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70165-7)

15. Wortsman, J., Matsuoka, L. Y., Chen, T. C., Lu, Z., & Holick, M. F. (2000). Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 72(3), 690–693. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>
16. Pourshahidi L. K. (2015). Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 74 (2), 115– 124. <https://doi.org/10.1017/S0029665114001578>
- 17 Yao, Y., Zhu, L., He, L., Duan, Y., Liang, W., Nie, Z., Jin, Y., Wu, X., & Fang, Y. (2015). A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(9), 14977–14984.
18. Ruiz-Ojeda, F. J., Anguita-Ruiz, A., Leis, R., & Aguilera, C. M. (2018). Genetic Factors and Molecular Mechanisms of Vitamin D and Obesity Relationship. *Annals of nutrition & metabolism*, 73(2), 89–99. <https://doi.org/10.1159/000490669>
19. Abbas M. A. (2017). Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 165 (Pt B), 369–381. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.08.004>
20. Compston, J. E., Vedi, S., Ledger, J. E., Webb, A., Gazet, J. C., & Pilkington, T. R. (1981). Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 34 (11), 2359–2363. <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.11.2359>
21. Kamycheva, E., Sundsfjord, J., & Jorde, R. (2004). Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromsø study. *European journal of endocrinology*, 151 (2), 167–172. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510167>
22. Kamycheva, E., Joakimsen, R. M., & Jorde, R. (2003). Intakes of calcium and vitamin d predict body mass index in the population of Northern Norway. *The Journal of nutrition*, 133(1), 102–106. <https://doi.org/10.1093/jn/133.1.102>
23. Drincic, A. T., Armas, L. A., Van Diest, E. E., & Heaney, R. P. (2012). Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin

- D status of obesity. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 20(7), 1444–1448. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.404>
24. Gallagher, J. C., Yalamanchili, V., & Smith, L. M. (2013). The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 136, 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.12.003>
25. Mason, C., Xiao, L., Imayama, I., Duggan, C., Wang, C. Y., Korde, L., & McTiernan, A. (2014). Vitamin D3 supplementation during weight loss: a double-blind randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 99(5), 1015–1025. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.073734>
26. Drincic, A., Fuller, E., Heaney, R. P., & Armas, L. A. (2013). 25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D₃ supplementation among obese adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(12), 4845–4851. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4103>
27. Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., Weaver, C. M., & Endocrine Society (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(7), 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>

BÖLÜM 10

BAZI KANSER TÜRLERİNİN İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ – 1 (IGF-1) DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Nizamettin GÜNBATAR¹

¹ VanYüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimler Fakültesi , Van, Türkiye.
nizam_gun2011@hotmail.com. ORCID ID: 0000-0002-6684-3970

1.GİRİŞ

Kanser, kardiyovasküler hastalıklar ile birlikte dünyanın her ülkesinde yaşam süresini kısaltan en önemli ölüm nedenlerinden biridir (Bulduk ve ark., 2017; Bray ve ark., 2021). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2019'daki tahminlerine göre, kanser, 183 ülkenin 112'inde 70 yaşından önce olan ölüm nedenleri arasında birinci veya ikinci sırada yer alırken, 23 ülkede ise üçüncü veya dördüncü sırada yer almaktadır (World Health Organization., 2020). Kanserinde önde gelen ölüm nedeni olmasındaki en önemli etkenlerden biride birçok ülkede kansere göre inme ve koroner kalp hastalığı ölüm oranlarındaki belirgin düşüşlerdir (Bray ve ark., 2021). Genel olarak, kanser insidansı ve mortalite dünya çapında hızla artmaktadır; bunun en önemli nedenleri arasında, nüfusun çoğalması, yaşlanması, aşırı yağlı diyet, sosyo ekonomik gelişme ve kanser için ana risk faktörlerinin yaygınlığı gelmektedir (Omran, 1971; Günbatır ve Bayıroğlu, 2015; Gersten ve ark.,1951).

Kanser, kontrolsüz hücre büyümesi ve hücrelerin metastatik özelliklerin kazanılması ile karakterize bir durumdur. Çoğu zaman, onkogenlerin aktivasyonu ve/veya tümör baskılayıcı genlerin deaktivasyonu, kontrolsüz hücre çoğalmasına ve apoptotik mekanizmaların inaktivasyonuna yol açar. İyi huylu tümörlerin aksine, kötü huylu tümörler, dokuya özgü hücrelerin bağlanması için gerekli olan reseptörlere bağlanarak metastatik özellik kazanır. Membran metaloproteazlarının aktivasyonu, metastatik kanser hücrelerinin yayılması için fiziksel bir ortam sağlar. Organizmada bu

genetik ve hücresel değişikliklerin meydana geldiği mutasyon, kromozomal translokasyon veya delesyon, sinyal yollarının düzensiz ekspresyonu veya aktivitesi gibi kanonik mekanizmalar bulunmaktadır. Bu olaylar, düzensiz hücre döngüsünü destekleyen ve/veya apoptotik yolları inaktive eden genleri aktive eder (Fearon ve Vogelstein,1990; Vogelstein ve Kinzler, 2004).

1.IGF-1

Büyüme faktörleri büyüme hormonuna (GH) bağımlı olan peptidlerdir (Salmon ve Daughaday, 1957). İnsülin benzeri büyüme faktörünün (IGF) 1 ve 2 olmak üzere iki türü bulunmaktadır (Hall ve ark., 1975). IGF çoğunlukla bölgesel olarak etki gösteren ve özel hücrelerde büyümeye sebep olan, insan proinsülinine benzeyen küçük peptidler olup, growth faktörler ailesi üyesidir. IGF-1, 70 amino asit, ve 7647 kdalton ağırlığına sahip olup, GH'nunun büyüme hızlandırmada temel aracısı olarak görev yapmaktadır (Reiter ve ark.,2003). IGF-1' in önemli görevleri arasında karaciger, kas ve fibroblastlarda dahil olmak üzere, birçok hücrede DNA sentezi ve mitozu uyarmakta gelmektedir (Onat ve ark.,2002). IGF-1 ayrıca invazyon esnasında tümör hücresi için kemotaktik ajan olarak görev yapmaktadır (Kumarve ark., 2003). IGF-1 büyüme ve metabolizmayı uyarıcı etkisini IGF-1 reseptörüne bağlanıp protein tirozin fosforilasyon zincirleme reaksiyonuna sebep olarak yapmaktadır (Hughes ve ark., 1993).Postnatal dönemde dolaşımda önemli seviyelerde bulunup, glukoregulator ve mitojenik etki özelliğine sahiptir.Yapı olarak IGF-2 'e benzer özellik gösterenIGF-1 ayrı özellikteki bir gen tarafından

şifrenlenmiştir. IGF-1 ve 2' ile proinsülin arasında sırası ile 26ve 25 aminoasit dizilimi ile benzerlik bulunmaktadır. İnsülin benzeri büyüme faktörlerde proinsülinde olmayan , "D bölgesi" olarak tanımlanan bir alan bulunmaktadır. IGF-1' ve 2 'deki D bölgelerinde 8 ve 6 aminoasid bulunmaktadır. Yaklaşık % 50 yapısal benzerliğe sahip olduklarından IGF'ler ile insülin birbirlerinin reseptörlerine bağlanabilmektedirler (Reiter ve ark.,2003).

1.1. IGF-1 Sentezi

IGF-1 üretimi karaciğerden köken almasına karşın, çoğu doku tarafında lokal olarak da üretilip otokrin/parakrin şekilde de etkin olabilmektedir (Boule ve ark., 2001). Karaciğer dolaşımında bulunan IGF-1 düzeyinin ayarlanmasında önemli bir role sahiptir. Büyüme hormonunun (GH) denetimi altında karaciğerde üretilip dolaşıma katılır (Yakar ve ark., 1999). Akut fiziksel egzersiz GH sekresyonunu arttıtararak IGF-1 ekspresyonunu düzenler (Günbatar ve ark.,2018). IGF-1 karaciğer dışında kemik, akciğer, kalp, dalak, böbrek, gibi dokulardada üretilmektedir. (Lowe ve ark., 1989). GH ve IGF-1'in dolaşım yoğunlukları IGF-1'in karaciğerden üretilmesi ve dolaşıma katılmasını düzenlenmektedir. Bu etkenler IGFBP-3 'ün konsantrasyonunuda düzenlemektedirler (Yakar ve ark., 1999). Serum IGF-1 konsantrasyonunun ayarlanması üzerinde yaş önemli bir belirteç olup bu etkisi yaşa bağlı GH'daki meydana gelen değişikliğe bağlıdır (Reiter ve ark.,2003).

