

KLİNİK NÖROLOJİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

EDİTÖR:

Doç. Dr. ASLI AKSOY GÜNDOĞDU



BİDGE Yayınları

Klinik Nörolojide Güncel Yaklaşımlar

Editör: ASLI AKSOY GÜNDOĞDU

ISBN: 978-625-8821-38-3

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2026-06-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



Önsöz

Nöroloji, hızla gelişen tanı yöntemleri, genetik ve moleküler yaklaşımlar, klinik izlem stratejileri ve kişiselleştirilmiş tedavi olanaklarıyla günümüzde dinamik bir dönüşüm süreci yaşamaktadır. Bu değişim, nörolojik hastalıkların yalnızca klinik bulgularla değil; patofizyolojik, genetik, elektrofizyolojik, uyku, hareket bozuklukları ve mortalite riski gibi çok boyutlu yönleriyle ele alınmasını gerekli kılmaktadır.

Klinik Nörolojide Güncel Yaklaşımlar başlıklı bu kitapta, nörolojinin farklı alanlarına ait güncel ve seçilmiş konular bir araya getirilmiştir. Distonide genetik ve kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımları, santral sinir sistemi bozukluklarında pürinerjik sistemin rolü, uyku bozuklukları, huzursuz bacaklar sendromu ve epilepsili hastalarda ani beklenmedik ölüm gibi başlıklar; hem temel mekanizmalar hem de klinik uygulamaya yansıyan yönleriyle ele alınmıştır.

Kitabın amacı, nöroloji alanında çalışan hekimlere, araştırmacılara, asistanlara ve sağlık bilimleri öğrencilerine güncel literatür ışığında hazırlanmış, pratik ve akademik bir kaynak sunmaktır. Bölümlerin her biri, ilgili konunun temel bilgilerini güncel gelişmelerle birleştirerek okuyucuya klinik karar verme süreçlerinde yararlı olabilecek bir bakış açısı kazandırmayı hedeflemektedir.

Bu eserin hazırlanmasında emeği geçen tüm bölüm yazarlarına, bilimsel katkıları ve özverili çalışmaları için teşekkür ederim. Kitabın nöroloji pratiğine, akademik çalışmalara ve eğitim süreçlerine katkı sağlamasını dilerim.

Editör

Doç. Dr. Aslı Aksoy Gündoğdu

İÇİNDEKİLER

Genetic and Precision Medicine Approaches in Dystonia	1
<i>ASLI AKSOY GÜNDOĞDU</i>	
SANTRAL SİNİR SİSTEMİ BOZUKLUKLARINDA PÜRİNERJİK SİSTEM	30
<i>PINAR ÖZ, NİDA NUR DERELİ ÇALIŞKAN, SENA YAĞCI</i>	
UYKU BOZUKLUKLARI	79
<i>ORKUN ZORSU</i>	
HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU	104
<i>ORKUN ZORSU</i>	
EPİLEPSİLİ HASTALARDA ANİ BEKLENMEDİK ÖLÜM (SUDEP-SUDDEN UNEXPENTED DEATH IN EPİLEPSY) ..	119
<i>FATMA BEYZA ÜNVER EREN</i>	

BÖLÜM 1

GENETIC AND PRECISION MEDICINE APPROACHES IN DYSTONIA

ASLI AKSOY GÜNDOĞDU¹

Introduction

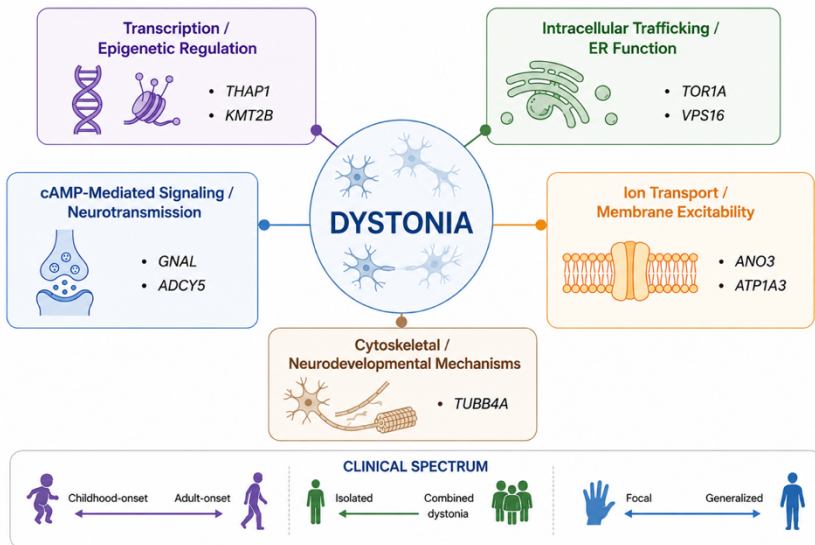
Dystonia refers to a group of movement disorders in which involuntary muscle contractions produce abnormal movements, postures, or both. The contractions may be sustained or intermittent, and the resulting movements are usually patterned, twisting, and sometimes accompanied by tremor or overflow activation in adjacent muscles (Albanese et al., 2025; Grütz & Klein, 2021). Although dystonia was historically interpreted mainly through the lens of basal ganglia dysfunction, this view is now too narrow. Current evidence supports a broader network model in which the basal ganglia, cerebellum, thalamus, motor cortex, and sensory pathways interact abnormally (Kaji et al., 2018; di Biase et al., 2022). This shift has changed not only how dystonia is conceptualized, but also how clinicians approach diagnosis, prognosis, and treatment selection.

¹ Assoc. Prof. Dr., Tekirdağ Namık Kemal University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, ORCID: 0000-0002-6898-0469

The clinical spectrum is remarkably wide. Some patients present with isolated focal dystonia, such as cervical dystonia, writer's cramp, or blepharospasm, whereas others develop complex childhood-onset syndromes with generalized dystonia and additional neurological features. Modern classification therefore relies on two complementary axes: clinical characteristics and etiology. The clinical axis considers age at onset, anatomical distribution, temporal pattern, and associated neurological or systemic findings. The etiological axis separates inherited, acquired, idiopathic, and degenerative or metabolic forms (di Biase et al., 2022; Grütz & Klein, 2021). This framework is useful because similar dystonic postures may arise from very different biological mechanisms, while a single genetic disorder may produce variable phenotypes across individuals and families.

Genetic discoveries have been one of the main forces reshaping the dystonia field. The identification of genes such as TOR1A, THAP1, KMT2B, GNAL, and ANO3 has moved dystonia beyond a purely descriptive clinical category (Lange et al., 2021; Koptielow et al., 2024). These genes point to diverse molecular pathways, including transcriptional regulation, synaptic signaling, dopaminergic and cholinergic modulation, neuronal development, intracellular trafficking, and abnormal plasticity. They have also shown that phenotype alone is often insufficient to define the underlying disorder. Two patients with similar cervical or generalized dystonia may differ substantially in prognosis, associated manifestations, familial risk, and response to advanced therapies (Lange et al., 2021; Thomsen et al., 2025). The major biological pathways implicated in inherited dystonia syndromes are summarized in Figure 1.

Figure 1. Genetic landscape of dystonia



Genetic landscape of dystonia illustrating major biological pathways implicated in inherited dystonia syndromes. Different dystonia-associated genes converge on abnormalities involving transcriptional regulation, intracellular trafficking, cAMP-mediated signaling, ion transport, and neurodevelopmental mechanisms, contributing to substantial clinical heterogeneity.

For this reason, precision medicine has become increasingly relevant in dystonia. In this context, precision medicine does not simply mean genetic testing; rather, it refers to the integration of clinical phenotype, inheritance pattern, molecular diagnosis, neurophysiology, imaging, and treatment response into an individualized care strategy. A confirmed genetic diagnosis may guide counseling, anticipate disease evolution, identify treatable metabolic or neurotransmitter-related conditions, and help estimate the likelihood of response to interventions such as deep brain stimulation (Lange et al., 2021; Sarva et al., 2024). At the same time, emerging tools such as next-generation sequencing, digital motor assessment, neuroimaging biomarkers, and artificial intelligence-based phenotyping are beginning to refine how dystonia subtypes are

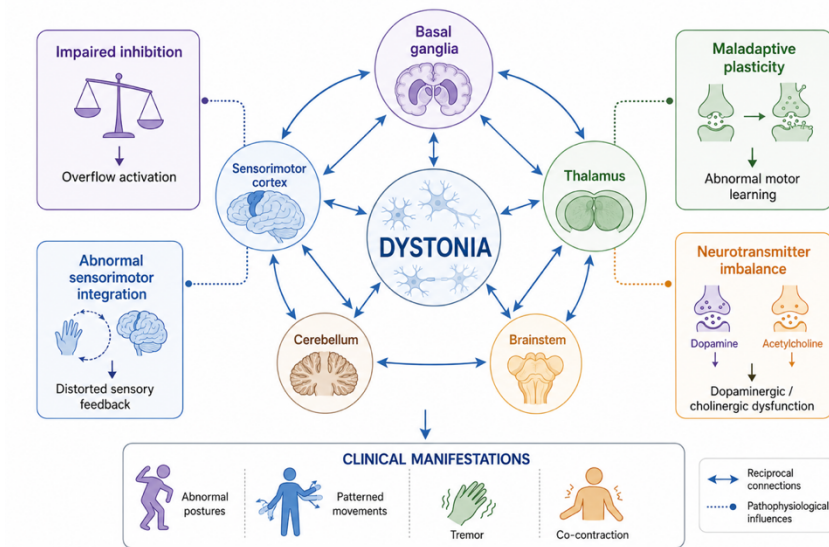
recognized and managed (Thomsen et al., 2025; Koptielow et al., 2024).

Thus, dystonia now occupies an important position at the intersection of movement disorders, neurogenetics, systems neuroscience, and individualized therapeutics. This chapter reviews genetic and precision medicine approaches in dystonia, with emphasis on pathophysiological mechanisms, current evidence, clinical implications, emerging technologies, and future directions.

Pathophysiology

The pathophysiology of dystonia is complex and cannot be explained by dysfunction within a single anatomical structure. Earlier models primarily emphasized the basal ganglia, largely because dystonia frequently emerged in disorders involving striatal or pallidal injury. Although basal ganglia abnormalities remain central to current theories, accumulating evidence suggests that dystonia arises from disturbed communication across distributed motor networks rather than from isolated focal pathology (Kaji et al., 2018; Corp et al., 2019). The network-based organization of dystonia is summarized in Figure 2. Functional and structural imaging studies, neurophysiological investigations, and genetic findings increasingly support the concept of dystonia as a systems-level disorder involving the basal ganglia, cerebellum, thalamus, sensorimotor cortex, and their interconnecting pathways (Corp et al., 2019; di Biase et al., 2022).

Figure 2. *Network model of dystonia*



Network model of dystonia illustrating abnormal interactions among the basal ganglia, cerebellum, thalamus, sensorimotor cortex, and brainstem. Impaired inhibition, maladaptive plasticity, abnormal sensorimotor integration, and neurotransmitter imbalance contribute to dysfunctional motor network activity and the emergence of dystonic movements.

One of the most consistent physiological abnormalities described in dystonia is impaired inhibitory control within the motor system. Reduced inhibition has been demonstrated at multiple levels, including the spinal cord, brainstem, motor cortex, and sensorimotor integration networks (Desrochers et al., 2019; Conte et al., 2019). Under normal conditions, inhibitory circuits help refine voluntary movement by suppressing unnecessary muscle activity and preventing motor overflow. In dystonia, this regulatory balance appears disrupted, allowing excessive and poorly focused motor activation. Clinically, this may contribute to cocontraction of agonist and antagonist muscles, abnormal posturing, and involuntary patterned movements.

Abnormal sensorimotor integration is another important component of dystonia pathophysiology. Patients with dystonia often exhibit altered temporal and spatial processing of sensory input, even in body regions without overt motor symptoms (Conte et al., 2019; Desrochers et al., 2019). The clinical phenomenon of “sensory tricks” or geste antagoniste illustrates the close relationship between sensory processing and motor output in dystonia. Simple tactile or proprioceptive stimuli may transiently improve abnormal postures, suggesting that distorted sensory feedback contributes directly to abnormal motor network activity. Neurophysiological studies have also demonstrated impaired cortical plasticity and maladaptive learning mechanisms, indicating that repetitive or excessive sensorimotor activation may reinforce pathological movement patterns over time (Desrochers et al., 2019; McClelland et al., 2021).

The cerebellum has gained increasing attention in recent years. Traditionally, dystonia was viewed mainly as a basal ganglia disorder, but cerebellar involvement is now supported by converging experimental and clinical evidence (Kaji et al., 2018; Jackson et al., 2025). Animal models with cerebellar dysfunction can develop dystonia-like movements, while human imaging studies frequently demonstrate altered cerebellar connectivity and metabolic activity. Rather than acting independently, the cerebellum and basal ganglia appear to participate in interconnected motor loops. Disturbance within these circuits may impair motor prediction, timing, and movement selection, ultimately facilitating the emergence of dystonic activity. This network-based model may also explain the marked clinical heterogeneity observed among different dystonia syndromes.

At the molecular level, genetic forms of dystonia have provided important insights into disease mechanisms. Mutations associated with dystonia affect a broad range of cellular functions

rather than a single biological pathway (Lange et al., 2021; Koptielow et al., 2024). For example, TOR1A mutations are linked to abnormalities in endoplasmic reticulum and nuclear envelope function, whereas THAP1 mutations influence transcriptional regulation. KMT2B-related dystonia has highlighted the importance of epigenetic regulation and chromatin remodeling in motor network development. Other genes implicated in dystonia affect synaptic transmission, dopamine signaling, ion channel regulation, intracellular trafficking, and neuronal plasticity. These findings reinforce the idea that dystonia represents a biologically heterogeneous group of disorders converging on shared network dysfunction.

Neurotransmitter imbalance also contributes to dystonia pathogenesis. Dopaminergic dysfunction is particularly important in inherited and acquired dystonic syndromes, especially those with childhood onset. However, cholinergic, GABAergic, and glutamatergic pathways are likewise involved (Ribot et al., 2019; Bledsoe et al., 2020). The therapeutic benefit observed with anticholinergic agents, dopaminergic therapies in selected conditions, and deep brain stimulation further supports the role of disrupted neurotransmitter regulation within motor circuits (Bledsoe et al., 2020).

Despite substantial progress, the pathophysiology of dystonia remains incompletely understood. Current evidence suggests that dystonia emerges from the interaction of genetic susceptibility, abnormal neurodevelopment, maladaptive plasticity, impaired inhibition, and dysfunctional large-scale motor networks (Corp et al., 2019; di Biase et al., 2022). Rather than representing a single mechanistic entity, dystonia is increasingly viewed as a final common motor phenotype produced by multiple converging biological disturbances. Key pathophysiological mechanisms implicated in dystonia are outlined in Table 1.

Table 1. Pathophysiological mechanisms in dystonia

Mechanism	Main disturbance	Clinical and pathophysiological relevance
Impaired inhibition	Reduced inhibition at spinal, brainstem, and cortical levels	May contribute to cocontraction, overflow activation, and abnormal posturing
Abnormal sensorimotor integration	Disturbed processing of sensory input and motor feedback	May explain sensory tricks and altered motor control
Maladaptive plasticity	Excessive or poorly regulated cortical plasticity	Repetitive motor patterns may become reinforced over time
Basal ganglia dysfunction	Abnormal motor selection and movement regulation	Historically considered central to dystonia pathogenesis
Cerebellar involvement	Impaired motor timing, prediction, and adaptive control	Supports the concept of dystonia as a network disorder
Abnormal network connectivity	Dysfunctional communication among basal ganglia, cerebellum, thalamus, and cortex	May underlie the clinical heterogeneity of dystonia syndromes
Neurotransmitter imbalance	Altered dopaminergic, cholinergic, GABAergic, and glutamatergic signaling	Contributes to abnormal motor excitability and treatment variability
Genetic and molecular mechanisms	Disturbances in transcriptional regulation, intracellular trafficking, synaptic signaling, and neuronal development	Different molecular defects may converge on shared motor network dysfunction

GABA, gamma-aminobutyric acid.

Current Evidence

Over the past two decades, the understanding of dystonia has shifted from a predominantly phenomenological framework toward a biologically oriented model supported by genetic, neurophysiological, and imaging evidence. One of the major developments driving this transition has been the rapid expansion of dystonia genetics. Earlier concepts focused largely on isolated monogenic syndromes such as DYT1 dystonia associated with TOR1A mutations. However, advances in next-generation sequencing have substantially broadened the genetic landscape and revealed marked heterogeneity among dystonic disorders. Many newly identified genes are associated not only with isolated dystonia but also with combined phenotypes involving parkinsonism, myoclonus, spasticity, epilepsy, developmental delay, or neuropsychiatric manifestations (Lange et al., 2021; Thomsen et al., 2025). Major dystonia-associated genes and their clinical relevance are summarized in Table 2.