1.2. IGF-1'in Yaş ve Vücut Ağırlığı Arasındaki İlişkisi

Dolaşımda bulunan IGF-1 ile yaş arasında negatif bir ilişki bulunurken (Janssen ve ark., 1998), IGFBP-3 konsantrasyonu ile aralarında daha az bir ilişki vardır (Benbassat ve ark., 1997). Yaşa bağlı olarak dolaşımdaki IGF-1 ve IGFBP-3' deki azalma muhtemelen yaşla azalan büyüme hormonu (GH) konsantrasyonu ile veya (Corpas ve ark., 1993) IGF-1' deki GH uyarımına karşı azalan duyarlılık ile ilişkilidir (Lieberman ve ark., 1994). Orta derece beden kitle indeksi (BMI) (26–27.9 kg/m²) olan kadınlar, hem zayıf hem de obez olan kadınlardan daha yüksek IGF-1 konsantrasyonlarına sahiptirler. Anoreksi nervozalı hastalarda düşük IGF-1 seviyeleri görülmüşken, vücut ağırlığı arttıkça bu değerlerin yükseldiği belirtilmiş olup (Argente ve ark., 1997) obezite durumunda ise düşük IGF-1 seviyeleri tesbit edilmiştir (Gianotti ve ark., 1998). Obezlerde artan yağlılık ve dolaşımdaki IGF-1 seviyeleri arasındaki ilişkinin kilo nedeni insülin ve GH' daki bozulmalardan kaynaklandığı belirtilmiştir (Maccario ve ark., 2002). Yüksek BMI ile daha düşük düzeyde IGFBP-1, IGFBP-2 konsantrasyonları arasında ilişki bulunmaktadır (Voskuil ve ark., 2001).

1.3. IGF-1 ve Yaşlanma

IGF-1 sentezi, başlıca GH tarafından düzenlendiği için; GH ve yaşlanma arasındaki ilişki, IGF-1 ve yaşlanma arasındaki ilişki için de geçerlidir. insanlarda dolaşımdaki IGF-1 düzeyleri doğumda çok düşük düzeyde olurken 40 yaşına kadar en yüksek seviyeye ulaşır, ilerleyen yaşlarda tekrar düzeylerinde azalma olmaktadır (Ünsal ve

ark., 2005). IGF-1' in yaşlanmanın da dahil olduğu bir çok fizyolojik durumlarda önemli nöroprotektif etkileri bulunmaktadır (Lichtenwalner ve ark., 2001). Yaşlanma ile beraber IGF-1' in dolaşımdaki seviyelerinin azaldığı ve buna yaşa bağlı olarak GH seviyelerindeki azalmanın neden olduğu düşünülmektedir (Donahue ve ark., 1990). Fare mutantlarında yapılan çalışmalarda IGF-1' in yaşlanmanın başlamasına neden olduğu ve yaşam süresini azalttığı ifade edilmiştir. Kalori kısıtlamasının plazma GH seviyelerinin artmasına ve plazma IGF-1 seviyelerinin ise azalmasına sebep olduğu rapor edilmektedir. Buna karşın kalori kısıtlama esnasında GH uyarısıyla IGF-1 parakrin sekresyonu doku seviyelerini sağlamaktadır (Accili ve ark., 1996). Yaşam süresi uzun olan laron cüce farelerinde GH seviyeleri yüksek, IGF-1 seviyeleri normallere göre yaklaşık %10 daha az olduğu bulunmuştur (Coschigano) ve ark., 2000).

1.4. IGF' nin Yapısı

IGF-1, IGF-2 aynı gen ailesi üyesi olup, embriyoda, fetüste, çocuk ve yetişkinlerde değişik gen özelliklerine sahiptirler (Adamo ve ark., 1993). IGF-1 ve IGF- 2'yi tek gen kodlamaktadır. Karmaşık bir yapıya sahip olan IGF-1 geni insanlarda 12. Kromozom üzerinde bulunur ve altı adet eksona sahiptir. Dokuz eksonu bulunan IGF-2 geni ise 11. kromozomda bulunmaktadır (Brissenden ve ark., 1984).

1.5. IGF' nin Gen İfadesinin Düzenlenmesi Büyüme hormonu IGF-1 gen ifadesinin ana düzenleyicisidir. GH uygulamasından sonra IGF-1 mRNA'da önemli bir artış olduğu bildirilmiştir. Estrojen IGF-1 mRNA'sını uterusu uyarırken, karaciğerde inhibe etmektedir

(Murphy ve Friesen, 1988). İnsanlar ve farelerde IGF-2 ifadesi embriyolojik dönemde yüksek olurken ekspresyonu düzenlenmesini etkileyen faktörler tam olarak bilinmemektedir (Rappolee ve ark., 1992). Fetal dokuda, hamilelik sonrasında IGF-2 mRNA seviyeleri düşmektedir (Stylianopoulou ve ark., 1988).

1.6. IGF Reseptörleri Değişik doku ve organlarda bulunan IGF reseptörleri IGF-1 ' in dolaşımdaki etkilerinin ortaya çıkarılmasının ana düzenleyicileridir. IGF reseptörleri dengeli bir büyümenin oluşmasında önemli role sahiptirler(De Meyts ve Whittaker, 2002). IGF-1 reseptörleri sayısı GH, ve tiroksin tarafından düzenlenir ve her hücre için 20 ila 35000 reseptör sağlanır. IGF-1 reseptörlerinin sayısını arttıran farklı büyüme faktörleri bulunmaktadır. Yüksek konsantrasyona sahip olup insülin reseptörlerine benzerlik gösteren tip 1 ve çoğunlukla, kondrositler, fibroblastlarda ve yaygın olarak bulunan tip 2 olmak üzere iki adet IGF reseptörü bulunur (Le Roith ve ark ., 2001). Kimerik reseptörlerinde IGF-1 ve insülin reseptörünün alfa-beta dimerlerini içerdikleri bulunmuştur. Bu özellik IGF-1'in insülin benzeri etkisine aracılık etmektedir (White, 2002).

2. BÜYÜME FAKTÖRÜ BAĞLAYICI PROTEİNLER

IGF'ler dolaşımda insülin benzeri büyüme faktörü proteini (IGFBP) olarak adlandırılan plazma proteinlerine tutunarak dolaşırlar (Rajaram ve ark., 1997). Büyüme faktörü bağlayıcı proteinler organizmada birçok dokuda üretilirler. Farklı özelliklere sahip altı adet IGFBP bulunmaktadır (Rajaram ve ark., 1997). Bunlardan IGFBP-3 miktarca en önemlisi olup ve dolaşımdaki IGF-1' in yaklaşık %80' nini

bağlamaktadır (Kadowaki ve ark., 1996). Dolaşımdaki IGFBP-3 miktarındaki azalmanın daha küçük proteinlere taşınan IGF-1 oranını artırması sonucu dokular içerisindeki IGF-1'in biyolojik yararlılığının artmasına neden olduğu belirtilmiştir (Holly ve Hughes, 1994). Bağlayıcı proteinlerdeki azalma, bağlayıcı proteinlere bağlı olmayan ve IGF-1 reseptörüne bağlanmaya müsait olan dolaşımdaki IGF-1 oranını yükselterek, IGF-1 biyolojik yararlılığını arttırmaktadır (Kadowaki ve ark., 1996). IGFBP-1 30 kDa ağırlığında olup amniyon sıvısında bulunurken, 31-36 kDa ağırlığına sahip IGFBP-2 ise serum ve beyin omurilik sıvısında bulunur. Dolaşımda bulunan en önemli bağlayıcı protein olan IGFBP-3, 38-43 kDa ağırlığındadır. İnsanlarda serumda da bulunan IGFBP-4 ilk kez sıçan serumunda izole edilmiştir. İnsan kemik hücrelerinde ve beyin omurilik sıvısında farklı molekül ağırlığına sahip IGFBP-5 tespit edilmiştir. Fibroblast hücrelerde ise IGFBP-6 görülmüştür (Rajaram ve ark., 1997). IGFBP'ler önemli görevleri arasında IGF'lerin dolaşımdaki yarılanma sürelerini uzatma, IGF'leri etki edecekleri hedef hücrelere taşımada ve IGF ile yüzey membran arasındaki ilişkiyi sağlamak bulunmaktadır (Rajaram ve ark., 1997).

2.1. IGFBP-3

IGFBP-3, post-natal serumda en fazla miktarda bulunan IGF bağlayıcı proteindir. Dolaşımda diğer IGFBP'lere oranla önemli derecede yüksek miktarda bulunmaktadır. Serum IGFBP-3 konsantrasyonu IGF-1 gibi yaşa bağlı olarak değişiklikler gösterirken, doğumda düşük, çocukluk çağı boyunca yükselip, puberte döneminde en yüksek

seviyesine ulaşmaktadır. IGFBP-3, asit labil subünit (ALS) ile birleşip IGF-1 ve IGF-2'yi bağlar. Bu kompleks yapı hemen hemen serumdaki tüm IGF'leri taşıma özelliğine sahiptir. IGFBP-3'ün biyolojik rolü ve pleotropik hücrel aktivitelele IGF etkili - IGF etkisiz aktivitelele olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Alı ve ark., 2003).

2.2. IGFBP-3'ün IGF- Etkili Aktivitesi

IGFBP-3 serumda IGF'nin yarı ömrünü uzatırken, dokularda ise IGF'nin reseptörü ile etkileşimine ve hücrel faaliyetlerine engel olur. IGF analogu Tip I reseptöre bağlanıp aktive ederken IGFBP-3'e bağlanmaz. İnsan promyeloid hücre kültürü HL-60'da aynı şekilde IGFBP-3, IGF-1 ve 2'nin hücre proliferasyon özelliğini engeller. Dolaşımdaki bu aktivite IGFBP-3'ün, IGF'lerin bağlanması ile ortaya çıkan antiproliferatif etkisini olarak açıklanmaktadır (Alı ve ark., 2003).