Table 2. Major dystonia-associated genes and their clinical relevance

Gene	Main phenotype	Key clinical clues	Clinical relevance
TOR1A	Childhood-onset isolated generalized dystonia	Limb onset, reduced penetrance, less cranial involvement	Often favorable GPi-DBS response
THAP1	Segmental or generalized dystonia	Craniocervical, laryngeal, and speech involvement	Variable DBS response; useful for counseling
KMT2B	Progressive childhood-onset generalized dystonia	Lower-limb onset, craniofacial involvement, developmental or psychiatric features	GPi-DBS may provide substantial benefit
GNAL	Adult-onset focal or segmental dystonia	Cervical predominance,	Botulinum toxin often clinically relevant

Gene	Main phenotype	Key clinical clues	Clinical relevance
		possible cranial involvement	
<i>ANO3</i>	Craniocervical dystonia with tremor	Upper-body predominance, dystonic tremor	Symptomatic treatment; limited DBS evidence
<i>VPS16</i>	Isolated or predominantly motor dystonia	Cervical, oromandibular, bulbar, upper-limb, or tongue involvement	Individualized treatment; DBS data limited
<i>PRKRA</i>	Dystonia-parkinsonism	Generalized dystonia, oromandibular involvement, parkinsonism	Symptomatic treatment; levodopa often incomplete
<i>SGCE</i>	Myoclonus-dystonia	Childhood myoclonus with cervical dystonia or writer's cramp	Anti-myoclonic drugs or DBS in severe cases
<i>ADCY5</i>	Hyperkinetic dystonia/chorea syndrome	Childhood onset, episodic exacerbations during sleep or awakening	Caffeine may help some; DBS response variable
<i>ATP1A3</i>	Rapid-onset dystonia-parkinsonism spectrum	Abrupt onset after stress, fever, or illness; bulbar symptoms	Levodopa usually limited; supportive care
<i>TUBB4A</i>	Dystonia or leukodystrophy spectrum	Whispering dysphonia, gait disorder, MRI hypomyelination	MRI pattern may guide diagnosis
<i>HPCA</i>	Childhood-onset isolated generalized dystonia	Limb onset with progression; rare AR form	Symptomatic treatment; DBS may be considered

DBS, deep brain stimulation; GPi, globus pallidus internus; AR, autosomal recessive.

Among currently recognized genetic forms, KMT2B-related dystonia has attracted particular attention because of its relatively distinctive clinical profile and therapeutic implications. Patients often develop childhood-onset lower limb dystonia that gradually generalizes and may be accompanied by craniofacial involvement,

dysarthria, intellectual disability, or psychiatric symptoms. Importantly, several reports have demonstrated substantial improvement after globus pallidus internus deep brain stimulation in selected patients. These observations illustrate how molecular diagnosis may directly influence therapeutic planning and long-term management (Rajan et al., 2022; Koptielow et al., 2024).

Similarly, studies involving THAP1, GNAL, and ANO3 mutations have highlighted the diversity of genotype–phenotype relationships in dystonia. Even within the same family, affected individuals may show considerable variability in age at onset, anatomical distribution, disease severity, and treatment responsiveness. This variability suggests that additional genetic, epigenetic, and environmental modifiers likely contribute to clinical expression. In many patients, particularly those with adult-onset focal dystonia, the genetic architecture appears more complex than simple Mendelian inheritance, involving combinations of susceptibility variants and network-level vulnerability (Lange et al., 2021; Koptielow et al., 2024).

Neuroimaging studies have also strengthened the network model of dystonia. Functional MRI, diffusion tensor imaging, and metabolic imaging consistently demonstrate abnormalities extending beyond the basal ganglia. Altered connectivity between the cerebellum, thalamus, supplementary motor area, and sensorimotor cortex has been reported across several dystonia subtypes. Some studies suggest that these abnormalities may persist even during asymptomatic periods, raising the possibility that dystonia reflects an underlying trait of abnormal motor network organization rather than purely state-dependent dysfunction. Structural imaging findings, however, remain heterogeneous, and no single imaging signature has yet proven sufficiently specific for routine diagnostic use (MacIver et al., 2022; Corp et al., 2019).

Neurophysiological investigations provide additional evidence for widespread network dysfunction. Transcranial magnetic stimulation studies have repeatedly shown reduced intracortical inhibition and abnormal cortical excitability in patients with dystonia. Impaired surround inhibition and exaggerated plasticity responses are among the most reproducible findings. Interestingly, some abnormalities have also been detected in clinically unaffected relatives of patients with inherited dystonia, implying that certain physiological disturbances may represent endophenotypic markers rather than direct correlates of overt motor symptoms (Lozeron et al., 2016; McCambridge et al., 2021).

Therapeutic studies further support the biological heterogeneity of dystonia. Clinical response to pharmacological treatment is often variable and strongly dependent on the underlying etiology. Levodopa responsiveness in dopa-responsive dystonia remains one of the clearest examples of mechanism-based therapy in movement disorders. In contrast, other dystonia syndromes may respond preferentially to anticholinergic agents, botulinum toxin injections, or neuromodulation strategies. Deep brain stimulation, particularly targeting the globus pallidus internus, has become an established treatment option for medically refractory dystonia, although treatment outcomes differ considerably between genetic subtypes and clinical phenotypes. Patients with isolated inherited dystonia generally demonstrate more robust and sustained benefit than those with combined or neurodegenerative forms (Bledsoe et al., 2020; Sarva et al., 2024).

Taken together, current evidence indicates that dystonia encompasses a biologically diverse spectrum of disorders unified by abnormal motor network function rather than a single pathological mechanism. Contemporary research increasingly focuses on identifying disease-specific biomarkers, clarifying genotype–phenotype interactions, and developing individualized therapeutic

strategies capable of targeting distinct molecular and physiological mechanisms (MacIver et al., 2022; Thomsen et al., 2025).

Clinical Implications

The growing understanding of dystonia biology has important consequences for clinical practice. In recent years, the diagnostic approach to dystonia has moved beyond phenomenological classification toward a more integrated evaluation that combines clinical findings with genetic, neurophysiological, and imaging data. This shift is particularly relevant in patients with early-onset disease, generalized dystonia, complex neurological features, or a positive family history, where identifying the underlying etiology may directly influence management and prognosis (Lange et al., 2021; Thomsen et al., 2025).

Genetic testing has become increasingly valuable in selected patient groups. The wider availability of next-generation sequencing panels and whole-exome sequencing has improved diagnostic yield, especially in pediatric and hereditary dystonia syndromes. Establishing a molecular diagnosis may clarify inheritance patterns, guide family counseling, reduce unnecessary investigations, and help distinguish isolated dystonia from neurodegenerative or metabolic disorders. In some situations, early recognition of a genetic or metabolic cause may allow the initiation of disease-specific therapy before irreversible disability develops (Koptielow et al., 2024; Lange et al., 2021).

Treatment selection in dystonia is also becoming more individualized. Although botulinum toxin injections remain the first-line treatment for many focal dystonias, therapeutic response may vary according to anatomical distribution, disease duration, and associated neurological features. Similarly, deep brain stimulation outcomes are influenced by clinical phenotype and genetic

background. Patients with isolated inherited dystonia, particularly certain monogenic forms, often achieve more substantial and sustained benefit than individuals with combined or degenerative syndromes. As genotype–phenotype correlations become clearer, genetic information may increasingly contribute to patient selection and timing of neuromodulation therapies (Bledsoe et al., 2020; Sarva et al., 2024; Rajan et al., 2022).

Precision medicine approaches are particularly important in potentially treatable dystonias. Dopa-responsive dystonia remains a classic example in which recognition of the underlying neurotransmitter defect leads to dramatic clinical improvement with levodopa therapy. Likewise, identifying metabolic, mitochondrial, or neurodegenerative conditions presenting with dystonia may significantly alter treatment strategy and long-term follow-up planning. These observations highlight the importance of considering dystonia not merely as a symptom, but as a clinical manifestation of diverse biological processes (Koptielow et al., 2024; Bledsoe et al., 2020).

Non-motor manifestations are another clinically relevant aspect of dystonia that has received increasing attention. Pain, anxiety, depression, cognitive dysfunction, fatigue, and sleep disturbances frequently contribute to disability and reduced quality of life. In some patients, these symptoms may precede overt motor manifestations or persist despite satisfactory motor control. Comprehensive management therefore requires a multidimensional approach extending beyond the treatment of abnormal movements alone (Bledsoe et al., 2020; Yang et al., 2021).

Taken together, current clinical practice increasingly supports a personalized framework in dystonia, where diagnosis and treatment are guided by the integration of phenotype, etiology, genetic findings, and individual disease characteristics. This

transition toward biologically informed care is likely to become even more important as novel molecular and neuromodulatory therapies continue to emerge (Sarva et al., 2024; Thomsen et al., 2025). Current precision medicine applications relevant to dystonia management are summarized in Table 3.

Table 3. *Precision medicine applications in dystonia*

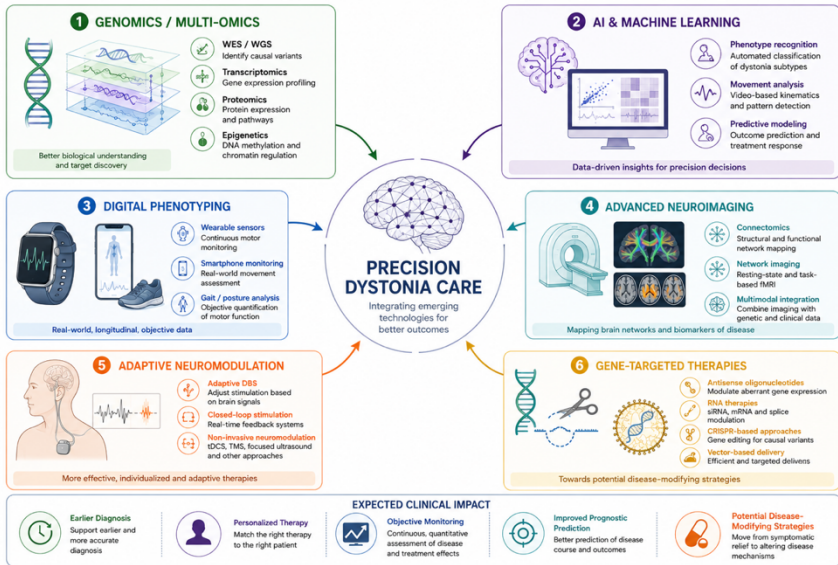
Clinical domain	Precision medicine approach	Potential clinical relevance
Genetic evaluation	Targeted gene panels, whole-exome or whole-genome sequencing	Improves etiological diagnosis and genetic counseling
Genotype–phenotype correlation	Identification of subtype-specific clinical patterns	Supports prognostic assessment and individualized management
Neuroimaging biomarkers	Functional and connectivity-based imaging analyses	May assist in patient stratification and network characterization
Neurophysiological assessment	Cortical excitability and sensorimotor integration studies	Provides insight into underlying network dysfunction
Pharmacological treatment	Etiology-oriented medication selection	May improve therapeutic response and reduce unnecessary treatment exposure
Botulinum toxin therapy	Individualized injection planning according to symptom distribution and severity	Optimizes symptomatic control and functional outcomes

Clinical domain	Precision medicine approach	Potential clinical relevance
Deep brain stimulation	Patient selection based on phenotype and genetic background	May improve prediction of stimulation response
Digital phenotyping	Wearable sensors and motion analysis technologies	Enables objective longitudinal symptom monitoring
Artificial intelligence applications	Machine learning-based pattern recognition and data integration	May support diagnosis, classification, and treatment planning
Emerging molecular therapies	RNA-based therapies, antisense oligonucleotides, and gene-targeted approaches	Potential future disease-modifying strategies

Emerging Technologies

Rapid technological advances are beginning to reshape both research and clinical practice in dystonia. High-throughput genomic techniques, digital motor analysis, advanced neuroimaging, and artificial intelligence-based approaches are providing new opportunities to characterize disease mechanisms and improve individualized care. Although many of these methods remain primarily research tools, several are gradually moving closer to clinical application (Wirth et al., 2020; Vizcarra et al., 2024; Parisi et al., 2024). Emerging technologies with potential translational relevance in dystonia are illustrated in Figure 3.

Figure 3. Emerging technologies in dystonia



Emerging technologies in dystonia research and clinical care. Advances in genomics, artificial intelligence, digital phenotyping, neuroimaging, adaptive neuromodulation, and gene-targeted therapies may facilitate earlier diagnosis, objective disease monitoring, personalized treatment selection, and future disease-modifying strategies.

Next-generation sequencing has already transformed the diagnostic evaluation of hereditary dystonia. Gene panels, whole-exome sequencing, and, more recently, whole-genome sequencing have substantially increased the detection of pathogenic variants, particularly in pediatric and complex dystonia syndromes. As sequencing technologies become more accessible, the distinction between clinically defined and molecularly defined dystonia syndromes is becoming less clear. At the same time, multi-omics approaches integrating genomics, transcriptomics, proteomics, and epigenetic profiling may help identify disease modifiers and biological pathways that are not apparent through conventional genetic analysis alone (Wirth et al., 2020; Holla et al., 2022; Thomsen et al., 2025).

Advanced neuroimaging techniques are also contributing to a more refined understanding of dystonia networks. Functional MRI, diffusion tensor imaging, and connectivity-based analyses increasingly demonstrate abnormalities involving large-scale motor circuits rather than isolated structural lesions. Although imaging biomarkers are not yet sufficiently specific for routine diagnosis, they may eventually support patient stratification, treatment prediction, and longitudinal disease monitoring. In parallel, electrophysiological techniques such as transcranial magnetic stimulation and cortical excitability studies continue to provide insight into abnormal inhibition and plasticity mechanisms (MacIver et al., 2022; Marapin et al., 2023; McCambridge & Bradnam, 2021).

Digital technologies are emerging as another promising area. Wearable sensors, smartphone-based motion analysis, and computer-assisted gait or posture assessment may allow continuous and objective monitoring of dystonic symptoms outside the clinical setting. These methods could improve the evaluation of treatment response, disease fluctuations, and functional disability, particularly in patients with variable or task-specific symptoms. Digital phenotyping may also help identify subtle motor abnormalities before clinically apparent disease progression occurs (Parisi et al., 2024; Vizcarra et al., 2024).

Artificial intelligence and machine learning applications are attracting increasing interest in movement disorders research. AI-based systems have shown potential in pattern recognition, automated movement classification, imaging analysis, and genotype–phenotype prediction. In dystonia, these approaches may help distinguish clinically overlapping syndromes, detect early disease manifestations, and support individualized therapeutic planning. However, current studies remain limited by small datasets, phenotype variability, and the lack of standardized validation methods (Vizcarra et al., 2024).

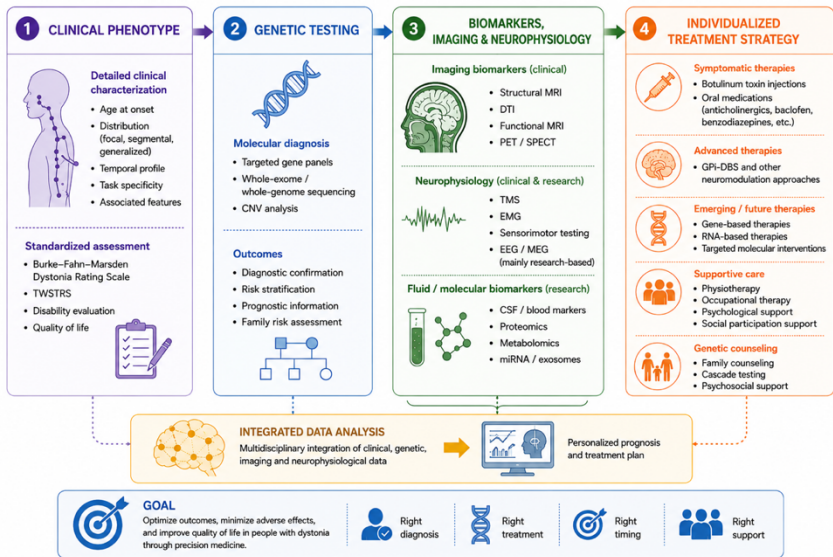
Neuromodulation technologies are likewise evolving rapidly. Beyond conventional deep brain stimulation, adaptive stimulation systems capable of adjusting output according to physiological signals are under investigation. Non-invasive approaches, including transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation, are also being explored as potential adjunctive therapies aimed at modulating dysfunctional motor networks (Piña-Fuentes et al., 2018; Sarva et al., 2024).

Although many emerging technologies remain investigational, they collectively reflect a broader transition toward data-driven and biologically informed care in dystonia. Their future integration into clinical practice may improve diagnostic precision, facilitate earlier intervention, and support more personalized therapeutic strategies (Thomsen et al., 2025; Vizcarra et al., 2024; Sarva et al., 2024).

Future Perspectives

The future of dystonia research is increasingly shaped by the integration of molecular genetics, network neuroscience, and personalized therapeutics. As the biological heterogeneity of dystonia becomes more apparent, traditional symptom-based classifications alone are unlikely to remain sufficient for guiding diagnosis and treatment. Instead, future approaches will probably rely on multidimensional models that combine clinical phenotype with genetic, neurophysiological, imaging, and digital biomarker data (Thomsen et al., 2025; Vizcarra et al., 2024; Sarva et al., 2024). A simplified framework of precision medicine approaches in dystonia is illustrated in Figure 4.

Figure 4. Precision medicine approach in dystonia



Precision medicine framework in dystonia integrating clinical phenotyping, genetic testing, biomarkers, imaging, neurophysiology, and individualized treatment strategies. Multidisciplinary data integration may support personalized diagnosis, prognostic assessment, and therapeutic planning.

One of the most important developments is the gradual transition from descriptive diagnosis to mechanism-oriented classification. Advances in molecular genetics continue to identify novel dystonia-associated genes and biological pathways, many of which involve synaptic regulation, neuronal development, intracellular trafficking, and epigenetic control. A better understanding of these mechanisms may eventually allow the identification of biologically defined subgroups with distinct prognostic and therapeutic profiles. Such an approach could improve patient stratification in both clinical practice and therapeutic trials (Lange et al., 2021; Thomsen et al., 2025; Koptielow et al., 2024).

Gene-targeted therapies are also emerging as a realistic long-term possibility for selected dystonia syndromes. Experimental

studies involving antisense oligonucleotides, RNA-based therapies, viral vector systems, and genome-editing technologies have generated increasing interest in the movement disorders field. Although these approaches are still largely investigational, they may eventually offer disease-modifying options for monogenic dystonias that currently rely mainly on symptomatic treatment. The development of such therapies will require careful characterization of disease mechanisms, timing of intervention, and long-term safety profiles (Merola et al., 2021; Sartorelli et al., 2025).

Artificial intelligence and computational neuroscience are expected to play a growing role in future dystonia care. Large-scale datasets integrating genetics, imaging, electrophysiology, and clinical recordings may help identify previously unrecognized disease patterns and predictive markers. AI-assisted analysis could improve diagnostic accuracy, support early disease detection, and facilitate individualized treatment planning. However, broader implementation will depend on data standardization, external validation, and ethical considerations related to algorithm-based decision making (Vizcarra et al., 2024; Chandrabhatla et al., 2023).

Future therapeutic strategies may also move toward more adaptive and personalized neuromodulation systems. Current deep brain stimulation paradigms deliver continuous stimulation using relatively fixed parameters, whereas next-generation technologies aim to modulate neural circuits dynamically according to physiological activity. Such approaches may improve efficacy while reducing stimulation-related adverse effects. At the same time, non-invasive neuromodulatory techniques and closed-loop stimulation systems continue to be explored as potential adjunctive therapies (Kuo et al., 2018; Piña-Fuentes et al., 2018; Sarva et al., 2024).

Another important direction involves the identification of reliable biomarkers capable of reflecting disease activity,

progression, or treatment response. At present, no validated biomarker is routinely used in dystonia practice. Combining molecular, electrophysiological, imaging, and digital measures may eventually improve diagnostic precision and provide objective tools for monitoring disease evolution (MacIver et al., 2022; McCambridge & Bradnam, 2021; Marapin et al., 2023).

Despite substantial progress, many challenges remain. The marked phenotypic variability observed even within genetically defined syndromes indicates that additional modifiers, including epigenetic and environmental factors, likely influence disease expression. Furthermore, the rarity and heterogeneity of many dystonia subtypes continue to limit large-scale clinical studies. International collaborative networks and longitudinal registries will therefore become increasingly important for advancing translational research and developing precision-based therapeutic strategies (Thomsen et al., 2025; Lange et al., 2021; Vizcarra et al., 2024).

Overall, the field of dystonia is moving toward a more biologically informed and individualized model of care. Continued integration of genetics, network physiology, digital technologies, and targeted therapeutics is likely to reshape both the classification and management of dystonia in the coming years (Thomsen et al., 2025; Lange et al., 2021; Vizcarra et al., 2024).

Conclusion

Dystonia represents a clinically and biologically heterogeneous group of movement disorders that can no longer be explained solely by traditional basal ganglia models. Current evidence supports a broader network-based framework involving abnormal interactions among the basal ganglia, cerebellum, thalamus, cortex, and sensorimotor pathways. At the same time, advances in molecular genetics have revealed that diverse cellular

and neurodevelopmental mechanisms may converge on similar dystonic phenotypes (Kaji et al., 2018; Corp et al., 2019; Koptielow et al., 2024).

The identification of dystonia-associated genes has substantially improved the understanding of genotype–phenotype relationships and highlighted the limitations of purely phenomenological classification systems. These discoveries have also accelerated the emergence of precision medicine approaches aimed at integrating clinical findings with molecular, neurophysiological, imaging, and digital data. Increasingly, individualized management strategies are influencing diagnostic evaluation, treatment selection, prognostic assessment, and patient counseling (Lange et al., 2021; Thomsen et al., 2025; Sarva et al., 2024).

Although symptomatic therapies such as botulinum toxin injections and deep brain stimulation remain central to current management, the field is gradually moving toward more mechanism-based interventions. Advances in sequencing technologies, biomarker research, artificial intelligence, and adaptive neuromodulation are expected to further refine patient stratification and therapeutic decision-making in the future. In parallel, experimental gene-targeted approaches may eventually provide disease-modifying options for selected inherited dystonia syndromes (Bledsoe et al., 2020; Piña-Fuentes et al., 2018; Vizcarra et al., 2024).

Despite considerable progress, important challenges remain, particularly regarding disease heterogeneity, biomarker validation, and the translation of experimental discoveries into routine clinical practice. Nevertheless, the ongoing integration of genetics, systems neuroscience, and emerging technologies is reshaping the modern

understanding of dystonia and opening new possibilities for personalized neurological care (MacIver et al., 2022; Marapin et al., 2023; Thomsen et al., 2025).

References

Albanese, A., Bhatia, K. P., Fung, V. S. C., Hallett, M., Jankovic, J., Klein, C., Krauss, J. K., Lang, A. E., Mink, J. W., Pandey, S., Teller, J. K., Tijssen, M. A. J., Vidailhet, M., & Jinnah, H. A. (2025). Definition and classification of dystonia. *Movement Disorders*, 40(7), 1248–1259. <https://doi.org/10.1002/mds.30220>

Bledsoe, I. O., Viser, A. C., San Luciano, M., & Miller Koop, M. (2020). Treatment of dystonia: Medications, neurotoxins, neuromodulation, and rehabilitation. *Neurotherapeutics*, 17(4), 1622–1644. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00944-0>

Chandrabhatla, A. S., Pomeranec, I. J., Horgan, T. M., Wat, E. K., & Ksendzovsky, A. (2023). Landscape and future directions of machine learning applications in closed-loop brain stimulation. *npj Digital Medicine*, 6, 79. <https://doi.org/10.1038/s41746-023-00779-x>

Conte, A., Defazio, G., Hallett, M., Fabbrini, G., & Berardelli, A. (2019). The role of sensory information in the pathophysiology of focal dystonias. *Nature Reviews Neurology*, 15(4), 224–233. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0137-9>

Corp, D. T., Joutsa, J., Darby, R. R., Delnooz, C. C. S., van de Warrenburg, B. P. C., Cooke, D., Prudente, C. N., Ren, J., Reich, M. M., Batla, A., Bhatia, K. P., Jinnah, H. A., Liu, H., & Fox, M. D. (2019). Network localization of cervical dystonia based on causal brain lesions. *Brain*, 142(6), 1660–1674. <https://doi.org/10.1093/brain/awz112>

Desrochers, P., Brunfeldt, A., Sidiropoulos, C., & Kagerer, F. (2019). Sensorimotor control in dystonia. *Brain Sciences*, 9(4), 79. <https://doi.org/10.3390/brainsci9040079>

di Biase, L., Di Santo, A., Caminiti, M. L., Pecoraro, P. M., & Di Lazzaro, V. (2022). Classification of dystonia. *Life*, 12(2), 206. <https://doi.org/10.3390/life12020206>

Grütz, K., & Klein, C. (2021). Dystonia updates: Definition, nomenclature, clinical classification, and etiology. *Journal of Neural*

Transmission, 128(4), 395–404. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02314-2>

Holla, V. V., Neeraja, K., Suriseti, B. K., Kamble, N., Pal, P. K., Yadav, R., & Saini, J. (2022). Utility of clinical exome sequencing in dystonia. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 25(3), 426–432. https://doi.org/10.4103/aian.aian_802_21

Kaji, R., Bhatia, K. P., & Graybiel, A. M. (2018). Pathogenesis of dystonia: Is it of cerebellar or basal ganglia origin? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(5), 488–492. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316250>

Koptielow, J., Szyłak, E., Szewczyk-Roszczenko, O., Roszczenko, P., Kochanowicz, J., Kułakowska, A., & Chorąży, M. (2024). Genetic update and treatment for dystonia. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(7), 3571. <https://doi.org/10.3390/ijms25073571>

Kuo, C.-H., White-Dzuro, G. A., Ko, A. L., Liker, M. A., & Wang, S. (2018). Approaches to closed-loop deep brain stimulation for movement disorders. *Neurosurgical Focus*, 45(2), E2. <https://doi.org/10.3171/2018.5.FOCUS18173>

Lange, L. M., Junker, J., Loens, S., Baumann, H., Olschewski, L., Schaake, S., Madoev, H., Petkovic, S., Kuhnke, N., Kasten, M., Westenberger, A., Domingo, A., Marras, C., König, I. R., Camargos, S., Ozelius, L. J., Klein, C., & Lohmann, K. (2021). Genotype–phenotype relations for isolated dystonia genes: MDSGene systematic review. *Movement Disorders*, 36(5), 1086–1103. <https://doi.org/10.1002/mds.28485>

Lozeron, P., Poujois, A., & Meppiel, E. (2016). Contribution of TMS and rTMS in the understanding of dystonia pathophysiology. *Frontiers in Neural Circuits*, 10, 90. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00090>

MacIver, C. L., Tax, C. M. W., Jones, D. K., & Peall, K. J. (2022). Structural magnetic resonance imaging in dystonia: A systematic review of methodological approaches and findings.

European Journal of Neurology, 29(11), 3418–3448.
<https://doi.org/10.1111/ene.15483>

Marapin, R. S., Niemansburg, S. L., Roelofs, T. J. M., Stegehuis, V. E., Pottkämper, J. C. M., Lamberink, H. J., & Tijssen, M. A. J. (2023). Altered brain connectivity in hyperkinetic movement disorders: A review of resting-state fMRI. *NeuroImage: Clinical*, 37, 103302. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103302>

McCambridge, A. B., & Bradnam, L. V. (2021). Cortical neurophysiology of primary isolated dystonia and non-dystonic adults: A meta-analysis. *European Journal of Neuroscience*, 53(4), 1300–1323. <https://doi.org/10.1111/ejn.14987>

Merola, A., Kobayashi, N., Romagnolo, A., Wright, B. A., Artusi, C. A., Imbalzano, G., Litvan, I., Van Laar, A. D., & Bankiewicz, K. (2021). Gene therapy in movement disorders: A systematic review of ongoing and completed clinical trials. *Frontiers in Neurology*, 12, 648532. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.648532>

Morigaki, R., Miyamoto, R., Matsuda, T., Miyake, K., Yamamoto, N., & Takagi, Y. (2021). Dystonia and cerebellum: From bench to bedside. *Life*, 11(8), 776. <https://doi.org/10.3390/life11080776>

Parisi, F., Corniani, G., Bonato, P., Balkwill, D., Acuna, P., Go, C., Sharma, N., & Stephen, C. D. (2024). Motor assessment of X-linked dystonia parkinsonism via machine-learning-based analysis of wearable sensor data. *Scientific Reports*, 14, 13229. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63946-4>

Piña-Fuentes, D., Beudel, M., Little, S., van Zijl, J., Elting, J. W. J., Oterdoom, D. L. M., van Egmond, M. E., van Dijk, J. M. C., Tijssen, M. A. J., & van Laar, T. (2018). Toward adaptive deep brain stimulation for dystonia. *Neurosurgical Focus*, 45(2), E3. <https://doi.org/10.3171/2018.5.FOCUS18155>

Rajan, R., Garg, K., Saini, A., Radhakrishnan, D. M., Carecchio, M., Binukumar, B., Singh, M., & Srivastava, A. K.

(2022). GPi-DBS for KMT2B-associated dystonia: Systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders Clinical Practice*, 9(1), 31–37. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13374>

Ribot, B., Aupy, J., Vidailhet, M., Mazère, J., Pisani, A., & Bezard, E. (2019). Dystonia and dopamine: From phenomenology to pathophysiology. *Progress in Neurobiology*, 182, 101678. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101678>

Sarva, H., Rodriguez-Porcel, F., Rivera, F., Gonzalez, C. D., Barkan, S., Tripathi, S., Gatto, E., Garcia Ruiz, P., & Rare Movement Disorders Study Group of the International Parkinson and Movement Disorder Society. (2024). The role of genetics in the treatment of dystonia with deep brain stimulation: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 459, 122970. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2024.122970>

Sartorelli, J., Ng, J., Rahim, A. A., Waddington, S. N., & Kurian, M. A. (2025). Genetic therapies for movement disorders-current status. *Journal of Neurology*, 272(3), 220. <https://doi.org/10.1007/s00415-025-12940-5>

Thomsen, M., Ott, F., Loens, S., Kilic-Berkmen, G., Tan, A. H., Lim, S. Y., Lohmann, E., Schröder, K. M., Ipsen, L., Nothacker, L. A., Welzel, L., Rudnik, A. S., Hinrichs, F., Odorfer, T., Zeuner, K. E., Schumann, F., Kühn, A. A., Zittel, S., Moeller, M., ... Lohmann, K. (2025). Genetic diversity and expanded phenotypes in dystonia: Insights from large-scale exome sequencing. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 12(8), 1648–1659. <https://doi.org/10.1002/acn3.70100>

Vizcarra, J. A., Sahai-Srivastava, S., & Feigin, A. (2024). Artificial intelligence in the diagnosis and quantitative phenotyping of hyperkinetic movement disorders: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(23), 7009. <https://doi.org/10.3390/jcm13237009>

Weissbach, A., Pauly, M. G., Herzog, R., Hahn, L., Halmans, S., Hamami, F., Bolte, C., Camargos, S., Jeon, B., Kurian, M. A.,

Opladen, T., Brüggemann, N., Huppertz, H.-J., König, I. R., Klein, C., & Lohmann, K. (2022). Relationship of genotype, phenotype, and treatment in dopa-responsive dystonia: MDSGene review. *Movement Disorders*, 37(2), 237–252. <https://doi.org/10.1002/mds.28874>

Wirth, T., Tranchant, C., Drouot, N., Keren, B., Mignot, C., Cif, L., Lefaucheur, R., Lion-François, L., Méneret, A., Gras, D., Roze, E., Laroche, C., Burbaud, P., Bannier, S., Lagha-Boukbiza, O., Spitz, M.-A., Laugel, V., Bereau, M., Ollivier, E., ... Chelly, J. (2020). Increased diagnostic yield in complex dystonia through exome sequencing. *Parkinsonism & Related Disorders*, 74, 50–56. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.04.003>

Yang, J., Shao, N., Song, W., Wei, Q., Ou, R., Wu, Y., Zhao, B., & Shang, H. F. (2016). Nonmotor symptoms in primary adult-onset cervical dystonia and blepharospasm. *Brain and Behavior*, 7(2), e00592. <https://doi.org/10.1002/brb3.592>

BÖLÜM 2

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ BOZUKLUKLARINDA PÜRİNERJİK SİSTEM

PINAR ÖZ¹
NİDA NUR DERELİ ÇALIŞKAN²
SENA YAĞCI³

Giriş

1970’li yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda otonom sinir sisteminde adrenerjik ve kolinerjik sistem dışında üçüncü bir sistem belirtilmiştir (Kılınç, 2016; North & Verkhatsky, 2006; Tewari & Seth, 2015). Çalışmalarda nöron liflerinden salgılanan ana transmitterin purin nükleotidleri olduğu anlaşılmıştır ve bu üçüncü diğer sisteme “purinerjik sistem” denilmiştir (Kılınç, 2016). Purinerjik sinyalde nükleotidler hücre dışı sinyal molekülleri gibi rol oynamaktadır. Bir başka deyişle, hücre reseptörüne ATP, ADP ve adenzin nükleotidlerinin bağlanması söz konusudur.

PURİNERJİK RESEPTÖRLER

Purinoreseptörlerin endojen ligandları ATP, UTP, UDP, adenzindir ve biyokimyasal ve farmakolojik özelliklerine göre P1 ve P2 olmak üzere ikiye ayrılırlar (Kılınç, 2016; Cheffer et al., 2018). ATP ve ADP P2’yi aktive ederken adenzin P1 reseptörlerini aktive

¹ Doç. Dr., Üsküdar Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik (İng.) Bölümü, Orcid: 0000-0001-6006-9921

² MSc., İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Orcid: 0000-0001-6108-8489

³ Üsküdar Üniversitesi, Nörobilim Yüksek Lisans Programı (İng.), Orcid: 0009-0007-1069-0024

eder (North & Verkhatsky, 2006; Tewari & Seth, 2015; Cheffer et al., 2018). P2 reseptörleri P2X ile P2Y olmak üzere ikiye ayrılırlar (North & Verkhatsky, 2006; Tewari & Seth, 2015; Kılınç, 2016; Cheffer et al., 2018). P2X reseptörü ATP-kapılı iyon kanalıdır (Cheffer et al., 2018); Na^+ , K^+ ve Ca^{2+} geçirgen olup 7 altbirimden oluşmaktadır (North & Verkhatsky, 2006; Tewari & Seth, 2015; Cheffer et al., 2018). P2Y ise G-protein kenetli reseptörlerdir (Cheffer et al., 2018) ve purinler ile pirimidinler tarafından aktive olurlar (North & Verkhatsky, 2006; Tewari & Seth, 2015; Cheffer et al., 2018). P2Y 1,2,3,4,6,11 reseptörleri G_q ve G_i ile kenetlidir; fosfolipaz C- β aktivasyonu, inositol-1,4,5-trifosfat oluşumu ve endoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salınımıyla birlikte diaçil gliserol üretimine yol açarlar (Cheffer et al., 2018). P2Y 12,13,14 reseptörleri ise G_i ve G_o ile kenetlidir; adenil siklaz inhibisyonu ve intraselüler Ca^{2+} konsantrasyonunda etkili olurlar (Cheffer et al., 2018).

P1 (Adenozin) Reseptörü

P1 reseptörleri G-protein kenetli metabotropik reseptörlerdir (North & Verkhatsky, 2006; Burnstock et al., 2011; Cheffer et al., 2018). Bu reseptörlerin aktivasyonu Ca^{2+} akışını inhibe eder ve presinaptik K^+ kanallarının açılmasına neden olur (Burnstock et al., 2011). Bu durum da hiperpolarizasyona ve presinaptik terminalde aktive olmaları durumunda eksitator nörotransmitter salınımının azalmasına neden olmaktadır. Adenozin reseptörleri A1, A2A, A2B, A3 alt reseptör tiplerine sahiptir (Tewari & Seth, 2015; Cheffer et al., 2018). A1, A2A, A3 alt tipler ligandlarına yüksek affinite ile bağlanırken A2B düşük affinite ile bağlanır (Cheffer et al., 2018). A1 ve A3 G_i/o protein ailesine bağlanarak cAMP sentezini inhibe ederken, A2A ve A2B G_s aktivasyonu ile cAMP sentezini aktive etmektedir (Burnstock et al., 2011). Ayrıca A1 ve A3 alt tipler

fosfolipaz C- β aktivitesini arttırır ve dolayısıyla inositol-1,4,5-trifosfat oluşumunu düzenler (Burnstock et al., 2011; Cheffer et al., 2018).