2.3. IGFBP-3'ün IGF- Etkisiz Aktivitesi

IGFBP-3 hakkındaki düşünceler IGFBP-3'ün hücre büyümesini engellemesi ve IGF' 2 deki bağımsız mekanizmalar ile apoptoza sebep olmasının açıklığa kavuşması ile değişmiştir. Bu ise IGF-1 reseptör (IGF-1R) geni çıkarılmış fare kaynaklı fibroblastların kullanılması deneyleri ile açıkça gösterilmiştir. Bu hücrelele IGFBP-3 geni taşıyan bir vektör ile transfeksiyona uğratıldıklarında buradaki büyüme inhibisyonu göze çarpan bir şekilde kanıtlanmıştır. Buradaki büyüme inhibisyonu bu klonların IGFBP-3 ekspresyon büyüklüğü ile direkt ilişkilendirilmiştir (Alı ve ark., 2003).

2.4. IGFBP-3' ün Hücre Ölümündeki (Apoptoz) Etkisi

IGFBP-3'ün p53 dizisinde rol aldığı hem p53 hem de IGFden bağımsız olarak apoptotik etkileri olduğu gösterilmiştir. IGFBP-3 'ün apoptozun uyarılmasındaki etkisini, retinoblastoma hücrelerindeki topoizomeras inhibitörleri ile glioblastoma multiform hücrelerindeki protein kinaz C alfa aracılığıyla göstermektedir. Somatostatin analogları, IGFBP-3'ün endotelial hücrelerdeki etkisini artırıp, büyüme önleyici etkilerini de kısmen arttırmış olurlar. Hücrelere IGFBP-3'ün uygulanması, büyüme inhibisyonunu ve apoptozisi uyararak endotelial hücrelerde IGFBP-3 için düzenleyici bir rol sağlamaktadır (Alı ve ark., 2003).

3. IGF-1 DÜZEYİ VE KANSER

Son zamanlarda İnsülin benzeri büyüme faktörlerine (IGF'LER) yönelik çalışmalar bu faktörlerin karsinojenez etkilerinin ortaya çıkmasından dolayı artmıştır. Yüksek serum IGF1 konsantrasyonları meme, prostat, kolorektal ve akciğer kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir. Fizyolojik olarak, IGF 1 büyüme hormonunun etkilerinin ana aracısıdır. Bu nedenle hücre çoğalması ve değişmesi üzerinde önemli etkiye sahip olup iyi bir apoptoz önleyicisidir. IGF 1'in organizmada biyolojik etkisinin gösterilmesine genel olarak IGF1 reseptörü (IGF1R) aracılık eder ve IGF1R, çeşitli onkojenik transformasyon süreçlerinde rol oynar. Dolaşımda IGF1R' e bağlanmamış serbest IGF-1' ler, IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP1-6) tarafından modüle edilir. IGFBP'lerin, özellikle IGFBP 3'ün hücre büyümesi üzerinde bağımsız etkileri bulunmaktadır (Gregor ve Hans-

Jörg, 2002). Dolaşımda yüksek IGF1 ve düşük IGFBP3'ün artmış kanser riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Lukanova ve ark., 2001). IGF-1, mitojenik ve antiapoptotik etkiye sahip olan peptid yapıda bir hormondur. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) ise apoptozisi uyararak IGF-I'in mitojenik etkisini inhibe eder (Fürstenberger ve Senn, 2002).

Dolaşımdaki artmış IGF-I ile azalmış IGFBP-3 seviyelerinin veya oranı yükselen IGF-1/IGFBP-3'ün solunum, sindirim ve ürogenital sistem kanserlerinin ortaya çıkmasında artmış risk faktörü olarak kabul edildiği bildirilmektedir. Tümörlerde yüksek IGF-1 düzeyleri ile düşmüş IGFBP-3 seviyeleri bildirilmiştir (Giovannucci, 1999). IGFBP-3 hücre ölümünü uyararak IGF1'in hücre bölünmesi etkisini engelleyen bir proteindir (Fürstenberger ve Senn, 2002). IGF-1 reseptörünün (IGF-1R) uyarılmasını antogonize eden veya IGFBP-3 fonksiyonlarını arttıran girişimlerin, insan kanseri modellerinde tümör hücre gelişimini durdurduğu gösterilmiştir (Wu ve ark., 2000).

Bazı çalışmalar ile, IGF1 ve bağlayıcı protein 3 (IGFBP3)'ün serum konsantrasyonları ile meme, prostat, kolorektal ve akciğer kanseri risklerinin artması arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (Bruning ve ark., 1995). 1982 de IGF1 konsantrasyonunun değerlendirildiği prospektif bir prostat kanseri çalışmasında prostat kanseri olan bireylerde IGF-1 konsantrasyonu'nun yüksek olduğu bulunmuştur (Chan ve ark., 1998). Mide kanseri bölgeler arası görülme sıklığı değişiklik gösteren kanserlerden biridir. Son zamanlarda görülme oranında belirgin bir düşüş olmasına rağmen, halen dünyada

kanserden ölüm nedenleri arasında ikinci sırasında yer almaktadır (Abbas Abul, 1994).

Mide adenokarsinomu olanların IGF-1 seviyelerinin, sağlıklı bireylere oranla daha fazla olduğu bulunmuştur (Lee ve ark., 1997). Bir çok araştırma ile IGF-1 ve reseptörü'nün (IGF-1R)' kanser gelişiminin ana temel düzenleyicisi olduğunu bildirmişlerdir (Zhao ve ark., 2005). Mide kanseri olan 56 hastaya yönelik yapılan bir çalışmada IGF-1/IGF-1R' nün gastrin / kolesistokinin B reseptörü (CCK-BR)'nin ekspresyonunun yükseldiği ve bunun da mide mukoza epitelyum hücre bölünmesi sürecini etkileyerek mide kanserinin gelişimine önemli katkı sağladığı belirtilmiştir (Zhao ve ark., 2005). Yine bir başka mide kanserli 16 hastayı içeren çalışmada, mide ve kolorektal kanserli hastalarda IGF-1 seviyelerinin yüksek olduğu, bildirilmiştir (Triantafillidis ve ark., 2003).

Yetişkinlerde kilo alımı ve aşırı şişmanlık ile meme kanseri görülme arasında menapoz sonrası dönemde pozitif, menapoz öncesi dönemde negatif bir ilişki vardır (Günbatır ve Bulduk., 2016). Meme kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda plazma IGF-1 düzeylerinin yüksek olduğu tesbit edilmiştir (Yu ve ark., 2002). Kolorektal kanserler farklı bölgelerde yaşayan insanlarda değişik oranlarda görülen yaşamı tehdit eden önemli sorundur (Landis ve ark.,1998). Hücre kökenli kanserejen etkenler ve büyüme faktörü reseptörlerinin, kolorektal kanser oluşumu üzerinde önemli etkilerinin olduğu düşünülmektedir (Dignass ve ark., 1994). Bu etkilerin arasında mitogenez (Rubin ve Baserga, 1995) ve tümörogenezinde (Sell ve ark., 1994) anahtar rol

aldıkları varsayılmaktadır. IGF-1R' in overekspresyonu ile mitogenez ve transformasyonunun uyarılması sonucu, hücre büyümesi ve tümörün şekillenmesine neden olduğu gösterilmiştir (Sell ve ark., 1994).

Kolon kanseri olan hastalarda serum IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerinde artma olduğu bildirilmiştir (Jenkins ve ark., 1997). 14916 erkek hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, artmış IGF-1 düzeyine sahip vakalarda kolorektal kanser gelişme riskinin arttığı, IGFBP-3 seviyesi artmış bireylerde ise kolon kanseri gelişme riskininin düştüğü bildirilmiştir (Ma ve ark., 1999). Artmış dolaşım IGF-1 seviyesine sahip olan bireylerde kanser oluşum riski artarken, IGFBP-3 miktarı yükselmiş olanlarda ise kanser görülme riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. (Giovannucci ve ark., 2000). Kolorektal kanserler ile, yükselmiş IGF-2, IGFBP-2 ve IGFBP-3 seviyeleri arasında bağlantı bulunmaktadır (El Atiq ve ark., 1994). Kolorektal karsinomlar ile normal sağlıklı mukoza incelenmesinde kolorektal karsinomlarda birkaç kat artmış IGF-1 ve IGF-2 seviyeleri (Tricoli ve ark.,1986) ve IGF-1R' nin artmış overekspresyonu olduğu bulunmuştur (Lahm ve ark., 1992). Yine kolon kanseri mukozasında IGF-1 mRNA seviyesinin sağlıklı mukozaya göre arttığı bildirilmiştir (Tricoli ve ark.,1986). Kolon karsinogenez vakalarında görülen kanserojen özelliğine sahip süreçlerde(Metastaz, Karsinom) IGF-1R ifadesinin yükselmesi hücrelerin bölünme hızının bir göstergesi olarak kabul edilebileceği gibi, aynı zamanda hücreler üzerinde metastaz potansiyeli etkide yapabilir. IGF-1' in kanserli hücrelerin motilitesini ve yayılım

gücünü yükseltme özelliğinin olabileceği bildirilmiştir (Zeigler ve ark., 1996).