A₁ reseptörleri beyin genelinde dağınık ve geniş bir yayılım göstermektedir, ancak özellikle serebral korteks, serebellum, hipokampus, olfaktör bulbus, ventral globus pallidusta yoğun olarak bulunurlar. Yüksek affiniteli A₂ reseptörleri ise striatum, nükleus akumbens, olfaktör bulbus gibi beynin sadece belirli kısımlarında yüksek seviyede bulunurlar. Sıçanlarda A₃ reseptörünü kodlayan genin ifade edilmesi yaygın olarak görülürken, mRNA merkezi sinir sistemi boyunca ve çeşitli periferik dokularda belirlenmiştir. Bu bulgular da insan ve koyun modelleriyle tutarlılık göstermektedir (Burnstock et al., 2011). Ayrıca A₃ reseptörlerinin beyinde striatum, nükleus akumbens, hipokampus, serebral korteks, serebellum, amigdala, hipotalamus, talamus gibi bölgelerde bulunduğunu belirten kaynaklar da mevcuttur.

P2 (ATP) Reseptörleri

P2 reseptörleri, moleküler yapıları, etki/uyarım mekanizmaları ve klonlanmış P2 reseptörlerinin sekans analizleri baz alınarak P2X ve P2Y olmak üzere iki alt tipe ayrılmıştır (North & Verkhatsky, 2006; Puchałowicz et al., 2015). P2X reseptör alt tipi iyon kanalı aktivitesi gösterirken, P2Y reseptör alt tipi G-protein ile ilişkili metabotropik reseptörlerdir (Cheffer et al., 2018). 1990'ların ortalarında UDP ve UDP-duyarlı pirimidin reseptörleri P2 reseptör ailesine dahil edilmiştir (Puchałowicz et al., 2015).

P2X₁, P2X₂, P2X₃, P2X₄, P2X₅ ve P2X₇ olmak üzere 6 homomerik, P2X_{1/2}, P2X_{1/4}, P2X_{1/5}, P2X_{2/3}, P2X_{2/6}, P2X_{4/6} olmak üzere 7 heteromerik; toplamda 13 insan P2X reseptörü mevcuttur (North & Verkhatsky, 2006; Puchałowicz et al., 2015; Cheffer et al., 2018), P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆, P2Y₁₁, P2Y₁₂, P2Y₁₃, P2Y₁₄ olmak

üzere 8 insan P2Y reseptörü bulunmaktadır (North & Verkhratsky, 2006; Puchałowicz et al., 2015; Cheffer et al., 2018).

P2X Reseptör Alt Tipi

P2X reseptörleri ATP kapılı iyon kanallarıdır (Puchałowicz et al., 2015; North & Verkhratsky, 2006; Tewari & Seth, 2015). Ca^{2+} , K^+ , Na^+ iyonları için geçirgenlik gösterirler ve kısa süreli etkiye sahiptirler (North & Verkhratsky, 2006; Puchałowicz et al., 2014, 2015). Bu reseptörler yedi belirgin gen tarafından kodlanmakta olan alt birimler tarafından oluşturulmaktadır (Puchałowicz et al., 2015). Bu alt tip, güçlü proliferasyonla astrogliosis, sitokinlerin üretimi, kemokin salınımı ve apoptoz gibi astrosit fonksiyonlarında; mikroglia aktivasyonu, proliferasyonu, sitokin üretimi ve kemotaksisi,; nörosepsiyon ve nörodejenerasyon gibi aktiviteler ile MSS ve PSS’de hızlı nöroiletim ve nöromodülasyonda rol oynamaktadır (Puchałowicz et al., 2015).

P2X reseptörünün tüm alt tipleri nöral hücrelerde ifade edilebilmektedir ve bu ifade edilme farklı beyin hücre tiplerinde dağılım şekli heterojendir (North & Verkhratsky, 2006; Puchałowicz et al., 2015; Tewari & Seth, 2015). P2X1 mRNA kodlanması, sıçanlarda duyuşal nöronlarda, iç organlarla alakalı ganglionlarda, omurilikte ve beyinde gözlemlenmiştir (Puchałowicz et al., 2015). P2X2 reseptör protein ve mRNA varlığı çoğu MSS ve PSS bölgelerinde gösterilmiştir (Puchałowicz et al., 2015). P2X4 ve P2X6 reseptör alt tiplerinin mRNAları beyin ve omurilikte benzerlik göstermekle birlikte bu alt tipler P2X reseptörleri arasında en fazla kodlanması yapılan reseptörlerdir (Puchałowicz et al., 2015). Bu reseptörler hipokampus, hipotalamus, epitalamus, talamus, ön beyin, arka beyin, hipofiz bezi, olfaktör bulbus ve korteks gibi santral bölümlerde bulunmaktadır (Puchałowicz et al., 2015). Fonksiyonel olarak P2X6 reseptörü P2X_{2/6} ve P2X_{4/6} formunda heterodimer olarak bulunmaktadır (Puchałowicz et al., 2015). Ayrıca

P2X2,P2X4,P2X6 reseptör alt tipleri hipokampusta güçlü kodlanma özelliğine sahiptirler (Puchałowicz et al., 2015).

P2X6 reseptör alt tipleri temel olarak nöronlarda bulunurlar. P2X7 reseptör alt tipleri ise aktif mikrogliya hücrelerinde, astrositlerde, oligodendrositlerde ve Schwann hücrelerinde bulunurlar. Bulundukları yer, beyinde fonksiyonel olarak hangi rolü oynadıkları ile alakalı olarak değişmektedir (Puchałowicz et al., 2015).

Bütün P2X reseptör alt tipleri Ca^{2+} için geçirgendir ancak bu geçirgenliğin diğer tek değerlikli katyonların geçirgenliğine oranı P2X alt birimlerinin birleşme çeşitliliği için 1 ila 5-10 arasında değişiklik gösterir.⁴ NMDA reseptörleri Mg^{+2} blokajı nedeniyle kullanılamaz hale geldikleri zaman P2X reseptörleri dinlenme potansiyelinde postsinaptik yoğunluğa Ca^{2+} akışı için çok önemli bir yol sağlayabilirler (North & Verkhatsky, 2006). P2X reseptörlerinin uyarılması çoğu MSS nöronlarında sitozolik Ca^{2+} sinyalini tetikler ve bu tetiklenen Ca^{2+} sinyali nörotransmitter salınımını düzenler.

İlk başta P2Z reseptörü olarak sınıflandırılan P2X7 reseptörü, sıçan beyininden 1996'da klonlanmıştır (Surprenant et al., 1996). ATP'ye duyarlı ligand kapılı katyon kanalı, ağırlıklı olarak hematopoietik ve immünolojik kökenli, mast hücreleri, monositler, makrofajlar ve mikrogliya hücreleri gibi hücrelerde ifade edilir (Yu et al., 2008). Ayrıca, astrositler, mikrogliya, oligodendrositler, ependimal hücreler, schwann hücreleri, radyal glia ve uydu hücreleri gibi merkezi ve periferik sinir sisteminin glial hücrelerinde de bulunmaktadır, ancak nöronlardaki varlığı tartışmalıdır (Tewari & Seth, 2015). Astrositler ve nöronlar arasındaki sinyalizasyon, ağırlıklı olarak bu hücrelerden ATP salınımıyla olmaktadır (Tewari & Seth, 2015). Bu reseptör, bağışıklık hücrelerinde ve beyin hücrelerinde bulunduğu için, nöroinflamasyon, nörodejenerasyonda da önemli bir rol oynamaktadır ve bağışıklık sistemi ile sinir sistemi arasında iletişim kuran bir köprü görevi görür (Tewari & Seth, 2015).

P2Y Reseptör Alt Tipi

P2Y reseptörleri ADP ve ATP pürinleri ve UTP,UDP ve UDP glukoz pirimidin nükleotitleri ile ilişkilidir (Puchałowicz et al., 2014, 2015) ve etki mekanizmaları genel olarak ikincil mesajcılarının tetiklenmesi ve G protein ile etkileşimlerine dayanmaktadır (Puchałowicz et al., 2014,2015). İkincil mesajcılar ile tetiklenme olmasından dolayı etkileri P2X reseptörleriyle karşılaştırıldığında daha yavaştır (Puchałowicz et al., 2014, 2015). P2Y reseptörleri ilişkili oldukları G proteinleri baz alınarak iki gruba ayrılmaktadırlar: Adenil siklazı inhibe eden G_i ile ilişkili olan reseptörler P2Y₁₂, P2Y₁₃,P2Y₁₄ ve fosfolipaz C'yı aktive eden G_q ile ilişkili olan P2Y₁, P2Y₂,P2Y₄,P2Y₆,P2Y₁₁ reseptörler (Puchałowicz et al., 2014, 2015).

PY₁₂ ve PY₁₃ alt tipler aminoasit kalıntılarının %48 gibi önemli bir bölümünün benzerliği, yapısal benzerlikleri ve ADP'ye duyarlı olmaları gibi özelliklerinden ötürü benzerlik göstermektedirler (Puchałowicz et al., 2015).

P2Y reseptörleri nörotransmitter salınımının düzenlenmesi, hücre içi iletişim, astrositlerde Ca^{2+} akımının oluşmasını, IL-10 salınımı, kemotaksis gibi mikrogial aktivitelerini ,MSS ve PSS'de miyelin kılıf oluşumu, nöropatik ağrının oluşumu ve nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinin gelişimi gibi birçok sinir sistemi fonksiyonlarında rol oynamaktadır (Puchałowicz et al., 2015). Ayrıca erken embriyogenezde MSS'de P2Y reseptörlerinin ifade edilmesi bu reseptörlerin beyin gelişimine katkı sağladığını göstermektedir (Puchałowicz et al., 2015).

P2Y reseptörlerinin 6'sı (P2Y₁, P2Y₆,P2Y₁₁, P2Y₁₂, P2Y₁₃,P2Y₁₄) MSS'de bulunmaktadır. Ayrıca az miktarda P2Y₂ ve P2Y₁₄ alt tiplerin mRNA'sı da beyin ve omurilikte saptanmıştır (Puchałowicz et al., 2015).

P2Y₁ alt tip diğ er alt tiplerle karşılaştırıldığında ifade edilmesi daha fazladır ve bundan       beyinde miktarı fazladır, b    n beyin ve omurilik bölgelerinde P2Y₁ mRNAları bulunmaktadır (Pucha owicz et al., 2015). Ancak serebral korteks, serebellar korteks, hipotalamus, hipokampus, bazal ganglionlar, orta beyin gibi yapılar temel olarak kodlandıkları bölgelerdir (Pucha owicz et al., 2015). İnsan P2Y₂ reseptörü ise astrositlerde bulunmaktadır. Serebellum, hipotalamus, talamus, serebral korteks ve putamende en yüksek seviyede bulunurken amigdala ve omurilikte en düşük seviyede bulunmaktadır (Pucha owicz et al., 2015). P2Y₆ reseptör mRNA miktarının diğ er iki reseptör mRNAsı ile karşılaştırıldığında daha yüksek seviyede olduğ  bulunmuştur. Bu reseptör için en yüksek mRNA miktarı singulat girus, amigdala ve bazal gangliyonlardadır. Talamus, substantia nigra, hipokampus, serebellum, korpus kallozum, amigdala, korteks, medulla oblongata ve bazal gangliyonlar gibi yetişkin insan beyin bölgelerinde, erişkin insan omurilikte ve insan fetal beyinde P2Y₁₃ reseptör ekspresyonu gözlemlenmiştir (Pucha owicz et al., 2015). İnsan P2Y₁₄ reseptör mRNAsı ise talamus, hipotalamus, hipokampus, amigdala, substantia nigra, bazal ganglia, lokus koeruleus, serebellum gibi birçok beyin bölgelerinde ve medulla oblongata ve omurilik gibi birçok MSS yapılarında bulunmuştur (Pucha owicz et al., 2015).

P2Y₂ reseptörleri gibi P2Y reseptörleri G protein aracılığı gerekmeksizin integrin gibi bazı diğ er proteinlerle etkileşebilirler. Ayrıca P2Y reseptörleri homodimerler ya da diğ er P2Y reseptörleri ve diğ er transmitter reseptörleriyle (A₁ adenosin reseptörü gibi) heterodimer oluşturabilirler (Engel et al., 2012). Birbirini etkileyen moleküler mekanizmalar ise epidermal büyüme faktörü gibi nükleotit uyaranlı tirozin kinaz reseptörleri transaktivasyonu,      nebilir tirozin kinazların aktivasyonu, integrinler veya sinir gelişim faktörü(NGF) ile etkileşimler ve onların sinyal yolaklarıdır.

P2Y₁₁ reseptörünün ATP ile aktivasyonu sonucunda cAMP, IP₃, Ca²⁺ seviyeleri artar, ancak aktivasyonu UTP ile olursa sadece Ca²⁺ akışı gerçekleşir. P2Y₁₂ reseptörü fark gözetmeksizin ADP ve sistein-lökotrienler (cysLT) tarafından aktive edilirler ve bu nükleotit ve cysLT'lere çift yönlü yanıt P2Y reseptörlerinin ortak yaygın özelliği olarak görülebilir.

PURİNERJİK SİSTEM GENEL FONKSİYONLARI

Sinaptik İletim

En çok çalışılan etkileşim, çapraz inhibisyon yoluyla her iki reseptörün düzenlenmesine izin veren P2X₂ ve P2X₄'ün farklı GABAA reseptör tipleri ile ilişkili olmasıdır (Sáez-Orellana et al., 2015). Buna ek olarak, reseptörlerin hücre içi görevleri birbirine bağlıdır ve bu iki olay, sinaptik etkinliği belirler. Bu post-sinaptik etkilerin yanında, P2X ve P2Y reseptörleri vasıtasıyla ATP'nin, glutamat, dopamin ve GABA gibi çeşitli nörotransmitterlerin salınımını düzenleyebileceği kabul edilmektedir (Sáez-Orellana et al., 2015). Bu düzenleme aslında, ATP'nin ve ilgili nörotransmitterin birlikte salınmasına bağlı olarak, presinaptik Ca²⁺ 'nın artışı ile yönlendirilen bir kolaylaştırmadır. Yapılan bu gözlemler, bazı nörodejeneratif hastalıkların toksik mekanizmasını göz önüne aldığımızda, mesela, Alzheimer hastalığının toksik mekanizmasıyla ilişkili olan amiloid beta peptidi, ATP'nin ,büyük olasılıkla, P2X₇ reseptörleri aracılığıyla sinaptik düzenleme yaparak katkıda bulunduğu güçlü bir eksitotoksisiteyi uyarması gibi bir durumla ilişkili olabilir (Sáez-Orellana et al., 2015).

ATP'nin gerçekleştirdiği eylemlerdeki diğer bir yön, nöron-glia iletişimi üzerinde uygulanan nörodüzenleme ile ilgilidir (Sáez-Orellana et al., 2015). Glia sinaptik plastisitenin olduğu süreçlere aktif olarak katılabilmektedir, bu açıdan, gliada çoğu nörotransmitter için reseptörlerin olduğu ve bu reseptörlerin aktivasyonunun, NO, glutamat ve ATP gibi gliadan birkaç molekülün salınmasına dönüşen

bir Ca^{2+} dalgasının oluşumunu ve çoğalmasını uyardığı bilinmektedir (Ben Achour & Pascual, 2010; Tasker et al., 2012). Hipotalamusta glianın postsinaptik nöronda glutamat yanıtını arttırarak, artan sinaptik seviyede ATP'nin salınması aracılığıyla norepinefrinin salınmasına yanıt oluşturduğu açıklanmıştır (Gordon et al., 2005). Kortekste belirli işlemler için nöral ağı senkronizasyonu astrositler sinapsına ve özellikle de astrositler arasında bulunan purinerjik sinyalleşmeye bağlıdır (Poskanzer & Yuste, 2011). Hipokampusta, ATP'nin nöral ağı inhibisyonuna yol açtığı açıklanmaktadır (Koizumi & Inoue, 1997), bu da, glutamatın salınmasında presinaptik bir inhibisyona (Koizumi et al., 2003) ve ara nöronlardan GABA'nın salınmasında kolaylaştırmaya aracılık etmektedir (Bowser & Khakh, 2004).

Gliada Purinerjik İletim

Astrositler, MSS'de önemli aracı hücrelerdir, beyin iç dengesinde önemli rol oynarlar ve son zamanlarda yapılan araştırmalar da nöral aktivitede aktif bir düzenleyici olduklarını göstermektedir (Tozaki-Saitoh et al., 2011). Aynı zamanda birden fazla P2X ve P2Y reseptörleri astrositler tarafından ifade edilmektedir. Bu reseptörlerde ifade edilme, farklı fizyolojik koşullarda ve hastalıklarda farklı şekillerde gerçekleşebilir. Astrositler nöronların aksine elektriksel sinyalleri çoğaltma yeteneğine sahip değilken, astrosit ağlarında yayılım gösteren Ca^{2+} dalgalarını üretebilmektedirler.

P2Y₁ ve P2Y₂ reseptörleri, kültüre edilmiş astrosit hücrelerinde, çoğaltılan Ca^{2+} dalgalarının oluşturulması ve korunmasında önemli bir role sahip olabilirler (Tozaki-Saitoh et al., 2011; Burnstock et al., 2011). ATP, astrositler arasındaki Ca^{2+} dalgalarında aracı olarak ve nöron-glia arasındaki karşılıklı sinyalleşmede belirlenmiştir. ATP'nin veziküler olarak astrositlerden salınımı, P2X reseptörleri boyunca işlenerek, komşu nöronlarda

direkt olarak eksitator sinyalizasyonu aktive edebilir. Kulture edilmiş hipokampal hücrelerde, astrositik ATP presinaptik inhibisyona aracılık etmektedir ve bu hücrelerden endojen olarak salınan ATP, glutamerjik nöronların presinaptik işlevlerini inhibe ederek, spontan nöral Ca^{2+} salınım sıklığını ve eksitator postsinaptik akımı dinamik olarak bastırır (Tozaki-Saitoh et al., 2011). Astrositlerin hücre çoğalması, hipertrofisi, nörotrofinlerin ve inflamatuvar araçların sentezinin artması ve glial fibriler asidik proteinin bütünlüğünün artması ile karakterize olan reaktif astrogliozise uğradığı bilinmektedir. Astrositler, MSS patolojilerine kendi aktivasyonu olan astrogliozis ile cevap verirler. Bu fenomen aşağıdaki özellikleri içermektedir:

- i. Gen ifadesinde meydana gelen değişiklikler,
- ii. Hücresel alanların korunmasıyla alakalı olan hücre hipertrofisi,
- iii. Nörotrofinlerin ve iltihaplanmaya aracılık eden maddelerin sentezinin arttırılmış olması,
- iv. Glial fibriler asidik protein (GFAP) pozitif astrositik süreçlerin uzamış olması,
- v. Bazı hasarlanma durumlarında doku yapısının yeniden düzenlenmesinin de dahil olduğu uzun süreli yara dokunun oluşması.

Bu durum, çeşitli travmatik veya iskemik olaylarda görüldüğü gibi Alzheimer Hastalığı, Parkinson Hastalığı gibi kronik nörodejeneratif ve demiyelinizan bozukluklarda yaygın olarak görülmektedir (Tozaki-Saitoh et al., 2011).

Hem P1 hem de P2 reseptörleri oligodendrosit gelişiminin düzenlenmesine katılırlar (Tozaki-Saitoh et al., 2011). Yeni doğan sıçan beyin kültüründen elde edilen oligodendrosit öncü hücreleri çeşitli P2X (P2X1,2,3,4,7) ve P2Y (P2Y1,2,4) reseptörlerini ifade

eder (Agresti et al., 2005). İşlevsel analizler arttırıldığında, oligodendrosit öncü hücrelerinde P2X7 ve P2Y₁ reseptörlerinin aktif ana iyonotropik ve metabotropik pürinerjik reseptörler olduğu belirlenmiştir (Agresti et al., 2005). Oligodendrosit gelişiminde ATP kontrolü, temelde metabotropik P2Y₁ reseptörlerinin aktivasyonu ile olur. ATP ve ADP P2Y₁ reseptörleri üzerinde etkilidir ve hücre büyümesini engelleyen etkiler gösterirler ve farklı oligodendrosit belirteçlerinin ifade edilmesini uyarırlar (Tozaki-Saitoh et al., 2011). Aynı zamanda, adenosin de ATP'ye benzer bir etki gösterir. Dolayısıyla, P1 reseptörleri de aynı zamanda oligodendrosit farklılaşmasına neden olabilmektedirler. Kültüre edilmiş oligodendrositler ve bunların öncül hücrelerinde, mRNA seviyesinde bulunan dört tane P1 adenosin reseptörü tanımlanmıştır (Stevens et al., 2002; Tozaki-Saitoh et al., 2011). Arka kök gangliyon nöronları ve oligodendrosit öncü hücreleri birlikte kültüre edildiğinde, aksiyon potansiyelleri esnasında adenosin ve ATP salınır ve bu salınım da olgunlaşmamış oligodendrosit hücrelerinde Ca²⁺ sinyalleri tetiklemektedir (Stevens et al., 2002; Tozaki-Saitoh et al., 2011). Adenosin reseptörleri aktive olduğunda, akson aktivitesi ve oligodendrositler arasında pürinerjik sinyal etkileşimi mevcutken, oligodendrosit öncü hücre çoğalmasında blokaj yapar ve farklılaşmalarına teşvik ederek, miyelinasyonu başlatır (Stevens et al., 2002; Tozaki-Saitoh et al., 2011).

Pürinerjik Sistem ve Moleküler Etki Mekanizmaları

Pürinerjik reseptörler ile büyüme faktörü reseptörleri arasındaki etkileşimler birbirini destekler nitelikte olabilirler (Tozaki-Saitoh et al., 2011). Sitokinler ve büyüme faktörlerinin salınımı, hücre çoğalmasını etkileyerek pürinerjik reseptörlerden etkilenebilirler. Adenosin A₁ reseptörlerinin aktivasyonu ile, kültüre edilmiş astrositlerden, sinir büyüme faktörü (NGF) ve S100-b'nin salınımı artar. Ayrıca bu pürinerjik reseptörler, inflamatuvar ve anti-inflamatuvar genlerin, siklinlerin, adezyon moleküllerinin ve

antiapoptotik faktörlerin uyarımını kapsayan hücre dışı düzenlenmiş kinazların (ERK'lar) aktivasyonu yoluyla astrogliozisi uyarmaktadır (Tozaki-Saitoh et al., 2011). Daha ayrıntılı yapılan *in vivo* analizler, P2Y1 reseptörünün, astrositik ERK / Akt sinyalinin aktivasyonuna ve astrogliozis oluşumunun uyarılmasına katkı sağlayan ana durum olduğunu ortaya koymuştur. Birincil fare astrositlerinde, P2Y1 ve P2Y6 reseptörleri uyarıldığı zaman, astrogliozisi aktive ettiği düşünülen ve bir transkripsiyon faktörü olan aktifleştirilmiş T hücrelerinin nükleer faktörünün (NFAT) hücre içi Ca^{2+} bağımlı aktivasyonuna neden olur. Ayrıca, janus kinase 2 (JAK2) ve transkripsiyon 3 (STAT3) ve fosfoinositid 3-kinaz (PI3K), Akt ve cAMP yanıt elemanı bağlama proteini (CREB) sinyal güçlendiricileri ve bunları aktive eden maddeler, P2Y1 reseptör aktivasyonu tarafından aktive edilmişlerdir (Tozaki-Saitoh et al., 2011).

Metabotropik P2Y reseptörleri çeşitli hücre koruyucu yollarla bağlantı halindedir. P2Y1 reseptör aktivasyonu, astrositlerin hidrojen peroksit uyarımlı (oksidatif stresör) hücre ölümünü önler (Tozaki-Saitoh et al., 2011). Bu reseptör aktivasyonu, tiyoredoksin redüktazı ve protein tirozin fosfatazı uyarır ve bu uyarım bir indirgeyici ve bir ERK1 / 2 hiperaktivasyonunun baskılayıcısı olarak işlev görmektedir. Yapılan başka bir çalışmada ise, IP_3 -aracılı hücre içi Ca^{2+} salınması astrositler oksidatif stresten korumaktadır (Wu et al., 2007). Ayrıca P2Y₂ reseptörlerinin aktivasyonun, astrosit hücre hatlarında hücre ölümünü engellediği rapor edilmiştir (Burgos et al., 2007). P2Y6 reseptörü, bir astrosit hücre hattında, tümör nekroz faktörü α (TNF α) ile ilişkili hücre içi sinyallerle hızlı bir şekilde etkileşir ve sonuç olarak bu hücre hattında apoptotik hücre ölümünü engeller (Tozaki-Saitoh et al., 2011). Bu pürinerjik sinyal tarafından yapılan düzenleme ayrıca nöral hücrelerin canlılığında da etkilidir. Hipokampal-astroglial hücre kültürlerinde, P2Y1 reseptörlerinin uyarımı, hücreleri hidrojen peroksit kaynaklı oksidatif hasara karşı

korur. Bu mekanizma ATP uyaranlı astrositlerden IL-6 salınımını içerir (Tozaki-Saitoh et al., 2011).

Yapılan farmakolojik çalışmalar, P2 reseptörü agonistleri tarafından A2A reseptörleri uyarıldığında, mikrogial NGF (nöron büyüme faktörü) mRNA sentezini ve cAMP (siklikAMP) aracılı NGF protein salınımını uyardığını göstermiştir (Tozaki-Saitoh et al., 2011). A2A reseptörleri ve downstream cAMP yolağı, siklooksijenaz-2 (COX-2) mRNA'sını, prostaglandin E2 sentezini ve uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve nitrik oksit (NO) seviyelerini de arttırmaktadır. Buna göre, A2A ile uyarılan beyin hasarının olası bir mekanizması inflamatuvar araçların oluşumunu zorunlu kılabilir (Tozaki-Saitoh et al., 2011). Özellikle, van der Putten ve arkadaşları, toll reseptör (TLR) ile aktive edilen birincil mikrogliada Rhesus maymununda A2A reseptörlerinin ifadesinin arttığını ancak, A3 reseptörlerinin ifadesinin azaldığını göstermiştir (Van Der Putten et al., 2009). Bu değişiklikler, adenoze maruziyeti takiben lipopolisakkarid (LPS) ile uyarılmış olan sitokin tepkilerinin A2A aracılı bastırılmasını arttırdığı bulunmuştur. Aynı çalışmada ayrıca, uyarılmamış olan mikrogliada A2A reseptör aracılı inhibisyon sinyalinin, A3 reseptör aracılı sinyalizasyon ile etkili bir şekilde etkileştiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar, adenoze reseptörü sinyal mekanizmasının dinamik doğasını ve aktive edilen mikroglianın proinflamatuvar olarak oluşturduğu cevaplara etkisini göstermektedir.

P2X4 reseptörlerinin ATP ile aktive olması, mikrogliadan bifazik bir BDNF (beyin kökenli trofik faktör) salınımını uyarır (Tozaki-Saitoh et al., 2011). P2X4 reseptör aracılı hücre dışı Ca^{2+} akışı çözünebilir N-etilmaleimide duyarlı faktör bağlanma proteini reseptörü (SNARE) bağımlı ekzositoz ile BDNF salınımını uyarır. Eşzamanlı olarak, p38 mitojen-aktive protein kinaz (MAPK), hücre dışı Ca^{2+} bağımlı olarak fosforile edilir ve bu durum da BDNF sentezi ve salınımı için oldukça önemlidir (Tozaki-Saitoh et al.,

2011). P2X4 aracılı BDNF, bu mikroglia-nöron sinyalizasyonuna aracılık eden anahtar bir moleküldür.

ATP'nin uyardığı plazminojen salınımı, hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunda meydana gelen bir artışa bağlıdır (Tozaki-Saitoh et al., 2011). Farmakolojik veriler, uzun süren hücre içi Ca^{2+} artışlarının P2X7 reseptörlerine bağlı olduğunu göstermiştir, buna bağlı olarak da ATP'nin hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonlarında artışa neden olduğu düşünülmüştür. İyonotropik P2X7 reseptörü, mikroglıadan plazminojen salınımına neden olur. Nöronlar ile mikroglıadan türeyen plazminojen etkileşimlerinin mezensefalik dopaminerjik nöronların gelişimine destek olduğu ve yapay ortamda oluşturulan neokortikal dokulardan nörit büyümesini arttırdığı bulunmuştur (Hide et al., 2000).

Pürinerjik Sinyalizasyon ve Sitokin Salınımı

ATP'nin P2X7 reseptörleri aracılığıyla sıçan beyin mikroglıasının birincil kültürlerinde $TNF\alpha$ salınımını ve $TNF\alpha$ mRNA'sının ifade edilmesini yoğun bir şekilde uyardığı rapor edilmiştir (Hide et al., 2000). $TNF\alpha$ salınımı, Ca^{2+} akışına bağımlı olup, MAPK'ler aracılıdır. Ayrıntılı bir mekanik tanımlama yapıldığı zaman, P2X7 reseptör aktivasyonunun JNK ile uyarılan $TNF\alpha$ transkripsiyonunu upregüle ettiği ve p38 aracılı mRNA nükleer dışı gönderilim *de novo* $TNF\alpha$ sentezini ve salınımına öncülük ettiği önerilmiştir (Hide et al., 2000). ERK aynı zamanda ATP'ye bağlı $TNF\alpha$ salınımıyla ilişkilidir, ancak bu durumun diğer tanımlanamayan pürinerjik reseptörler vasıtasıyla düzenlendiği görülmektedir (Hide, 2003; Suzuki et al., 2004). Mikroglıadan P2X7 reseptörü uyarımlı $TNF\alpha$ salınımı, glutamat uyarımlı hücre ölümüne karşı etkili korumaya sahip birlikte kültüre edilen nöronlar sağlar (Suzuki et al., 2004). Ancak, mikroglıadan türetilmiş $TNF\alpha$ 'nın bu koruyucu etkisi, LPS ile uyarımlı çok fazla $TNF\alpha$ salınımını takiben görülmemiştir.

Pürinerjik P2X7 reseptörünün hücre dışı ATP ile aktive edilmesi, IL-1 β 'nın işlenmesinde ve makrofaj, mikroglia, dendritik hücreler ve monositlerden salınan LPS ile başlatılmış hücrelerde daha çok işlev gören önemli bir fenomendir (Ferrari et al., 1996; Tewari & Seth, 2015). P2X7R aracılı IL-1 β salınması, iltihaplanma, ateş, ağrı uyarılmasında ana adımlarından birini oluşturur (Tewari & Seth, 2015). Dorsal boynuz mikrogliasındaki aktivasyon, artmış nosisepsiyon ile, p38MAPK yolu aracılığıyla IL-1 β salınmasına yol açar. Fazla miktarda pro-IL-1 β 'nın LPS aracılı sentezinde, olgun IL-1 β 'nın olgunlaşması ve salınmasında P2X7 reseptör aktivasyonu gerekmektedir. Benzer fenomen olan AMP ve ADP için, insan ve sıçan mikroglial hücrelerinden AMP ve ADP aracılı IL-1 β salımında incelenmiştir; buradaki sitokin salınımı ise ATP'nin uygulanmasından önce ATP ile reseptörün ateşlenmesinden sonra gerçekleşir (Chakfe et al., 2002). Fare mikroglial hücrelerinde ATP, IL-1 β 'nın enzim / kaspaz1'i dönüştürerek hızlı bir şekilde olgunlaşmasını ve IL-1 β 'nın salınımını sağlamaktadır (Sanz & Virgilio, 2000). Hücrelerden IL-1 β 'nın salınımı, mikrofazikül dökülmesi, eksozom içeren IL-1 β ekzositozu, plazma membran taşıyıcısı, lizozom salgısı veya hücre lizisi gibi çeşitli mekanizmalar vasıtasıyla oluşabilir (Brough & Rothwell, 2007; Qu et al., 2007). Panx-1, P2X7R'nin aracılı IL-1 β salımının aşağı akış efektörü olabilir (Pelegrin & Surprenant, 2006). İlginç olarak, Glu496Ala P2X7 SNP ve vahşi tip deneklerden *ex vivo* olarak alınan kanla yapılan yeni bir çalışmada, P2X7 reseptörü içindeki Glu496Ala işlev kaybı polimorfizminin mutasyonu olarak, yüksek ATP seviyesinin sitokin salınımı seviyesini değiştirmesine neden olmasından dolayı oluşan toksik etkiye karşı beyni koruduğu gösterilmiştir (Wesselius et al., 2012).

MCP-1 / CCL2 salınımı

Astrositlerde P2X7 reseptörü aktivasyonu olduğunda, p-38MAPK ve ERK1 / 2 yolu ile aracılık edilen MCP1 / CCL2 ifade

edilmesinde yukarı doğru düzenlenme olur (Panenka et al., 2001; Tewari et al., 2015). Bu durum, MSS yaralanmasından sonra hücre dışı hücreler için yeni rolleri arttırarak MSS'ye inflamatuvar hematojen hücrelerin infiltrasyonu ile sonuçlanmaktadır. Bu veri, sıçan epilepsi modelinde yapılan çalışmalarda desteklenmektedir (Kim et al., 2010).

Glutamat salınımı

Astrosit P2X7 reseptörünün aktivasyonu, glutamat ve aspartat gibi eksitatör nörotransmitterlerin salınımına neden olur (Duan et al., 2003). Astrositlerdeki P2X7R dışındaki purinerjik reseptörlerin aktivasyonu P2X7R'ye benzer özelliklere sahip bir aktivasyonla sonuçlanır, bu her iki aktivasyon durumu da beyinde bazı patofizyolojik sonuçları olabilecek CA1 nöronlarında tonik bir akım oluşturan kalıcı bir glutamat salınımına aracılık ederken yavaş içe akımları uyandıran glutamat salınmasına aracılık etmektedir (Fellin et al., 2006).

Diğer İşlevler

Bazı P2 reseptör alt tiplerinin özel işlevleri mevcuttur:

(i) P2Y2 reseptörlerinin, nörokorumayı düzenlediği bilinen nörotrofinler, nöropeptitler ve NGF, NT3, GDNF, hücre dışı matris proteinleri CD44 gibi büyüme faktörleri için genlerin ifade edilmesini arttırdığı bulunmuştur (Chorna et al., 2004). Yapılan bu gözlemle uyumlu olarak, P2Y₂ reseptörlerini ifade eden UTP ile işlenmiş olan astrositom 1321N1 hücrelerinden alınan uygun koşullara sahip ortam, PC12 hücrelerinde nöritlerin büyümesini uyarmıştır (Chorna et al., 2004). Bu astroglial P2Y₂ reseptörlerinin, $\alpha\beta 3/\beta 5$ integrin sinyal mekanizmasında rol aldığı, daha sonra ise hücre iskeleti sisteminin yeniden şekillendirilmesi ve bu iskeletin hareketliliğini kontrol ettiği gösterilmiştir (Weisman et al., 2005).

(ii) Beyin lezyonlarından sonra, nöroinflamasyon veya nörodejenerasyon sırasında, fonksiyonel yeniden modelleme oluşurken, nöral ve astrogial P2X ve P2Y alt tipleri arasındaki bir dizi reseptör etkileşimi olduğu belirtilmiştir (Verkhasky et al., 2009).