Akciğer kanserli, hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada IGF-1 düzeyinin ve IGF1/ IGFBP-3 oranının sağlıklı bireylere göre, hastalarda artmış olduğu bildirilmiştir (Wu ve ark., 2000).Yine ilerlemiş düzeyde prostat kanseri hastalarında dolaşım IGF-1 düzeylerinin önemli oranda arttığı, IGFBP-3 düzeylerinin ise azaldığı bildirilmektedir (Aksoy ve ark., 2004). Akciğer kanseri görülme riski ile artmış IGF-1 ve azalmış IGFBP-3 düzeyleri arasındabir bağlantı olduğu belirtilmektedir (Yu ve ark., 1999). Over kanserleri ile dolaşımda yüksek miktarda bulunan IGF-1 arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (Lukanova ve ark., 2002). Endometrium kanseri olan bayanlarda IGF-1 seviyelerinin, sağlıklı bayanlara göre daha fazla olduğu tesbit edilmiştir (Ayabe ve ark., 1997). Serviks kanseri hücrelerinde IGF-1 reseptör yapımının arttığı bildirilmiştir (Steller ve ark., 1996).

SONUÇ

Yüksek IGF-1 seviyesi ile ilişkili kanserlerin oluşumunu önlemek için IGF-1 seviyelerini normal sınırları içinde tutacak yöntemlerin geliştirilmesi kanser vakalarının görülme sıklığını azaltmada etkili rol oynayabilir.

KAYNAKÇA

- Abbas, Abul, K. (1994). *Cellular and molecular immunology* 2nd WB. Saunders Company, Pennsylvania, 239-260.
- Accili D, Drago J, Lee E.J, Johnson, M.D, Cool, M.H, Salvatore, P, Asico, L.D, Jose, P.A, Taylor, S.I and Westphal, H. (1996). Early neonatal death in mice homozygous for a null allele of the insulin receptor gene, *Nat Genet*, 12, 1, 106-109.
- Adamo, M.L, Neuenschwander, S, LeRoith, D, Roberts, C.T Jr.(1993). Structure, expression, and regulation of the IGF-I gene. *Adv Exp Med Biol* (343), 1-11.
- Aksoy, Y, Aksoy, H, Bakan, E, Atmaca, AF, Akçay, F.(2004). Serum insulin-like growth factor-I and insülin-like binding protein-3 in localized, metastasized prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* (72), 62-65.
- Ali, O, Cohen P, Lee W.K. (2003). Epidemiology and biology of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) as an anti-cancer molecule. *Horm Metab Res.* (35), 726-733
- Argente, J, Caballo N, Barrios V, Munoz M.T, Pozo J, Chowen J.A, Morande, G and Hernandez, M. (1997). Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in patients with anorexia nervosa: effect of short- and long-term weight recuperation, *J Clin Endocrinol Metab.* 82, (7), 2084-2092.
- Ayabe, T, Tsutsumi, O, Sakai, H, Yoshikawa, H, Yano, T, Kurimoto, F, Taketani, Y. (1997) Increased circulating levels of insulin-like growth factor-I and decreased circulating levels of insulin-like growth factor binding protein-1 in postmenopausal women with endometrial cancer. *Endocr J* (44), 419-424.
- Benbassat, C.A, Maki, K.C, and Unterman, T.G. (1997). Circulating levels of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-1 and -3 in aging men: relationships to insulin, glucose, IGF, and dehydroepiandrosterone sulfate

- levels and anthropometric measures, *J Clin Endocrinol Metab*, 82, (5), 1484-1491.
- Bulduk, B, Aktaş M. C, Bulduk, M. (2017). Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Gelişen Ruhsal Bozukluklar. *Hemşirelik Akademik Araştırma Dergisi*. 3 (1), 24-27.
- Boule, N, Haddad, E, Kenny, G, Wells, G and Sigal, R. (2001). Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes: a meta-analysis of controlled clinical trials, *JAMA*, (286), 1218 -1227.
- Bray, F, Laversanne, M, Weiderparss, E, Soerjomataram, I. (2021). The ever – increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *127*, (16), 3029-3030.
- Brissenden, J.E, Ullrich, A, Francke, U. (1984). Human chromosomal mapping of genes for insulin-like growth factors I and II and epidermal growth factor. *Nature*. (310), 781-784.
- Bruning, P.F, Van Doorn, J, Bonfrär, J.M.G. (1995). Insulin-like growth factor-binding protein 3 is decreased in early-stage operable premenopausal breast cancer. *Int J Cancer* (62), 266–270.
- Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E. (1998). Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* (279), 563–66.
- Corpas, E, Harman, S.M and Blackman, M.R. (1993). Human growth hormone and human aging, *Endocrinol Rev*, 14, (1), 20-39.
- Coschigano, K.T, Clemmons, D, Bellush, L.L and Kopchick, J.J. (2000). Assessment of growth parameters and life span of GHR/BP gene-disrupted mice, *Endocrinology*, 141, (7), 2608-2613.
- De Meyts, P, Whittaker, J. (2002). Structural biology of insulin and IGF1 receptors: implications for drug design. *Nat Rev Drug Discov* (1), 769–783.
- Dignass, A.U, Tsunekawa, S, Podolsky, D.K. (1994). Fibroblast growth factors modulate intestinal epithelial cell growth and migration. *Gastroenterology* (106), 1254-1262.

- Donahue LR, Hunter SJ, Sherblom AP and Rosen C (1990). Age-related changes in serum insulin-like growth factor-binding proteins in women, *J Clin Endocrinol Metab*, 71, (3), 575-579.
- El Atiq, F, Garrouste, F, Remacle-Bonnet, M. (1994). Alterations in serum levels of insulin-like growth factors and insulin-like binding proteins in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer*. (57), 491-497.
- Fearon, E.R., Vogelstein, B. A. (1990). Genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. (61), 759-767.
- Fürstenberger, G, Senn, H.J. (2002). Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol*. (3), 298-302.
- Gersten, O, Wilmoth, J.R. (2002). The cancer Transition in Japan since 1951. *Demogr Res*. (7), 271-306.
- Gianotti, L, Broglio, F, Ramunni, J, Lanfranco, F, Gauna, C, Benso, A, Zanello, M, Arvat, E and Ghigo, E. (1998). The activity of GH/ IGF-1 axis in anorexia nervosa and in obesity: a comparison with normal subjects and patients with hypopituitarism or critical illness, *Eat Weight Disord*, 3, (2), 64-70.
- Giovannucci E. (1999). Insulin-like growth factor-I and their binding protein-3 and risk of cancer. *Hormone Research* (51), 34-41.
- Giovannucci, E, Pollak, M, Platz, E. A. (2000). A prospective study of plasma insulin-like growth faktor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women. *Cancer Epidemiology Apr* (9), 345-349.
- Gregor, F, and Hans-Jörg, S. (2002). Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol*. May;3 (5), 298-302.
- Günbatar, N, Bayıroğlu, F. (2015). The Effect of a Highly Saturated Fat Diet and Intermittent Fasting Diet on Experimental Colon Cancer Development and Some Serum Inflammation Markers in Rats, 1 Adiponectin and Lipid Metabolism. *Van Veterinary Journal*. 26, (3), 123-127.
- Günbatar, N, Bulduk, B. (2016). The Relationship Between Adiponectin and Some Kinds of Cancer. *Van Vet J*. 27, (1), 49-52.
- Günbatar, N, Kaya M.S, Kahraman, T, Bayıroğlu F. (2018). Paradoxical Advantage of Middle Aged Sedentary over Young Sedentary on Starting Exercise in

- Terms of GH/IGF-1 System. *Journal of Applied Biological Sciences*. 12 (3), 21-25.
- Hall, K, Takano, K, Fryklund, L, Sievertsson, H. (1975). Somatomedins. *Adv Metab Disord*. (8), 19-46.
- Holly, J.M and Hughes, S.C (1994). Measuring insulin-like growth factors: why, where and how? *J Endocrinol*. (140), 165–169.
- Hughes, V.A, Fiatarone, M.A, Fielding, R.A, Kahn, B.,B, Ferrara C.M, Shepherd, P, Fisher, E.C, Wolfe, R.R, Elahi, D and Evans ,W.J. (1993). Exercise increases muscle GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance, *Am J Physiol*. (264), 855-862.
- Janssen, J.A, Stolk, R.P, Pols, H.A, Grobbee, D.E, de Jong, F,H and Lamberts, S.W. (1998). Serum free IGF-I, total IGF-I, IGFBP-1 and IGFBP-3 levels in an elderly population: relation to age and sex steroid levels, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 48, (4), 471-478.
- Jenkins PJ, Fairclough PD, Richard T. (1997). Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrin* (47), 17-22,
- Jones, J.I, Clemmons, D.R. (1995). Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* (16), 33-34.
- Kadowaki, T, Tobe, K, Honda-Yamamoto, R, Tamemoto, H, Kaburagi, Y, Momomura, K, Ueki, K, Takahashi, Y, Yamauchi, T, Akanuma, Y and Yazaki, Y. (1996). Signal transduction mechanism of insulin and insulin-like growth factor-1, *Endocr J*, (43) ,33-41.
- Kumar, V, Cotran R.S, Robbins, S. (2003). *Robbins Basic Pathology* (7.edition). Chapter 6; 165-210 . W.B. Saunders Co. Philadelphia
- Lahm, H, Suardet, L, Laurent, P.L. (1992). Growth regulation and costimulation of human colorectal cancer cell lines by insulin-like growth factor 1,2 and transforming growth factor. *Br J Cancer*. (65), 341-346.
- Landis, S.H, Murray, T, Bolden S, et al. (1998). *Cancer Statistics*. *Cancer J Clin*. (48), 6-29.
- Lee, D.Y, Yang, D.H, Kang, C.W, Kim ,S.J, Joo, C.U, Cho, S.C, Kim, J.S. (1997). Serum Insulin-like Growth Factors (IGFs) and IGF Binding Protein

- (IGFBP)-3 in Patients with Gastric Cancer: IGFBP-3 protease activity induced by surgery. *JKMS*. (12), 32-39.
- Le Roith, D, Scavo, L, Butler, A. (2001). What is the role of circulating IGF-I? *Trends Endocrinol Metab* (12), 48-52.
- Lieberman, S.A, Mitchell, A.M, Marcus, R, Hintz, R.L and Homan, A.R (1994). The insulin-like growth factor I generation test: resistance to growth hormone with aging and estrogen replacement therapy, *Horm Metab Res* 26, (5), 229–233.
- Lichtenwalner, R.J, Forbes, M.E, Bennett, S.A, Lynch, C.D, Sonntag, W.E and Riddle, D.R (2001). Intracerebroventricular infusion of insulin-like growth factor-I ameliorates the age-related decline in hippocampal neurogenesis, *Neuroscience*,107, (4), 603-613.
- Lowe, W.L Jr, Adamo M, Werner, H, Roberts, C.T Jr, LeRoith, D. (1989). Regulation by fasting of rat insulin-like growth factor I and its receptor. Effects on gene expression and binding. *J Clin Invest* (84), 619-26.
- Lukanova, A, Lundin, E, Toniolo, P, Micheli, A, Akhmedkhanov, A, Rinaldi, S, Muti, P, Lenner, P, Biessy, C, Krogh, V, Zeleniuch- Jacquotte, A, Berrino, F, Hallmans, G, Riboli, E, Kaaks, R. (2002). Circulating levels of insulin-like growth factor-I and risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* (101), 549-554.
- Lukanova A, Tonioli P, Akhmedkhanov A. (2001). A prospective study of insulin-like growth factor-I, IGF-binding-proteins-1,-2, and -3 and lung cancer risk in women. *Int J Cancer* (92) ,888–92
- Maccario, M, Tassone, F, Grottoli, S, Rossetto, R, Gauna, C and Ghigo, E. (2002). Neuroendocrine and metabolic determinants of the adaptation of GH/IGF-1 axis to obesity, *Ann Endocrinol*, 63, (1), 140–144.
- Ma, J, Pollak, M.N, Giovannucci, E. (1999). Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of IGF-I and IGFBP-3. *J Natl Cancer Inst*. (91), 620-625.
- Murphy, L.J, Friesen, H.G. (1988). Differential effects of estrogen and growthhormone on uterine and hepatic insulin-like growth factor I gene

- expression in the ovariectomized hypophysectomized rat. *Endocrinology*. (122), 325-32.
- Omran, A.R. (1971). The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund O*. (49), 509-538.
- Onat, T, Emerk, K, Sözmen, E.Y,(ed). (2002). Hücre büyümesi, farklılaşması ve kanserler. *İnsan Biyokimyası*. pp 547-575. Palme Yayıncılık, Ankara
- Rajaram, S, Baylink, D.J, Mohan, S. (1997). Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocr Rev*. (18), 801-831.
- Rappolee, D.A, Sturm, K.S, Behrendtsen, O, Schultz, G.A, Pedersen, RA, Werb, Z. (1992). Insulin-like growth factor II acts through an endogenous growth pathway regulated by imprinting in early mouse embryos. *Genes Dev*. (6), 939-952.
- Reiter, E.O, Rosenfeld, R.S. (2003). Normal and aberrant Growth In Larsen RP, Kronenberg HM, Melmed S, Polnosky KS, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10 th Ed. Philadelphia: WB Sanders; 1003-1079.
- Rubin, R, Baserga, R. (1995). Biology of disease: Insulin-like growth factor- I receptor. Its role in cell proliferation, apoptosis and tumorigenicity. *Lab Invest* (73), 311-331.
- Salmon, W.D, Jr, Daughaday, W.H. (1957). A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med*. (49), 825-836.
- Sell, C, Dumenil, G, Deveaud, C. (1994). Effect of a null mutation of the type I IGF receptor gene on growth and transformation of mouse embryo fibroblast. *Mol Cell Biol*. (14), 3604-3612.
- Steller, M.A, Delgado, C.H, Bartels, C.J, Woodworth, C.D, Zou, Z. (1996). Overexpression of the insulin-like growth factor-1 receptor and autocrine stimulation in human cervical cancer cells. *Cancer Res*. (56), 1761-1765.
- Stylianopoulou, F, Herbert, J, Soares, M.B, Efstratiadis, A. (1988). Expression of the insulin-like growth factor II gene in the choroid plexus and the

- leptomeninges of the adult rat central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (85), 141-145.
- Triantafyllidis, J.K, Merikas, E, Govosdis, V. (2003). Increased fasting serum levels of growth hormone and gastrin in patients with gastric and large bowel cancer. *Hepatogastroenterology* 50 Suppl 2
- Tricoli, J.V, Rall, L.B, Karakousis, C. (1986). Enhanced levels of IGF mRNA in human colon carcinomas and lipo sarkomas cancer *Res* (46), 6169-6173.
- Ünsal, E, Köksal, D, Yurdakul, A.S, Atikcan, S, Cinaz, P. (2005). Analysis of insulin like growth factor 1 and insulin like growth factor binding protein 3levels in bronchoalveolar lavage fluid and serum of patients with lung cancer. *Resp Med.* (99), 559-565
- Vogelstein, B, Kinzler, K.W. (2004). Cancer genes and the pathways they control. *Nat. Med.* (10),789–799.
- Voskuil, D.W, Bueno de Mesquita, H.B, Kaaks, R, van Noord, P.A, Rinaldi, S, Riboli, E, Grobbee D.E and Peeters, P.H. (2001). Determinants of circulating insulin-like growth factor (IGF-1) and IGF binding proteins 1-3 in premenopausal women: physical activity and anthropometry (Netherlands), *Cancer Causes Control*, 12, (10), 951–958.
- Wakai, K, Ito, Y, Suzuki, K, Tamakoshi, A, Seki, N, Ando, M, Ozasa K, Watanabe, Y, Kondo, T, Nishino, Y, Ohno, Y. (2002). Serum insulin-like growth factors, insulin-like growth factor-binding protein-3, and risk of lung cancer death: a case-control study nested in the Japan Collaborative Cohort (JACC) study. *Japan J. CancerRes.* (93),1279-1286
- White, M.F. (2002). IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (283), 413-422.
- World Health Organization (WHO). (2020). Global Health Estimates: Deaths by cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO; 2020. Accessed December 11,2020.who. int/data/gho/data/themes//mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-cause-of-death

- Wu, X, Yu, H, Amos, C, Hong, W, Spitz, M. (2000). Joint effect of insulin like growth factors and mutagen sensitivity in lung cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* (92), 737-743.
- Yakar, S, Liu, J.L, Stannard, B, Butler, A, Accili, D, Sauer, B. (1999). Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci U S A* (96), 7324 –7329.
- Yu, H, Jin, F, Shu, X.O, Li, B.D, Dai, Q, Cheng, J.R, Berkel, H.j, Zheng, W. (2002). Insulin- like Growth Factors and Breast Cancer Risk In Chinese Women . *Cancer Epidemiology Vol* (11), 705-712.
- Yu, H, Spitz, M.R, Mistry, J, Gu, J, Hong, W.K, Wu, X. (1999). Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a casecontrol analysis. *J Natl Cancer Inst.* (91), 151-156
- Zhao, M.D, Hu, X.M, Sun, D. J. (2005). Expression of some tumor associated factors in human carcinogenesis and development of gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 11, (21), 3217-21,
- Zeigler, M.E, Dutchesten, N.T, Gibbs, D.F. (1996). Growth factor induced epidermal invasion of the dermis in human skin organ culture: Dermal invasion correlated with epithelial cell motility. *Invasion Metastasis.* (16), 3-10.