Pürinlerin ve nörotrofik faktörlerin etkileri ise şu şekildedir:

(i) ATP, çoğalma, DNA sentezi ve uzaması gibi astrositik tepkileri uyararak, reaktif astrogliosis sürecine katkıda bulunan, FGF ile birlikte birbirlerini destekler şekilde hareket edebilir. P2Y reseptörlerinin, astrositlerdeki FGF2 kaynaklı çoğalmayı arttırdığı, buna karşın P2X7 reseptörü uyarıldığında, hücrelerin protein kinaz sinyaliyle aracılık edilebilen geri dönüşümlü bir büyüme durması durumuna kaydırılması yoluyla çoğalmayı engellemektedir.

(ii) ATP, kültüre edilmiş birincil sıçan korteks astrositlerinde, BDNF ekzon IV mRNA ve aktif BDNF promotör IV'ün ifade edilmesini doz bağımlı olarak arttırmıştır, ancak bu artış nöronlarda gözlemlenmemiştir (Takasaki et al., 2008). Gerçekleşen etki P2Y₁ reseptör aktivasyonundan sonra Ca²⁺ / kalmodulin-bağımlı kinaz ve CREB aktivasyonu sonucu gerçekleşmiştir.

Pürinerjik Sinyalizasyon ve Nöral Gelişim

Embriyonik gelişim sırasında ve yetişkinlik dönemi boyunca sinir kökü ya da progenitör hücrelerden gelen nöronların üretilmesine nörogenез denir. Pürinler, alt reseptörleri ile birlikte, hem embriyonik hem de erişkin nörojenezde hücreler arası aracı görevi görürler.

Pürinerjik sinyalizasyon hücre içi Ca²⁺ seviyelerini etkileyerek, progenitör hücre çoğalmasını etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada, ventriküler alanda (VZ) ATP aracılı Ca²⁺ dalgalarının, geçici bir embriyonik hücre tipi olan radyal glial hücrelerinin çoğalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Weissman et al., 2004).

Oluşan bu dalgalar kendiliğinden oluşmuştur (Weissman et al., 2004) ve konneksin hemikanal, P2Y1 reseptörleri ve intrasellüler inositol- (1,4,5) -trifosfat aracılı Ca^{2+} salınımı gerektirmektedir. P2 reseptör antagonistleri tarafından bu Ca^{2+} dalgalarının bozulması, ATP'nin mitojenik etkilerini gösterebileceği geçici ve üç boyutlu bir sistemin ortaya çıkmasını öneren nöral üretim pik noktasında, VZ çoğalmasını azaltmıştır (Weissman et al., 2004).

P2X7 reseptörü ve P2X4 reseptörünün, çoğalan nöral progenitör hücrelerde, bu hücrelerin özelliklerini ATP bağımlı sinyalizasyonu baz alarak şekillendirdiği bildirilmiştir (Messemer, 2013).

Elde edilen veriler, hem embriyonik hem de erişkin nörojeniz sırasında pürinerjik sinyalizasyonun önemini göstermektedir. P2Y1 ve P2Y2 reseptör alt tiplerinin hücre çoğalması süreçlerinde başlıca etkisi olduğunu söylemek mümkündür ancak, P2X7 reseptörünün P2Y1 reseptörünün etkisini yok ettiği düşünülmektedir.

Fetal dokudan izole edilen insan mezensefalik nöral kök / prekürsör hücrelerde, ATP, ADP ve P2Y1 reseptör agonisti ADP γ S, bu hücrelerin hem hücre çoğalmasını hem de dopaminerjik farklılaşmasını inhibe ederken, UTP ve UDP dopaminerjik farklılaşmayı uyarmıştır.

P2X7 reseptörleri aksonal büyüme konisinde bulunmaktadır. Nöronlar ATP'ye maruz kaldığı zaman ve aksonal büyümeyi inhibe ettiğinde, iyonotropik reseptör, lokal Ca^{2+} geçişlerine aracılık etmektedir. Bu büyümeyi önleme etkisi, P2X7'nin farmakolojik olarak inhibe edilmesi ya da RNA etkileşimi ile doğrulanmıştır. Nörit oluşumunda P2X7 reseptörünün negatif bir düzenlenmesi mevcuttur ve bu düzenleme, fare Nörola2 hücrelerinde de gösterilmiştir.

Nöronal gelişimin son aşamasını sinaptogenez oluşturur. Yüksek oranda düzenlenen nörit büyümesini genellikle, yeni bir

sinaps oluşumu izler. Yeni bir sinaps oluşumu P2 reseptörleriyle ilişkidir (Tozaki-Saitoh et al., 2011). Miyelinli oligodendrositler P2 reseptörleri ile çevrelenmiştir. Bu durumda, P2 reseptörleri, akso-oligodendroglial iletişim ve oligodendrosit öncüllerinin gelişimine katkı sağlarlar.

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI VE PÜRİNERJİK SİSTEM

Pürinerjik sistemin nörodejeneratif hastalıklar, epilepsi, migren ve nöropsikiyatrik bozukluklar gibi santral sinir sistemi bozukluklarında rol oynadığı yapılan araştırmalar sonucunda ortaya konmuştur. Santral sinir sisteminde nörodejenerasyon nöronlar ve glial hücrelerde inflamasyon ve zarar oluşmasıyla ilişkilidir (Tozaki-Saitoh et al., 2011; Burnstock, 2017) ve P2X7R antagonistleri tedavi amaçlı kullanılabilir (Burnstock, 2017). Psikiyatrik bozukluklarda ise yapılan araştırmalarda bazı antipsikotik ilaçların P2XR tarafından antagonize yanıtı aracılık ettiği, ayrıca bu ilaçların P2XR aracılı etkileri bastırıp dopaminerjik hiperaktiviteyi inhibe ederek tedavi edici bir rol oynadığı bulunmuştur (Burnstock, 2017). Ayrıca P2XR medial prefrontal kortekste astrositlerden ATP salınımıyla antidepresant benzeri davranışlara aracılık ettiği de bulunmuştur (Burnstock, 2017). Epilepside ise; P2X3R ekspresyonu epileptik insan ve ratlarda upregüle edildiği ve P2X3R antagonistleri yüksek oranda teröpatik etkili olduğu kabul edilmektedir. Migren hastalığında ise ;nosiseptik beyindeki P2X3R ile trigeminal nöronlardaki P2X3R arasındaki ilişki araştırılmış ve P2X7R,P2X3R antagonistlerinin teröpatik etkin olabileceği önerilmiştir (Burnstock, 2017).

Nörodejeneratif Hastalıklar

P2XR'nin varsayılan fizyolojik rolü, nörotransmitter salınımını kolaylaştırmaktır; bu da bu reseptör alt tipinin, felç ve epilepsi gibi nörolojik bozukluklarda etkili olabileceğini

göstermektedir (Sáez-Orellana et al., 2015). Ayrıca, mekanik hasar ya da inflamasyon ile hasar olduğu zaman ATP'nin hücreleri kendi plazma membranlarından ayrılabilmesine inanılmaktadır ve bu durum da P2XR'yi nöropatolojik koşullardaki önemli otokrin / parakrin aktörlere dönüştürebilmektedir (Lazarowski et al., 2000).

Hiperaktif mikroglianin çeşitli nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde çok önemli olduğu ve aktive olan glinin hücre dışı ATP için ana kaynaklarından biri olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (Amadio et al., 2005).

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığında(AD) ana patolojik durum, mikrogliyal aktivasyonun uyarılmasından sorumlu olan amiloid β ($A\beta$) 'nın birikmesidir (Tewari & Seth, 2015). Purinerjik reseptörlerde AD hastalığından muzdarip olan hastalarda ve hastalığın bazı transgenik fare modellerinde yukarı doğru düzenleme gözlemlenmiştir (Parvathenani et al., 2003). Bu artan reseptör ifade edilmesi, plakları çevreleyen mikrogliya ve astrositler ile ilişkili olarak özel olarak belirtilmiştir.

Yapılan birçok çalışma AD'de hem P1 hem de P2 reseptörlerinin katılımı olduğuna dair pek çok bulgu sunmaktadır (Burnstock, 2015). Nöral uyarılma veya yaralanma esnasında ATP salımı, astrositlerdeki sitokinlerin ve prostaglandin E2'nin inflamatuvar etkilerini artırarak AD'de görülen kronik enflamasyona katkı sağlamaktadır (Xu et al., 2003). Doğrulanmış bir AD tanısı olarak, ölen hastalardan alınan insan beyin dokuları, öğrenme ve hafıza süreçlerinde beynin etkili kısımlarından olan hipokampus dentrat girusunun dış katmanlarında özellikle A1 reseptörü eksikliğini sürekli olarak gösterilmiştir (Jansen et al., 1990; Ulas et al., 1993). Bununla birlikte, frontal kortekste, A1 ve A2A reseptörlerinin düzeyleri bu reseptörlerin artmış bir fonksiyonuyla paralel olarak artmıştır (Burnstock, 2015). Ölüm

sonrası AD'li hastalardan alınan neokortikal ve hipokampal dokuda, yaşlı plaklarda A β ile birlikte A1 reseptörlerinin de bulunduğu bildirilmiştir (Angulo et al., 2003). İnsan nöroblastoma hücrelerinde, A1 reseptörleri aktive olduğu zaman, PKC, p21 Ras ve ERK1 / 2'yi aktive ederek, çözünür A β parçalarının oluşumunun artmasına neden olmaktadır (Burnstock, 2015).

Mikroglia da genellikle [Ca²⁺]_i düzeyinin artması, ATP salınması ve plazma zarının geçirgenliği, IL-1 β salınmasını ve birikmesini tetiklemektedir (Sanz et al., 2009). Bununla ilişkili olarak başka bir çalışmada, fetal insan mikrogliasında *in vitro* olarak ve sıçan hipokampusunda *in vivo* olarak, mikroglia da P2X7R'nin ifadesinde artışın hücre içi Ca²⁺ düzeyindeki artışla sonuçlandığı gösterilmiştir; ancak, P2X7R antagonisti varlığında hücre içi Ca²⁺ düzeyindeki artış ortadan kalkmıştır (Parvathenani et al., 2003). Benzer şekilde, sıçan hipokampusunda A β enjeksiyonu yapıldıktan sonra aktive olmuş olan mikroglia da P2X7R'nin birlikte lokalizasyonu bulunmuştur (McLarnon et al., 2006; Ryu & McLarnon, 2008). Bu durum, patolojik olarak aktive olan mikrogliaları düzenlemek için AD tedavisinde kullanılan P2X7 reseptör antagonistlerinin olası rolü ile açıklanmaktadır.

Aktive edilen P2X7 pozitif mikroglialar, reaktif oksijen türleri (ROS) ve nöroinflamatuvar araçları üretilmesi vasıtasıyla nöron ölümüne aracılık etmektedirler (Parvathenani et al., 2003). P2X7R'yi susturmak, A β 1-42'da mikroglial fagositozunu artması ile sonuçlanır, bu da genel olarak IL-1 β salımında azalmayı ve mikroglia da COX yolağının engellenmesini gerektirmektedir (Lee et al., 2011; Ni et al., 2013). Ayrıca, ATP veya BzATP, insan ve fare nöroblastoma hücrelerinden ve fare birincil astrositlerinden ya da sinir öncü hücrelerinden sAPP α salınımını uyaran α -sekretaz enziminin aktivitesini uyarmaktadırlar (Parvathenani et al., 2003). Bu etkinin, P2X7R'nin farmakolojik inhibitörlerinin varlığında ya da P2X7R'nin α -sekretaz aktivitesine katıldığı açık bir şekilde

gösterilen siRNA ve P2X7R eksik fareler kullanılarak yok olduğu gösterilmiştir. ERK1 / 2, JNK ve glikojen sentaz kinaz 3 (GSK3 β) gibi sinyalizasyon elemanlarının, P2X7R bağımlı α -sekretaz aktivitesinde yer alan başlıca sinyalleme yolları olduğu ileri sürülmüştür (Delarasse et al., 2009; Diaz-Hernandez et al., 2012). P2X7R'nin Alzheimer hastalığındaki önemi, P2X7R 489C>T'de meydana gelen tek bir nükleotid polimorfizminin, AD patogenezinin sahip olma ihtimalini yaklaşık dört kat azalttığı gerçeği sonucu daha iyi anlaşılmaktadır (Sanz et al., 2014). Bir AD fare modelinde (Tg2576) , P2X7 reseptörlerinde A β plakları etrafında yukarı düzenleme olduğu gösterilmiştir (Parvathani et al., 2003).

A β 1-42'nin, nöronlarda P2X4 reseptörlerinin birikimini hızlandırdığı ayrıca, kanal kapanma zamanlarını yavaşlattığı bulunmuştur (Varma et al., 2009). Birincil kemirgen nöronlarında P2X4 reseptörlerinin ifadesinin azalması, A β 1-42 tarafından uyarılan nöral ölümü azalmıştır. Buna karşılık olarak, P2 reseptörlerini normal şartlarda ifade etmeyen bir nöral hücre hattında P2X4 reseptör ifadesinin uyarılmış olması, A β 1-42 tarafından etkili olan toksik etkiyi arttırmıştır (Varma et al., 2009).

P2Y1 reseptörleri, Alzheimer patolojisi görülen beyinlerde, nörofibriler yumaklar, nöritik plaklar ve nörofil ipliklerinde konumlanmıştır. İnsan 1321N1 astrositom hücrelerinde ifade edilen P2Y2 reseptör aktivasyonu, zaman ve doz bağımlı olarak sAPP α salımını arttırmıştır (Camden et al., 2005). P2Y2 reseptörü ile aktive olan sAPP α salımını hem ADAM10 hem de ADAM17 / TACE siRNA ile kısmen bastırılırken, ADAM10 ve ADAM17 / TACE siRNA'lı hücrelerin tedavisi, uridin 50-trifosfat aracılığıyla aktive olan sAPP α salımını tamamen ortadan kaldırmıştır (Tran, 2011). Astrositlerde APP'nin ifade edilmesi ve astrositlerden APP salınımı P2Y_{2/4} aktivasyonu aracılığı ile düzenlenmektedir (Tran, 2011).

Parkinson Hastalığı (PD)

PD'nin motor semptomları, nigrostriyatal yolda dopaminerjik nöronlarda dejenerasyon olması sonucunda oluşan dopamin eksikliğinden kaynaklanmaktadır (Puchałowicz et al., 2014; Burnstock, 2015). Bu da, PD'li hastalarda ortaya çıkan bozulmuş motor beceriler yanında duygudurum, bilişsel, konuşma, duyu ve uyku rahatsızlıkların da görülmesine neden olmaktadır (Puchałowicz et al., 2014). A2A reseptörleri, PD'nin patofizyolojisinde ekstrapiramidal bölgelerde dopaminerjik sistemle arasındaki yoğun etkileşimden dolayı ötürü önemli rol oynamaktadır (Burnstock, 2015).

Yapılan bir çalışmada, A2A reseptör antagonistlerinin sadece Parkinson hastalığının belirtilerini değil, aynı zamanda 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) uyarımlı dopamin nöronlarını da azaltabileceği gözlemlenmiştir (Chen et al., 2001). Ayrıca, aslında kalıcı etkiye sahip, L-3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) etkileri için A2A reseptörlerinin bulunması gerekmektedir (Burnstock et al., 2011). A2A ve D2 reseptörlerinin etkileşime girmesi, A2A reseptör antagonistlerinin Parkinson hastalığı için yararlı olabileceğini kanıtlar niteliktedir (Burnstock et al., 2011). Bununla birlikte, bu durumla ilgili mevcut endişelerden biri tolerans ile ilgilidir. Kafeinin etkilerinden biri hızlı tolerans geliştirmesidir (Svenningsson et al., 1999). Ancak, Parkinson hastalığı modellerinde kafein etkisi olarak tolerans göstermemektedir ve kafein toleransını gösteren modellerde de seçici olan A2A antagonistlerine karşı da tolerans yoktur (Burnstock et al., 2011).

Parkinson Hastalığı'nda (PD), bu hastalıktan mustarip hastaların beyinlerinde P2X7 reseptörü ifadesinin arttığına dair raporlar bulunmaktadır (Durrenberger et al., 2012). Çin-Han popülasyonunda P2X7'de bir A1513T polimorfizmi PD için yeni bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (Liu et al., 2013; Puchałowicz et al., 2014).^{42,96} Bu bulgu, P2X7'nin PD'de gözlenen nöroinflamatuvar sürece katıldığını bildiren modellerden elde edilen sonuçlarla uyum

göstermektedir (Jun et al., 2007; Marcellino et al., 2010). Buna ek olarak, mikroglia da P2X7 ile ekstrasellüler α -sinüklein (α -syn) birlikte lokalize olur ve bu etkileşim, PI3K / AKT aracılığıyla olan NADPH oksidazın aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu da ROS, oksidatif stres üretimini artırır ve hücre ölümünün artmasına neden olabilir (Jiang et al., 2015). Nigral yoldaki P2X7 immünreaktivitesi aslında mikroglia da bulunmaktadır ancak PD'nin tek taraflı 6-hidroksidopamin (6-OHDA) sıçan modelinde astroglia da bulunmuştur. Ancak, P2X7 reseptör eksikliğinde ya da toksinle uyarılarak inhibisyon yapılmış hayvan modellerinde, dopaminerjik nöronların hayatta kalabilmesi için olması gereken nörokorumanın olmadığı bildirilmiştir (Hracsó et al., 2011).

PD'de, AD'de olduğu gibi, gerçekleşen nöroinflamasyon da bu bozukluğun gelişim sürecinde çok önemli bir role sahiptir (Puchałowicz et al., 2014). Mikroglial hücreler, hücre dışı nükleotidlerin de dahil olduğu, ölü nöronlardan ve aktive edilmiş olan astrositlerden salınan kimyasal maddeler tarafından kronik olarak uyarılmıştır (Gao et al., 2011). Ayrıca, ATP salınımı da genetik ya da çevresel faktörler tarafından yol açılan PD'nin ilerlemesini hızlandıran bir faktör olabilir.