BÖLÜM 11

OBEZİTE ve İRİSİN

Dr. Öğr. Üyesi Nizamettin GÜNBATAR¹

¹ VanYüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimler Fakültesi , Van, Türkiye.
nizam_gun2011@hotmail.com. ORCID ID: 0000-0002-6684-3970

GİRİŞ

Obezite görülme sıklığı son zamanlarda giderek artan bir sağlık sorunudur. Son dönemlerde yaygınlığı giderek artan obezite, hem gelişimini tamamlamış hem de gelişmekte olan ülkeler için ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Yuca ve ark., 2010). Obezite, metabolik sendrom, olarak tanımlanan, hipertansiyon dislipidemi gibi hastalıkların oluşmasında önemli etkilere sahiptir. Özellikle çocukluk yaşlarda görülmeye başlanan obezitenin, ilerleyen yaşlarda Tip 2 diyabet ve çeşitli metabolik hastalıkların oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. Önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra ikinci en sık nedenidir (Şıklar, 2012).

1.OBEZİTE

Obezite adipoz dokuda sağlığı bozacak seviyede anormal düzeyde aşırı yağ birikiminin olması olarak tanımlanan (Özen ve Pehlivan, 2013), ve enerji alımı ile tüketimi arasındaki dengesizlik sonucu vücuttaki fazla miktarda kalıp harcanamayan enerjinin, yağ olarak depolanması ile ortaya çıkan bir hastalıktır (Monteiro ve ark., 2013). Obezite sayısız genetik, kültürel ve sosyal etkenlerin neden olduğu bir çok faktörün bir araya gelmesi sonucu oluşabilmektedir. Obezitenin diğer nedenleri arasında fiziksel aktivitenin azalması, uykusuzluk, endokrin bozuklukları, ilaçlar, aşırı karbonhidratların ve yüksek şekerli gıdaların alınması ve enerji metabolizmasının azalması sayılabilir. Aşırı kilolu ya da obez şahıslarda, düşük dereceli kronik bir inflamasyon bulunmaktadır (Günbatır ve Bayıroğlu., 2015).

1.1.Obezite Türleri

Yağın organizmada toplandığı bölgeye göre obezite, android ve jinoid olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Android tip obezitede yağ abdominal bölgede, jinoid tip obezitede ise yağ ekstremitelerde toplanmaktadır. Android tip obezitesi olan bireylerde insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıkların görülme oranı yüksektir. (Baysal, 2012).

1.2. Obezite ve İnsülin Direnci

Glikozun iskelet kası, kalp kası ve yağ dokusu içine girmesini sağlayarak kan glikoz düzeyini ayarlayan hormon insülin hormonudur. İnsülin bu etkisini karaciğer, böbrek ve ince bağırsaklarda glikoz üretimini engelleyerek sağlamaktadır. İnsülin direnci, dokularda insülin duyarlılığının bozulması sonucu dokulara glikoz alımının azalması ile karakterize bir durum olup kan glikoz düzeyinin yükselmesi ile sonuçlanmaktadır (Ye, 2013). İnsülin direncinin oluşum nedenleri arasında başlıca obezite ve yaşlanma ile ilişkili olan inflamasyon, hiperlipidemi, hiperinsülinemi, genetik yatkınlık, oksidatif stres, ve yağlı karaciğer gelmektedir (Ye, 2013).

1.3.Obezite Tedavisi

Obezitenin tedavi edilmesi amacıyla uygulanan yöntemlerden biri olan zayıflama diyetlerinde amaç negatif enerji dengesini sağlayacak kalori kısıtlaması oluşturmaktır. Kişiye özel zayıflama diyeti uygulanan obez bireylerde uygulamaya bağlı olarak ağırlık, yağ dokusu kaybı ile bel bölgesinde önemli ölçüde incelmeye olduğu görülmüştür. Bu nedenle obezite tedavisinde uygulanacak olan diyet

programının bireye has olması önemlidir (Tüfekçi Alphan ve ark., 2013).Kilo kontrol uygulamasının önemli bir kısmını egzersiz tedavisi oluşturur. Enerji kısıtlanması uygulanarak yaptırılan diyet ek olarak uygulanan egzersiz programı yağsız doku kaybını önlerken yağ dokusunda önemli düzeyde azalma sağlar. (Tüfekçi Alphan ve ark., ,2013).Obezitenin tedavisinde uygulanan yöntemler arasında olan davranış değişikliği tedavisinde ise amaç, kilo alımına neden olan fazla ve dengesiz besin tüketim alışkanlığının değiştirilip, bu alışkanlığın yaşam felsefesi haline getirilmesini sağlamaktır (Tüfekçi Alphan ve ark., 2013). Diyet ve egzersiz tedavisinden sonuç alınamayan obez bireylere hekim kontrolünde yine egzersiz ve diyet ile birlikte ilaç tedavisi uygulanmaktadır (Tüfekçi Alphan ve ark., 2013).

Gastrointestinal sisteme müdahale edilerek kalori alımı ve besin emilimini azaltarak kilo kaybını sağlamak amacıyla obezitenin tedavisinde obezite cerrahisinde uygulanmaktadır. Cerrahi işlem ile midenin hacmi ve dolayısıyla kapasitesi azaltılarak erken doyma sağlanıp aşırı kalori alımında önüne geçilmiş olunur. Obezite ameliyatlarında en çok uygulanan işlemler arasında mide bypass'ı ve mide bantlaması gelmektedir. (Gletsu-Miller ve Wright, 2013).

2. İRİSİN VE YAPISI

İrisin, ilk olarak insan ve farelerde FRCP2 ve pep olarak da adlandırılan FNDC5 molekülünün ürünü olarak tanımlanmıştır (İnci ve Aypak, 2016). Yunan mitolojisinde Tahmus ve Electra'nın kızı olarak tanımlanıp adı iristen gelen irisin hormonu, (Aydın, 2014). ilk

olarak 2012 yılında Böstrom ve arkadaşları tarafından kas dokusunda izole edilmiş olup, 12 kDa moleküler ağırlığına ve 112 aminoasite sahip olan (Boström ve ark., 2012), fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) molekülünün (Schumacher ve ark., 2013) proteolitik bir ürünüdür. Kas dokusundan salgılanan FNDC5, C-terminalinden ayrılıp ve çevreye salınan bu kısım irisin olarak tanımlanmıştır (Novelle ve ark., 2013). İrisin farelerde, 29 aminoasitten meydana gelen bir sinyal peptid ve 94 aminoasitten oluşan tekli FNIII fibronektin zinciri ve C terminalinden meydana gelmektedir (Erickson, 2013). Farelerde ve insanlarda sağlıklı yaşamın devamını sağlamada önemli rolü olan egzersiz (Günbatar ve ark., 2018) sonucu iskelet kası tarafından salgılanır (Aydın, 2014), ve iskelet kasından salınarak insanları metabolik hastalıklardan koruyan bir miyokin olarak tanımlanmıştır. Beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirerek enerji tüketimini arttırdığı ve sistemik metabolizmayı geliştirdiği düşünülmektedir (Aydın, 2014). Yapılan araştırmalar sonucunda birçok dokuda sentezlenip salındığı ve ana kaynağının iskelet kası ve yağ dokusu olduğu belirtilmektedir (Aydın, 2014). İnsanlarda ve farelerdeki irisin hormonunun yapısı %100 benzer iken, insülin ile %85, glukagon ile %90, leptinilede %83 benzerlik oranına sahiptir (Boström ve ark., 2012). Glikoz/ lipid metabolizması ile olan ilişkisi ile obezite ve diyabet oluşumunu önleyebileceği düşünülmektedir. Diyabetik olmayan obez hastalarda azalmış glukoz/lipid metabolizmasına yanıt olarak organizmada artan irisin sekresyonu olduğu belirtilmiştir (Fukushima ve ark., 2016 a).

2.1. İrisin Sentezi Biyokimyasal Etkileri

İrisinin salgılanması, transmembran polipeptitleri ile benzer özelliklere sahip olup, FNDC5 gen ifadesinin artması, peroksizom proliferatör-aktive reseptör y (PPARy) ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli etkileri olan,coaktivatör α (PGC1 α) ile yakından bağlantılıdır. Kas dokularından olan FNDC5, kahverengi adipoz dokusundan Elov 13, Cox 7ave Otop1 gibi bir takım genlerin salınımını artırıcı, beyaz adipoz dokudan leptinin salınımını azaltıcı etkiye sahiptir (Boström ve ark., 2012; Aydın, 2014). FNDC5 ayırıcı adenzintrifosfat (ATP) sentezini inhibe ederek ısı oluşturup enerji harcanmasına neden olan uncoupling protein 1 (UCP1) mRNA ekspresyonunu 7-1500 kat arttırmaktadır. FNDC5 bu etkisiyle kahverengi adipoz dokuda termogenezin aktifleşmesini düzenlemektedir. İrisin sentezinin çoğunluğunun iskelet kas dokusunda oluştuğu tahmin edilirken, pankreasta ve periferal dokular arasındaki yağ bezlerinde de üretimi yapılmaktadır (Boström ve ark., 2012). Organizmada irisine dönüşecek olan FNDC5'in yüksek miktardaki salınımı oksijen kullanımının, karbondioksit ve ısı üretiminin artmasına neden olur (Xiong ve ark., 2015).

2.2. İrisin ve Cinsiyet

Cinsiyet ile irisin düzeyleri arasında çelişkili sonuçlar mevcutken, bazı çalışmalarda cinsiyetin irisin düzeyleri ile bir ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (Blüher ve ark.,2014). Yapılan bir çalışma ile de kadınlarda serum irisin düzeylerinin erkeklere oranla daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Cinsiyete özgü bu farklı sonuçların erkeklerde

yüksek yoğunlukta bulunan kahverengi adipozdokudan kaynaklanabileceği gibi, (Al-Daghri ve ark.,2014) kızların erkeklere göre daha erken ergenliğe girmesinde neden olabileceği bildirilmiştir (Lopez-Legarrea ve ark., 2014).

2.3.İrisin ve Egzersiz Obezitenin tedavi yöntemlerinden biri olan egzersiz enerji harcamasını artırma özelliği nedeni obezite tedavisinde diyete göre daha çok etkili bir yöntemdir. Egzersizin irisin salınımını arttırdığı belirtilmiştir (Palacios-González ve ark., 2015). Egzersiz ile iskelet kasında artan mRNA FNDC5' ten, (Boström ve ark., 2012), bir proteaz yoluyla ayrılıp kana salınan irisin, beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüşmesine neden olur. Bu nedenle egzersiz proteini olarak düşünülmektedir. Yağların parçalanması aşamasında ATP'yi inhibe ederek ısı oluşmasını sağlar (Hofmann ve ark., 2014). İrisinin dayanıklılık egzersizi sonrası arttığı, yine serbest dönen çemberde egzersiz yapan farelerde irisin seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir (Boström ve ark., 2012). Diyabetik olmayan erkeklere uygulanan aerobik egzersiz sonrası dolaşımdaki irisin seviyesinin arttığı görülmüştür (Besse-Patin ve ark., 2014). Bir başka çalışma ile egzersizin, dolaşımdaki irisin seviyesinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı belirtilmiştir (Hecksteden ve ark., 2013). Aralıklı yapılan egzersizin bireylerde irisin seviyelerini arttırdığı bildirilirken, düzenli yapılan aktivite ve egzersizlerin dolaşımdaki irisin seviyeleri üzerindeki etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (Palacios-González ve ark., 2015). Dolaşımdaki irisin seviyelerinde meydana gelen değişimler, yapılan egzersiz tipine göre farklılık arz edebilmektedir. Direnç

egzersizlerinde irisin seviyelerinde daha fazla artış olduğu bildirilmiştir (Tsuchiya ve ark., 2015). Farklı türlerde yapılan egzersizler esnasında vücudun metabolik ihtiyacına göre, dolaşımdaki irisin seviyesinde meydana gelebilecek artışlarda değişiklik olabileceği (Daskalopoulou ve ark., 2014).

2.4.İrisin ve Adipoz Doku

Vücutta enerji ve iç dengenin oluşmasında önemli rolü bulunan adipoz dokunun, lipidlerin depolanmasında önemli görevi olan beyaz ve ısı üretiminin olmasını sağlayan kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki türü bulunmaktadır (Castillo-Quan, 2012). Beyaz adipoz dokuda enerji depolanması olurken kahverengi adipoz doku ise bol miktarda mitokondri içeriğine sahiptir (Cannon, Nedergaard, 2004; Van Marken Lichtenbelt,2009). Termojenik bir protein olan irisin organizmada enerji harcanmasını beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya dönüştürerek sağlar (Boström ve ark., 2012). İrisin hormonu beyaz adipositleri kahverengi adipositlere döndürme özelliğine sahip olması nedeni ile son dönemlerde birçok araştırmacı tarafından ilgi görmektedir. İrisin beyaz yağ dokusu üzerindeki etkisi ile beyaz yağ dokuyu kahverengi yağ dokuya çevirerek yağ tüketimini arttırıp, insülin direncini azaltarak, dokuların insülin duyarlılığını ve organizmanın enerji tüketimini arttırmasıyla kilo kaybına neden olur. (Xiong ve ark., 2015; Yan ve ark., 2014)

2.5.İrisin ve Obezite

Obezite, son zamanlarda tüm dünyayı etkileyen önemli bir sağlık sorunu olup,1980 yılından beri tüm dünyada obezite görülme oranı 2

kat artmıştır. Ülkemizde de dünyada olduğu gibi genç bireyler arasında obezite görülme oranı yükselirken, bu oranın %30.3 olduğu bildirilmiştir (De Onis ve ark., 2010). Obezite yaygınlığının birçok metabolik hastalığının insidansını artıracığı düşünülmektedir (Palacios-González ve ark., 2015).Obez bireylerdeki dolaşımdaki irisin seviyesinin normal kilolu bireylere göre daha yüksek olduğu (Stengel ve ark.,2013), zayıflama sonrası kas kütleindeki azalma nedeni ile dolaşımdaki irisin düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir (Huh, ve ark.,2014). Yine bir başka çalışma ile obezite cerrahisi olarak zayıflayan bireylerin dolaşımdaki irisin ve kaslarındaki FNDC5 ekspresyon düzeyinin azaldığı belirtilmiştir (Huh ve ark., 2012). insülin direnci ve metabolik sendromu olan çocuklarda dolaşımdaki irisin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (Stengel ve ark.,2013; Iglesia ve ark., 2014). Glikoz toleransı bozuk obez çocuklarda normal ağırlıktakilerine göre plazma irisin seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Reinehr VE ARK., 2015). Başka bir çalışma ile 6 ile 9 yaşları arasındaki hafif şişman ve obezçocuklarda kısa zincirli ve tekli doymamış yağ asitleri ile yüksek plazma irisin seviyeleri arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (Viitasalo ve ark., 2015). Obez bireylerde artmış irisin düzeylerinin görülmesinin, organizmanın iç dengesinin sağlanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. (Kurdiova ve ark., 2014). Yani artmış irisin düzeyinin, kilo artmasına bağlı olarak oluşabilecek muhtemel glukoz metabolizmasında meydana gelen dengesizlik sonucu görülebilecek sorunları önlemek için organizmanın geri bildirim mekanizmasını devreye sokmasının sonucu olduğu düşünülmektedir. İrisinin organizmada olumsuz metabolik durumları

düzenleyici ve telafi edici bir etki mekanizmasına sahip olduğu tahmin edilmektedir. (stengel ve ark., 2013) Yapılan kilo kaybı çalışmalarında obez bireylerde görülen yüksek serum irisin seviyelerinin kilo kaybı ile azaldığı belirtilmiştir. (Crujeiras ve ark., 2014; Huerta ve ark., 2015; de la Iglesia ve ark., 2014). İrisinin serum düzeylerinin arttırılması ile yağ, glikoz metabolizması ve insülin direncinin iyileştirilmesinde önemli rol oynayacağı düşünülmektedir. (Fukushima ve ark., 2016 b). İrisinin, vücutta yağ yakımını artırarak, şişmanlığa karşı önemli bir etkisi olan anti-obezite hormonu olduğu bildirilmiştir. (Boström ve ark., 2012; Elsen ve ark., 2014). Obezite ve tip 2 diyabet başta olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılabilecek FNDC5 proteininin keşfedilmesiyle, bu proteinin potansiyel bir ajan olabileceği umudu doğmuştur. Ardından bu proteinin yapısı ve yapısal özellikleri araştırılmış ve aslında aktif formunun FNDC5 proteininin proteolitik ürünü olan irisin olduğu, bu molekülün de başta kasve yağ doku olmak üzere birçok dokudan sentez edildiği bildirilmiştir (İnci ve Aypak, 2016).

SONUÇ

Bireylerde obezite nedenli sağlık sorunlarının oluşum riskini azaltmada, obezitenin erken teşhisi ve buna bağlı olarak erken tedavisi önem arz etmektedir. Obezite irisin ilişkili çalışmalara bakıldığında obezite ile irisin arasında bir bağlantının olduğu düşünülmektedir. Obezite tedavisi amacıyla hastaneye yapılan müracaatlarda laboratuvar istemlerine irisin hormonunda eklenmesi irisin obezite ilişkisinin ortaya çıkarılması ve irisinin obezite tedavisindeki etkinliğinin

belirlenebilmesi açısından önemlidir. Ayrıca her yaş grubunu kapsayacak şekilde obezite irisin ilişkisini açıklamaya katkı sağlayacak daha çok çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Al-Daghri, N.M, Alkharfy, K.M, Rahman, S, Amer, O.E, Vinodson, B, Sabico, S. (2014). Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects. *Eur J Clin Invest*, 44, (2), 119-124.
- Aydin, S. (2014). Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin, *Peptides*, (56), 94-110.
- Baysal, A, Aksoy, M, Besler, H.T, Bozkurt, N, Keçecioğlu, S, Yıldız, E. (2002). Mercanlığıl,8' inci baskı Ankara, Hatipoğlu Yayınları, *Beden ağırlığının denetimi. Diyet El Kitabı*, 39-64.
- Besse-Patin, A, Montastier, E, Vinel, C, Castan-Laurell, I, Louche, K, Dray, C. (2014). Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *International J Obes*, 38, (5), 707-713.
- Blüher, S, Panagiotou, G, Petroff, D, Markert, J, Wagner, A, Klemm, T. (2014). Effects of a 1-year exercise and life style intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity*, 22, (7), 1701-1708.
- Boström, P, Wu, J, Jedrychowski, M.P, Korde, A, Ye, L, Lo, J.C, et al. (2012). A PGC1-[agr]-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 48, (7382), 463-468.
- Cannon, B, Nedergaard, J.A.N. (2004). Brown adiposetissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*, 84, (1), 277-359.
- Castillo-Quan, J.I. (2012). From white to Brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Disease models & mechanisms*, 5, (3), 293-295.
- Crujeiras, A.B, Zulet, M.A, Lopez-Legarrea, P, de la Iglesia, R, Pardo, M, Carreira, M.C,Casanueva, F.F. (2014). Association between circulating irisin levels and thepromotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism*, 63,(4), 520-531.
- Daskalopoulou, S.S, Cooke, A.B, Gomez, Y.H, Mutter, A.F, Filippaios, A, Mesfum, E.T, Mantzoros, C.S. (2014). Plasma irisin levels progressively increase in