PD'nin patogenezinde rol oynayan bir diğer reseptör olan P2X1 reseptörünün aktivasyonu, lizozomal işlev yitimine, hücre içi α -sinüklein birikimine ve otofaji bozukluğuna neden olur (Gan et al., 2015).

Substantia nigra bölgesinde yapılan post-mortem bir çalışmada PD hastalarında, hafif ve orta dereceli olarak reaktif astroglia da bulunmuştur (Amadio et al., 2007). Astroglia da, inflamasyon, apoptoz / nekroz, sitokin ve kemokin salınımının başlatılması, çoklu astrosital P2 reseptör ailesinin katılımı ile oluşmuştur (Puchałowicz et al., 2014). Sıçanlarda substantia nigra bölgesindeki astrositler P2X7 reseptörlerini (Marcellino et al., 2010), pars compacta bölgesindeki P2Y₂'yi ve pars reticulata

bölgesindeki P2Y₄'ü ifade eder ve hastalık 6-OHDA tarafından uyarıldığında bu reseptörlerin ifade edilme seviyelerinde değişiklik gözlenir (Gao et al., 2011).

Psikiyatrik Bozukluklar

Depresyon

Depresyon, düşük duygudurum, azalmış fizikomotor beceriler, sirkadiyan ritm anormallikleri ve anksiyete bozukluğu ile karakterize ruhsal bir bozukluktur (Puchałowicz et al., 2014). Tekrar etme eğilimi olan ve intihar düşüncesiyle ilişkili olan bu durumdan toplumun yaklaşık %10'u muzdariptir. Hastalıkla ilgili olarak genel olarak bilinen etiyolojik teori, bir monoamin olan norepinefrin ve serotonin miktarında meydana gelen azalmadır (Puchałowicz et al., 2014). Akut ve kronik stres ile birlikte oluşan depresyon, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin anormal aktivasyonu sonucu oluşan artmış, insanlarda kortizol ve kemirgenlerde kortikosteron, glukokortikoid seviyelerine bağlıdır (Cheffer et al., 2018). ADO (adenozin) reseptörleri hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen ve hormon salınımını kontrol etmektedir. Hem hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen hem de hormonal salınım, ADO reseptörleri tarafından kontrol edilir. Örneğin, A2 reseptörleri ADO tarafından aktive edildiği zaman adrenal kortikosteron sentezi artar, bu durum da A2 reseptörü antagonizması tarafından bloke edilmektedir (Chen et al., 2008). Genellikle, inhibitör olan A1 ve uyarıcı olan A2A reseptörleri, glutamaterjik ve monoaminergik nöroiletim üzerinde pre- ve postsinaptik düzenleyici etkileri arttırırlar ve bu etkileri sinaptik plastisite ve nörokoruma ile ilişkilidir (Burnstock, 2015; Cheffer et al., 2018). Örneğin, A1 reseptörlerinde meydana gelen aktivasyon, depresyon patolojisinde önemli iletilicilerden biri olan hipokampal 5-HT salınımını azaltırken, A2 reseptörlerinde meydana gelen aktivasyon ters etkilere neden olmaktadır (Okada et al., 2001). Dolayısıyla, A1 reseptörü agonistleri, 5-HT aracılı prefrontokortikal

nöral aktivitenin uyarılmasını bloke etmektedir (Stutzmann et al., 2001).

Transgenik farelerde artmış nöral A1 reseptör ifade edilmesi, depresif-benzeri davranışlara karşı belirgin bir şekilde akut ve kronik dirence neden olmuştur (Serchov et al., 2015). Depresyon benzeri davranışların artmasına neden olan ve uyku yoksunluğunun antidepresan etkilerine karşı dirençli olan A1 reseptör nakavt (KO) farelerinde ters etkiler gözlemlenmiştir (Serchov et al., 2015). Depresyon patogenezi için bir hayvan modeli olarak kullanılan kronik öngörülemez stres (CUS) modeli, artmış kortikosteron düzeyleri, anormal hipokampal siklus, değişmiş duygudurum ve azalmış olan bellek işlevselliği ile ilişkilidir (Cheffer et al., 2018). Kafeinin CUS tarafından uyarılan depresyon benzeri davranışları ve değişimleri önlediği belirtilmiştir (Kaster et al., 2015). Benzer şekilde sıçanlarda yapılan bir çalışmada A2A reseptörü agonisti olan zeatinin cinsiyete bağlı bir şekilde antidepresan-benzeri etki gösterdiği bulunmuştur (Öz et al., 2020). Dikkat çekici ve önemli olarak, stresli koşullar altında kafein tüketiminin arttığı gösterilmiştir (Harris et al., 2007). Hastalarda depresyonun tekrarlama oranı (Lucas, 2011) ve intihar riski ile kafein tüketimi ters orantılıdır (Kawachi, 1996; Lucas et al., 2014). A2A reseptörlerinin hem seçici antagonist olan KW6002 tarafından hem de CUS farelerindeki reseptörlerin genetik silinmesi suretiyle blokaja uğratılması, sadece önleyici olarak değil, ayrıca, terapötik açıdan da faydalı etkilerle sonuçlanmıştır (Kaster et al., 2015). Örneğin, A2A reseptörlerindeki genetik silinmenin, CUS farelerinde gözlenen davranışsal ve sinaptik değişiklikleri engellediği belirtilmiştir (Kaster et al., 2015). Bu bulguyu destekler nitelikte olarak, ön beyin nöronlarında A2A reseptörünün aşırı ifade edilmesi, sıçanlarda depresyon benzeri davranışları başlatmıştır (Coelho et al., 2014). İlginç olarak, majör depresyon bozukluğu (MDD) bulunan hastaların trombositlerinde A2A reseptörlerinin

ifadesinde oluşan değişiklikler gözlemlenmektedir ve bu da bu reseptörün hastalık için önemli biyolojik belirteç olabileceğini düşündürmektedir (Berk et al., 2001).

Adenozin ve ATP, mikroglia ve astrosit aktivitelerini ve bunların zararlı belirtilere verdikleri yanıtları düzenlerler (Bowser & Khakh, 2007; Orr et al., 2015), bunu da glia-nöron iletişimini kontrol ederek yaparlar (Cheffer et al., 2018). Hipoaktif durumundaki astrositler ve hiperaktivasyonlu mikroglia ile karakterize olan depresyon patogenezi için glial hücre esaslı sinaptik disfonksiyon önerilmiştir (Cheffer et al., 2018). Aslında, astrositik ATP salınımının transgenik blokajı, sosyal stres uyarımlı depresyon için oluşturulan hayvan modelinde (Cao et al., 2013) sosyal başarısız farelerde depresyon-benzeri davranışa neden olmuştur (Golden et al., 2011). Üstelik, astrositlerden endojen ATP salınımının uyarılması, sosyal stresli farelerin prefrontal korteks nöronlarındaki P2X2 reseptörleri aracılığıyla oluşan antidepresan benzeri etkilerin oluşumuna neden olmuştur (Cao et al., 2013). Ayrıca, sinaptik ATP salınımı, P2X7 reseptörlerini uyararak depresyon-benzeri davranışlarda görülen hiperaktif olmuş mikroglia ve IL-1 β üretimine neden olmaktadır (Cheffer et al., 2018). P2X7 reseptörü nakavt farelerde, zorunlu yüzme testi ve kuyruk süspansiyon testleri yapıldığında, karakterize antidepresan davranış profili olan yüksek hareket kabiliyeti gözlenmiştir (Basso et al., 2009; Csölle et al., 2013). Depresyon benzeri davranışa karşı gözlenen bu durum, IL-1 β salınımının inhibe edilmesiyle ilişkili olabilir (Csölle et al., 2013). P2X7 reseptör yokluğunda, bir lipopolisakkarit uyarımlı depresyon davranış modelinde, 5-HT seviyelerinde bir artış olduğu gözlenmiştir (Csölle et al., 2013).

İnsanlarda, depresyona duyarlılığın artması ile ilişkili P2X7 reseptörü tek nükleotid polimorfizmlerinden (SNP) en sık araştırılan iki tanesi Gln460Arg (rs2230912) ve His155Tyr (rs208294)'dir (Nagy et al., 2008; McQuillin et al., 2009). Glutaminin arginin ile

yer değiştirmesi, vahşi tipteki kadar aktif bir reseptör proteini oluşumuna sebep olur, ancak Gln460ArgP2X7 reseptör varyantının vahşi tip P2X7 alt birimleri ile etkileşime girmesi, her iki varyantın HEK293 hücrelerinde aşırı eksprese edildiğinde, reseptör işlevlerini bozar (Aprile-Garcia et al., 2016).

Epilepsi

Epilepsi, dünyadaki 50 milyon insanı etkileyen, bazı beyin bölgelerinin senkronize ateşlenme aktivitesi ile karakterize olan, glutamat ve ATP gibi nörotransmitter seviyelerinde meydana gelen artış (Klaft et al., 2012) sonucu oluşan bir sinirsel bozukluktur (Sáez-Orellana et al., 2015). ATP'de meydana gelen bu artış, P2XR aracılığıyla mikrogliada aktivasyona neden olur (Avignone et al., 2008) ve epileptikus durumunun bazı modellerinde glutamaterjik uçlarda P2X7 reseptörünün ifade edilmesinde geçici bir artış vardır (Doná et al., 2009). Ayrıca, P2X7 reseptöründe blokaj yapılmasının, nöbet sürelerini ve bu nöbetlerin tekrarlamalarını azalttığı bildirilmiştir (Klaft et al., 2012; Engel et al., 2012). Ayrıca, hastalığın gizli evresinde, GABAerjik nöronlarda P2X4 reseptörünün ifade edilmesinde meydana gelen azalmanın nöbet eşiğini düşürdüğü bildirilmektedir (Doná et al., 2009; Burnstock et al., 2011). Diğer yandan, A1 reseptörleri nörotransmitterlerin salınımını düşürdüğü için, adenosin doğal bir antikonvülzan olarak düşünülür (Klaft et al., 2012; Vianna et al., 2005), bu nedenle P2XR'nin bloke edilmesi tedavisi güç olan epilepsi evresinde birlikte-destekleyici tedavi için iyi bir hedef oluşturmaktadır (Sáez-Orellana et al., 2015).

A1 reseptörleri aracılığıyla etki gösteren adenosin, *in vitro* bir epilepsi modelinde status epileptik benzeri bir davranışı geçişi kontrol etmektedir (Avsar & Empson, 2004; Etherington & Frenguelli, 2004). Bundan ötürü olarak, entorhinal kortekste oluşan nöbet benzeri durumların status epileptikusa benzeyen ve geç tekrarlayan ateşlemelerle ilerlemesi , ATP hidrolizinden

kaynaklanan adenozin ile durdurulurken, güçlü bir A1 reseptör antagonisti olan DPCPX ilerlemeyi hızlandırmaktadır (Avsar & Empson, 2004). Bu görüşe uygun olarak, adenozin metabolize eden enzimlerin adenozin kinaz [ADK] ve genetik olarak tasarlanmış fibroblast nakilleri kullanılarak adenozin deaminazın inhibisyonu aracılığıyla lokal adenozin konsantrasyonunun artırılması, kindling epilepsisinde nöbet aktivitesini bastırmak için yeterli görülmektedir (Huber et al., 2001). Ayrıca, temporal lob epilepsisi için deneysel bir model olan pilokarpin kaynaklı status epileptikus esnasında salınan adenozin ile A1 reseptörlerinin aktive olması, nörokoruyucu ve , daha önce belirtildiği gibi, antikonvülzan etkilere sahiptir (Vianna et al., 2005).

Mevcut olan birçok antiepileptik ilaç, astrositlerin Ca^{2+} sinyallerini ve dalgaları iletme yeteneğini azaltmaktadır (Tian et al., 2005), bu , hücrelerde belirli eksitator şekillenmeyi sağlayan bir süreçtir (Matute & Cavaliere, 2011). Özellikle, her iki hücre tipinden de salınmakta olan glutamat ve ATP, astrositlerdeki mevcut reseptörleri aktive edebilir ve hipokamppal oluşumda lokal eksitabiliteyi düzenleyen Ca^{2+} sinyallerini tetikleyebilir (Jourdain et al., 2007).

Epilepsi esnasında nöbetlerin gelişimi ve/veya nörodejenerasyonla ilgili olabilen, kasılı kalarak bir nöbet geçiren sıçanların hipokampusunda, presinaptik P2X reseptörlerinde bir azalma meydana gelir. Epileptogenezis de ATP aracılığıyla astrositlerden glutamat salınımını içermektedir (Tian et al., 2005). Sıçanlarda pilokarpin kullanılarak uyarılan temporal lob epilepsisinde, hipokampuslarında, glial hücrelerde ve glutamaterjik sinir sonlarında P2X7 reseptörünün artmış ifade edilme seviyesi belirtilmiştir.

Migren

Migren genel olarak günlük iş gücünde önemli derecede kayıpla karakterize olan, genellikle tek taraftan vuran bir baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, ışıktan etkilenme ve fonofobi gibi durumların eşlik ettiği yenileyici nörovasküler bir hastalıktır (Kılınç, 2016). Hastalığın patofizyolojisi hala yeterince aydınlatamamıştır bu yüzden tedavide kullanılan ilaçlar profilaktik ve semptomları gidermeye yöneliktir (Kılınç, 2016). Migren patofizyolojisi hakkında pek çok teori bulunmaktadır, ancak vasküler teori, nörovasküler teori ve kortikal yayılan depresyon teorisi en çok öne çıkan teorilerdir (Kılınç, 2016). Baş ağrısının oluşmasında önemli olan yapılardan biri dura materdir ve trigermal sinir lifleriyle şiddetli bir şekilde innervasyonu bulunmaktadır (Levy et al., 2007; Kılınç, 2016). Dura materde innervasyon yapan nosiseptif trigermal nöronların birçoğu P2X3 ifade eder ve uyarıldıkları zaman ağrıyla beraber nörojenik inflamasyona neden olan CGPR (kalsitonin geni kökenli protein) salınmasını da sağlarlar (Fabbretti et al., 2006; Staikopoulos et al., 2007; Burnstock et al., 2011).

ATP sinir uçlarından salınan bir nörotransmitter olma özelliğinin yanı sıra serebral/dural kan damarlarının gevşemesinde rol oynayan endojen bir vazodilatör maddedir (Kılınç, 2016). ATP sahip olduğu bu vazodilatör etkisini endotel hücrelerinden bulunan P2X4, P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄ aracılığı ile gerçekleştirir (Kılınç, 2016). ATP ayrıca, migren ağrısının oluşumunda ve iletilmesinde rol oynayan diğer nörotransmitterler tarafından aracılık edilen nöronlar arasındaki iletişimi de etkileyerek migren ağrısında görev almaktadır (Kılınç, 2016).

Yapılan bir çalışmada, meningeal trigeminal nöron uçlarında ex vivo verilen $\alpha\beta$ -MeATP (P2X3 ve P2X2/3 reseptörlerinin spesifik agonisti) nosiseptif ateşlenme tetiklenme meydana getirmiş ve bu meydana gelen tetiklenmede P2X3 ve P2X2/3 reseptör antagonisti olan A31749 ile blokaj oluşmuştur.

3.SONUÇ

Pürinerjik sistem, reseptörleri ve reseptör alt tipleri etkisiyle nörogelişim, kognitif işlemler ve hücre çoğalması ,farklılaşması, nöron-glia iletişimi ve inflamasyon gibi birçok fizyolojik ve patofizyolojik işlevde rol almaktadır. ATP, diğer nükleotit türevleri (UTP, UDP, UDP glikoz) ve ATP parçalanması sonucu oluşan ve genel olarak ATP ile ters etki gösteren adenosin molekülü ile ilişkili olarak ayrılan,sırasıyla P2 ve P1 reseptörleri, aynı zamanda nörodüzenleyici ve nörokoruyucu işlevlere de sahiptir. ATP, P1 ve P2 reseptörlerinin ve reseptör alt tiplerinin ifade edilmesinde meydana gelen değişiklikler, glia ve alt grup hücrelerinde meydana gelen konsantrasyon artışı gibi patofizyolojik durumlar MSS’de pürinerjik sistem ilişkili bozukluklara yol açmaktadır. Ayrıca reseptör ve reseptör alt tip antagonistleri kullanılarak da tedavi için kullanılabilen yöntem ve araştırmalar da literatürde mevcuttur.

Sonuç olarak bakıldığında, MSS’deki günlük hayatı etkileyen ve zorlaştıran pek çok hastalığın veya bozukluğun pürinerjik sistem temelli ya da bu sistemle ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu yüzden, pürinerjik sistem ve ATP ile ilgili yapılan çalışmalar çok fazla önem arz etmektedir. ATP ve adenosinin farklı reseptör tipleri agonistleri ve antagonistleri ve bu düzenlemelerde rol oynayan enzimler ve moleküller kullanılarak yapılacak çalışmalar hastalık ve bozuklukların daha kapsamlı açıklanmasına, yeni biyobelirteçlerin belirlenmesine ve patofizyolojik durumların tedavi edilmesi için yeni farmakolojik ajanların bulunmasına yardımcı olabilir.