- response to increasing exercise work loads in young, healthy, active subjects. *European journal of endocrinology*, 171,(3), 343-352.
- de la Iglesia, R, Lopez-Legarrea, P, Crujeiras, A.B, Pardo, M, Casanueva, F.F, Zulet, M. A, Martinez, J. A. (2014). Plasma irisin depletion under energy restriction is associated with improvements in lipid profile in metabolic syndrome patients. *Clinical endocrinology*, 81,(2), 306-311.
- De Onis M, Blössner, M, Borghi, E (2010). Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr*, 92,(5), 1257-1264.
- Elsen, M, Raschke, S, Eckel, J. (2014). Browning of white fat: does irisin play a role in humans?. *Journal of Endocrinology*, 222, (1), 25-38.
- Erickson, H.P. (2013). Irisin and FNDC5 in retrospect: an exercise hormone or a transmembrane receptor?. *Adipocyte*, 2,(4), 289-293.
- Fukushima, Y, Kurose, S, Shinno, H, Cao Thi Thu, H, Tamanoi, A, Tsutsumi, H. (2016 a). Relationships between serum irisin levels and metabolic parameters in Japanese patients with obesity, *Obes Sci Pract*, 2, (2), 203-209.
- Fukushima, Y, Kurose, S, Shinno, H, Thu, T, Cao, H, Takao, N, Kimura, Y. (2016 b). Effects of body weight reduction on serum irisin and metabolic parameters in obese subjects. *Diabetes & metabolism journal*, 40, (5), 386-395.
- Gletsu-Miller, N, Wright, B.N. (2013). Mineral malnutrition following bariatric surgery. *Advances in Nutrition*, 4, (5), 506-517.
- Günbatar, N, Bayıroğlu, F. (2015). The Effect of a Highly Saturated Fat Diet and Intermittent Fasting Diet on Experimental Colon Cancer Development and Some Serum Inflammation Markers in Rats, 1 Adiponectin and Lipid Metabolism. *Van Veterinary Journal*. 26, (3), 123 – 127.
- Günbatar N, Kaya M.S, Kahraman, T, Bayıroğlu F. (2018). Paradoxical Advantage of Middle Aged Sedentary over Young Sedentary on Starting Exercise in Terms of GH/IGF-1 System. *Journal of Applied Biological Sciences* . 12 (3), 21-25.

- Hecksteden, A, Wegmann, M, Steffen, A, Kraushaar, J, Morsch, A, Ruppenthal, S, Kaestner, L, Meyer, T. (2013). Irisin and exercise training in humans—results from a randomized controlled training trial. *BMC Medicine*, 11, (1), 235.
- Hofmann, T, Elbelt, U, Stengel, A (2014). Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis—a critical update. *Peptides*, (54), 89-100.
- Huerta, A.E, Prieto-Hontoria, P.L, Fernandez-Galilea, M, Sainz, N, Cuervo, M, Martinez, J.A., Moreno-Aliaga, M.J. (2015). Circulating irisin and glucose metabolism in overweight /obese women: effects of α - lipoic acid and eicosapentaenoic acid. *Journal of physiology and biochemistry*, 71,(3), 547-558.
- Huh, J.Y, Dincer, F, Mesfum, E, Mantzoros, C.S. (2014). Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int J Obes*, 38,(12), 1538-1544.
- Huh, J.Y, Panagiotou, G, Mougios, V, Brinkoetter, M, Vamvini, M.T, Schneider, B.E. (2012). FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*, 61,(12), 1725-1738.
- İnci, A, Aypak, S.Ü. (2016). İrisin ve Metabolik Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Endocrin*, 11, (1), 15-21.
- Kurdiova, T, Balaz, M, Vician, M, Maderova, D, Vlcek, M, Valkovic, L, Jelok, I. (2014). Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *The Journal of physiology*, 592, (5), 1091-1107.
- Iglesia, R, Lopez-Legarrea, P, Crujeiras, A.B, Pardo, M, Casanueva, F.F, Zulet, M.A. (2014). Plasma irisin depletion under energy restriction is associated with improvements in lipid profile in metabolic syndrome patients. *Clin Endocrinol*, 81,(2), 306-311.
- Lopez-Legarrea, P, De La Iglesia, R, Crujeiras, A.B, Pardo, M, Casanueva, F.F, Zulet, M.A. (2014). Higher baseline irisin concentrations are associated

with greater reductions in glycemia and insulinemia after weight loss in obese subjects. *Nutrition & Diabetes*, 4,(2), e110.

Monteiro, C.A. Moubarac, J.C. Cannon, G, Ng, S.W,Popkin, B. (2013).Ultra-processed products are becoming dominant in the gloal food system. *Obesity reviews*, (14), 21-28.

Novelle, M.G, Contreras, C, Romero-Pico, A, Lopez, M, Dieguez, C. (2013). Irisin, two years later, *Int J Endocrinol*, (746281), 1-8.

Özen, G, Pehlivan, E. (2013). Malatya İl Merkezinde Sağlık OcaklarınaBaşvuran Obez Hastalarda İdrarda Mikro albuminüri Sıklığı ve Etkileyen Faktörler. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*,20, (3).

Palacios-González, B, Vadillo-Ortega, F, Polo-Oteyza, E, Sánchez, T, Ancira-Moreno, M, Romero-Hidalgo, S. (2015). Irisin levels before and after physical activity among school-age children with different BMI: A direct relation with leptin. *Obesity*, 23, (4), 729-732.

Reinehr, T, Elfers, C, Lass, N, Roth, C.L. (2015). Irisin and its relation to insulin resistance and puberty in obese children: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 100,(5), 2123-2130.

Schumacher, M.A,Chinnam, N, Ohashi, T, Shah, R.S, Erickson, H.P.(2013). The structure of irisin reveals a novel inter subunit beta-sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptoractivation, *J Biol Chem*, 288, (47), 33738-33744.

Stengel, A, Hofmann, T, Goebel-Stengel, M, Elbelt, U, Kobelt, P, Klapp, B.F. (2013). Circulatinglevels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity–correlation with body mass index. *Peptides*, (39),125-130.

Şıklar Z.(2012). Çocuk ve adolesanlarda obezite komplikasyonları ve metabolik Sendrom. *Türkiye Çocuk Hast Derg.*(1), 48-56.

- Tsuchiya, Y, Ando, D, Takamatsu, K, Goto, K. (2015). Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism*, 64, (9), 1042-1050.
- Tüfekçi Alphan, M.E, Baş, M, Baysal, A, Kutluay, B.M, Kızıltan, G, Pekcan, G. (2013). Hastalıklarda Beslenme Tedavisi .1' inci baskı. Ankara, Hatipoğlu Yayınları.(239),137-275.
- Van Marken Lichtenbelt, W. D, Vanhommel, J. W, Smulders, N.M, Drossaerts, J.M, Kemerink, G.J, Bouvy, N.D. (2009). Cold-activated Brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*, 360, (15), 1500-1508.
- Viitasalo, A, Ågren, J, Venäläinen, T, Pihlajamäki, J, Jääskeläinen, J, Korkmaz, A. (2015). Association of plasma fatty acid composition with plasma irisin levels in normal weight and overweight/obese children. *Pediatr Obes*, 11,(4), 299-305.
- Xiong, X.Q, Chen, D, Sun, H.J, Ding, L, Wang, J.J, Chen, Q, Gao, X.Y. (2015). FNDC5 over expression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1852, (9), 1867-1875.
- Yan, B, Shi, X, Zhang, H, Pan, L, Ma, Z, Liu, S, Li, Z. (2014). Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults. *PloSone*, 9, (4), e94235.
- Ye, J. (2013). Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers of medicine*, 7, (1), 14-24
- Yuca, S. A, Yılmaz, C, Cesur, Y, Doğan, M, Kaya, A, Başaranoğlu, M. (2010). Prevalence of over weight and obesity in children and adolescents in eastern Turkey. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 2, (4), 159.



IKSAD
Publishing House



ISBN: 978-625-8061-63-5