Kaynakça

- Agresti, C., Meomartini, M., Amadio, D., Ambrosini, E., Volonte, C., Aloisi, F., & Visentin, S. (2005). ATP regulates oligodendrocyte progenitor migration, proliferation, and differentiation: Involvement of metabotropic P2 receptors. *Brain Research Reviews*, 48(2), 157-165. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.12.005>
- Amadio, S., D'Ambrosi, N., Trincavelli, M., Tuscano, D., Sancesario, G., Bernardi, G., . . . Volonte, C. (2005). Differences in the neurotoxicity profile induced by ATP and ATP γ S in cultured cerebellar granule neurons. *Neurochemistry International*, 47(5), 334-342. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2005.05.008>
- Amadio, S., Montilli, C., Picconi, B., Calabresi, P., & Volonte, C. (2007). Mapping P2X and P2Y receptor proteins in striatum and substantia nigra: An immunohistological study. *Purinergic Signalling*, 3(4), 389–398. doi:10.1007/s11302-007-9069-8
- Angulo, E., Casado, V., Mallol, J., Canela, E., Vinals, F., Ferrer, I., . . . Franco, R. (2003). A1 Adenosine Receptors Accumulate in Neurodegenerative Structures in Alzheimer's Disease and Mediate Both Amyloid Precursor Protein Processing and Tau Phosphorylation and Translocation. *Brain Pathology*, 13(4), 440–451. doi:10.1111/j.1750-3639.2003.tb00475.x
- Aprile-Garcia, F., Metzger, M., Paez-Pereda, M., Stadler, H., Acuna, M., Liberman, A., . . . Arzt, E. (2016). Co-Expression of Wild-Type P2X7R with Gln460Arg Variant Alters Receptor Function. *PLOS ONE*, 11(3), e0151862. doi:10.1371/journal.pone.0151862

- Avignone, E., Ulmann, L., Levavasseur, F., Rassendren, F., & Audinat, E. (2008). Status Epilepticus Induces a Particular Microglial Activation State Characterized by Enhanced Purinergic Signaling. *The Journal of Neuroscience*, 28(37), 9133–9144. doi:<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1820-08.2008>
- Avsar, E., & Empson, R. (2004). Adenosine acting via A1 receptors, controls the transition to status epilepticus-like behaviour in an in vitro model of epilepsy. *Neuropharmacology*, 47(3), 427–437. doi:10.1016/j.neuropharm.2004.04.015
- Basso, A., Bratcher, N., Harris, R., Jarvis, M., Decker, M., & Rueter, L. (2009). Behavioral profile of P2X7 receptor knockout mice in animal models of depression and anxiety: Relevance for neuropsychiatric disorders. *Behavioural Brain Research*, 198(1), 83–90. doi:10.1016/j.bbr.2008.10.018
- Ben Achour, S., & Pascual, O. (2010). Glia: The many ways to modulate synaptic plasticity. *Neurochemistry International*, 57(4), 440–445. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.02.013>
- Berk, M., Plein, H., Ferreira, D., & Jersky, B. (2001). Blunted adenosine A2a receptor function in platelets in patients with major depression. *European Neuropsychopharmacology*, 11(2), 183–186. doi:10.1016/S0924-977X(01)00074-8
- Bowser, D., & Khakh, B. (2004). ATP Excites Interneurons and Astrocytes to Increase Synaptic Inhibition in Neuronal Networks. *The Journal of Neuroscience*, 24(39), 8606–8620. doi:<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2660-04.2004>
- Bowser, D., & Khakh, B. (2007). Vesicular ATP Is the Predominant Cause of Intercellular Calcium Waves in Astrocytes. *The*

- Journal of General Physiology*, 129(6), 485–491.
doi:10.1085/jgp.200709780
- Brough, D., & Rothwell, N. (2007). Caspase-1-dependent processing of pro-interleukin-1 β is cytosolic and precedes cell death. *Journal of Cell Science*, 120(5), 772–781.
doi:<https://doi.org/10.1242/jcs.03377>
- Burgos, M., Neary, J., & Gonzalez, F. (2007). P2Y2 nucleotide receptors inhibit trauma-induced death of astrocytic cells. *Journal of Neurochemistry*, 103(5), 1785–1800.
doi:<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04872.x>
- Burnstock, G. (2015). Purinergic signalling in neuroregeneration. *Neural Regeneration Research*, 10(12), 1919.
doi:10.4103/1673-5374.165300
- Burnstock, G. (2017). Purinergic Signalling: Therapeutic Developments. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 661. doi:
<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00661>
- Burnstock, G., Fredholm, B., & Verkhratsky, A. (2011). Adenosine and ATP Receptors in the Brain. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 11(8), 973–1011.
doi:10.2174/156802611795347627
- Camden, J., Schrader, A., Camden, R., Gonzalez, F., Erb, L., Seye, C., & Weisman, G. (2005). P2Y2 Nucleotide Receptors Enhance α -Secretase-dependent Amyloid Precursor Protein Processing. *Journal of Biological Chemistry*, 280(19), 18696–18702. doi:10.1074/jbc.M500219200
- Cao, X., Li, L.-P., Wang, Q., Wu, Q., Hu, H.-H., Zhang, M., . . . Gao, T.-M. (2013). Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors. *Nature Medicine*, 19(6), 773–777.
doi:10.1038/nm.3162

Cellular localization of P2X7 receptor mRNA in the rat brain. (2008). *Brain Research*, 1194, 45-55. doi:<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.11.064>

Chakfe, Y., Seguin, R., Antel, J., Morissette, C., Malo, D., Henderson, D., & Seguela, P. (2002). ADP and AMP Induce Interleukin-1 β Release from Microglial Cells through Activation of ATP-Primed P2X7 Receptor Channels. *The Journal of Neuroscience*, 22(8), 3061–3069. doi:<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-08-03061.2002>

Cheffer, A., Castillo, A., Correa-Velloso, J., Gonçalves, M., Naaldjik, Y., Nascimento, I., . . . Ulrich, H. (2018). Purinergic system in psychiatric diseases. *Molecular Psychiatry*, 23(1), 94-106. doi:<https://doi.org/10.1038/mp.2017.188>

Chen, J.-F., Xu, K., Petzer, J., Staal, R., Xu, Y.-H., Beilstein, M., . . . Schwarzschild, M. (2001). Neuroprotection by Caffeine and A2A Adenosine Receptor Inactivation in a Model of Parkinson's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 21(10), RC143–RC143. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-10-j0001.2001

Chen, Y.-C., Huang, S.-H., & Wang, S.-M. (2008). Adenosine-stimulated adrenal steroidogenesis involves the adenosine A2A and A2B receptors and the Janus kinase 2–mitogen-activated protein kinase kinase–extracellular signal-regulated kinase signaling pathway. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 40(12), 2815–2825. doi:10.1016/j.biocel.2008.05.016

Chorna, N., Santiago-Perez, L., Erb, L., Seye, C., Neary, J., sun, G., . . . Gonzalez, F. (2004). P2Y2 receptors activate neuroprotective mechanisms in astrocytic cells. *Journal of*

- Neurochemistry*, 91(1), 119-132.
doi:<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02699.x>
- Coelho, J., Alves, P., Canas, P., Valadas, J., Shmidt, T., Batalha, V., . . . Lopes, L. (2014). Overexpression of Adenosine A2A Receptors in Rats: Effects on Depression, Locomotion, and Anxiety. *Frontiers in Psychiatry*, 5. doi:10.3389/fpsyt.2014.00067
- Csölle, C., Baranyi, M., Zsilla, G., Kittel, A., Gölöncser, F., Illes, P., . . . Sperlagh, B. (2013). Neurochemical Changes in the Mouse Hippocampus Underlying the Antidepressant Effect of Genetic Deletion of P2X7 Receptors. *PLoS ONE*, 8(6), e66547. doi:e66547
- Delarasse, C., Gonnord, P., Galante, M., Auger, R., Daniel, H., Motta, I., & Kanellopoulos, J. (2009). Neural progenitor cell death is induced by extracellular ATP via ligation of P2X7 receptor. *Journal of Neurochemistry*, 109(3), 846–857. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.06008.x
- Diaz-Hernandez, J., Gomez-Villafuertes, R., León-Otegui, M., Hontecillas-Prieto, L., Del Puerto, A., Trejo, J., . . . Diaz-Hernandez, M. (2012). In vivo P2X7 inhibition reduces amyloid plaques in Alzheimer's disease through GSK3 β and secretases. *Neurobiology of Aging*, 33(8), 1816–1828. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.040
- Dona, F. (2009). Alteration of purinergic P2X4 and P2X7 receptor expression in rats with temporal-lobe epilepsy induced by pilocarpine. *Epilepsy Research*, 83(2-3), 157-167.
- Duan, S., Anderson, C., Keung, E., Chen, Y., Chen, Y., & Swanson, R. (2003). P2X7 Receptor-Mediated Release of Excitatory Amino Acids from Astrocytes. *The Journal of Neuroscience*,

23(4), 1320–1328. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-04-01320.2003

Durrenberger, P., Grünblatt, E., Fernando, F., Monoranu, C., Evans, J., Riederer, P., . . . Dexter, D. (2012). Inflammatory Pathways in Parkinson's Disease; A BNE Microarray Study. *Parkinson's Disease*, 1-16. doi:https://doi.org/10.1155/2012/214714

Engel, T., Gomez-Villafuertes, R., Tanaka, K., Mesuret, G., Sans-Rodriguez, A., Garcia-Huerta, P., . . . Diaz-Hernandez, M. (2012). Seizure suppression and neuroprotection by targeting the purinergic P2X7 receptor during status epilepticus in mice. *The FASEB Journal*, 26(4), 1616-1628. doi:https://doi.org/10.1096/fj.11-196089

Etherington, L., & Frenguelli, B. (2004). Endogenous adenosine modulates epileptiform activity in rat hippocampus in a receptor subtype-dependent manner. *European Journal of Neuroscience*, 19(9), 2539–2550. doi:10.1111/j.0953-816X.2004.03355.x

Fabbretti, E., D'Arco, M., Fabbro, A., Simonetti, M., Nistri, A., & Giniatullin, R. (2006). Delayed Upregulation of ATP P2X3 Receptors of Trigeminal Sensory Neurons by Calcitonin Gene-Related Peptide. *Journal of Neuroscience*, 26(23), 6163–6171. doi:10.1523/JNEUROSCI.0647-06.2006

Fellin, T., Pozzan, T., & Carmignoto, G. (2006). Purinergic Receptors Mediate Two Distinct Glutamate Release Pathways in Hippocampal Astrocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 281(7), 4274–4284. doi:10.1074/jbc.M510679200

Ferrari, D., Villalba, M., Chiozzi, P., Falzoni, R., Ricciardi-Castagnoli, P., & Di Virgilio, F. (1996). Mouse microglial

- cells express a plasma membrane pore gated by extracellular ATP. *The Journal of Immunology*, 156(4), 1531–1539. doi:<https://doi.org/10.4049/jimmunol.156.4.1531>
- Gan, M., Moussaud, S., Jiang, P., & McLean, P. (2015). Extracellular ATP induces intracellular alpha-synuclein accumulation via P2X1 receptor-mediated lysosomal dysfunction. *Neurobiology of Aging*, 36(2), 1209–1220. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.037>
- Gao, X.-F., Wang, W., Yu, Q., Burnstock, G., xiang, Z.-H., & He, C. (2011). Astroglial P2X7 receptor current density increased following long-term exposure to rotenone. *Purinergic Signalling*, 7(1), 65–72. doi:[10.1007/s11302-011-9218-y](https://doi.org/10.1007/s11302-011-9218-y)
- Golden, S., Covington, H., Berton, O., & Russo, S. (2011). A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. *Nature Protocols*, 6(8), 1183–1191. doi:[10.1038/nprot.2011.361](https://doi.org/10.1038/nprot.2011.361)
- Gordon, G., Baimoukhametova, D., Hewitt, S., Rajapaksha, W., Fisher, T., & Bains, J. (2005). Norepinephrine triggers release of glial ATP to increase postsynaptic efficacy. *Nature Neuroscience*, 8(8), 1078–1086. doi:<https://doi.org/10.1038/nn1498>
- Harris, A., Ursin, H., Murison, R., & Eriksen, H. (2007). Coffee, stress and cortisol in nursing staff. *Psychoneuroendocrinology*, 32(4), 322–330. doi:[10.1016/j.psyneuen.2007.01.003](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.01.003)
- Hide, I. (2003). Mechanism of production and release of tumor necrosis factor implicated in inflammatory diseases. *Folia Pharmacologica Japonica*, 121(3), 163–173. doi:<https://doi.org/10.1254/fpj.121.163>

- Hide, I., Tanaka, M., Inoue, A., Nakajima, K., Kohsaka, S., Inoue, K., & Nakata, Y. (2000). Extracellular ATP Triggers Tumor Necrosis Factor- α Release from Rat Microglia. *Journal of Neurochemistry*, 75(3), 965-972. doi:<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0750965.x>
- Hracsó, Z., Baranyi, M., Csölle, C., Gölöncsér, F., Madarász, E., Kittel, A., & Sperlagh, B. (2011). Lack of neuroprotection in the absence of P2X7 receptors in toxin-induced animal models of Parkinson's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 6(1), 28. doi:10.1186/1750-1326-6-28
- Huber, A., Padrun, V., Deglon, N., Aebischer, P., Möhler, H., & Boison, D. (2001). Grafts of adenosine-releasing cells suppress seizures in kindling epilepsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(13), 7611–7616. doi:10.1073/pnas.131102898
- Jansen, K., Faull, R., Dragunow, M., & Synek, B. (1990). Alzheimer's disease: Changes in hippocampal N-methyl-d-aspartate, quisqualate, neurotensin, adenosine, benzodiazepine, serotonin and opioid receptors—an autoradiographic study. *Neuroscience*, 39(3), 613–627. doi:10.1016/0306-4522(90)90246-Z
- Jiang, T., Hoekstra, J., Heng, X., Kang, W., Ding, J., Liu, J., . . . Zhang, J. (2015). P2X7 receptor is critical in α -synuclein-mediated microglial NADPH oxidase activation. *Neurobiology of Aging*, 36(7), 2304–2318. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.015>
- Jourdain, P., Bergersen, L., Bhaukaurally, K., Bezzi, P., Santello, M., Domercq, M., . . . Volterra, A. (2007). Glutamate exocytosis from astrocytes controls synaptic strength. *Glutamate*

exocytosis from astrocytes controls synaptic strength., 10(3), 331–339. doi:10.1038/nn1849

- Jun, D.-J., Kim, J., Jung, S.-Y., Song, R., Noh, J.-H., Park, Y.-S., . . . Kim, K.-T. (2007). Extracellular ATP Mediates Necrotic Cell Swelling in SN4741 Dopaminergic Neurons through P2X7 Receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 282(52), 37350–37358. doi:<https://doi.org/10.1074/jbc.M707915200>
- Kaster, M., Machado, N., Silva, H., Nunes, A., Ardaïs, A., Santana, M., . . . Cunha, R. (2015). Caffeine acts through neuronal adenosine A2A receptors to prevent mood and memory dysfunction triggered by chronic stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(25), 7833–7838. doi:10.1073/pnas.1423088112
- Kawachi, I. (1996). A Prospective Study of Coffee Drinking and Suicide in Women. *Archives of Internal Medicine*, 156(5), 521. doi:10.1001/archinte.1996.00440050067008
- Kılınç, E. (2016). Purinergic mechanisms in the nervous system: The role of adenosine triphosphate in the migraine pathophysiology. *Abant Medical Journal*, 5(2), 132-152. doi:<https://doi.org/10.5505/abantmedj.2016.98250>
- Kim, J.-E., Ryu, H., Yeo, S.-I., & Kang, T.-C. (2010). P2X7 receptor regulates leukocyte infiltrations in rat frontoparietal cortex following status epilepticus. *Journal of Neuroinflammation*, 7(1), 65. doi:10.1186/1742-2094-7-65
- Klaft, Z., Schulz, S., Maslarova, A., Gabriel, S., Heinemann, U., & Gerevich, Z. (2012). Extracellular ATP differentially affects epileptiform activity via purinergic P2X7 and adenosine A1 receptors in naive and chronic epileptic rats. *Epilepsia*, 53(11), 1978-1986. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03724.x>

- Koizumi, S., & Inoue, K. (1997). Inhibition by ATP of calcium oscillations in rat cultured hippocampal neurones. *British Journal of Pharmacology*, 122(1), 51-58. doi:<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701344>
- Koizumi, S., Fujishita, K., Tsuda, M., Shigemoto-Mogami, Y., & Inoue, K. (2003). Dynamic inhibition of excitatory synaptic transmission by astrocyte-derived ATP in hippocampal cultures. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(19), 11023–11028. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.1834448100>
- Lazarowski, E., Boucher, R., & Harden, T. (2000). Constitutive Release of ATP and Evidence for Major Contribution of Ecto-nucleotide Pyrophosphatase and Nucleoside Diphosphokinase to Extracellular Nucleotide Concentrations. *Journal of Biological Chemistry*, 275(40), 31061–31068. doi:<https://doi.org/10.1074/jbc.M003255200>
- Lee, H., Won, S., Gwag, B., & Lee, Y. (2011). Microglial P2X7 receptor expression is accompanied by neuronal damage in the cerebral cortex of the APP^{swe}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer's disease. *Experimental and Molecular Medicine*, 43(1), 7. doi:[10.3858/emm.2011.43.1.001](https://doi.org/10.3858/emm.2011.43.1.001)
- Levy, D., Burstein, R., Kainz, V., Jakubowski, M., & Strassman, A. (2007). Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache. *Pain*, 130(1), 166–176. doi:[10.1016/j.pain.2007.03.012](https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.012)
- Liu, H., Han, x., Li, Y., Zou, H., & Xie, A. (2013). Association of P2X7 receptor gene polymorphisms with sporadic Parkinson's disease in a Han Chinese population. *Neuroscience Letters*, 546, 42-45. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.04.049>

- Lucas, M. (2011). Coffee, Caffeine, and Risk of Depression Among Women. *Archives of Internal Medicine*, 171(17), 1571. doi:10.1001/archinternmed.2011.393
- Lucas, M., O'Reilly, E., Pan, A., Mirzaei, F., Willett, W., Okereke, O., & Ascherio, A. (2014). Coffee, caffeine, and risk of completed suicide: Results from three prospective cohorts of American adults. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 15(5), 377–38. doi:10.3109/15622975.2013.795243
- MacLarnon, J., Ryu, J., Walker, D., & Choi, H. (2006). Upregulated Expression of Purinergic P2X7 Receptor in Alzheimer Disease and Amyloid- β Peptide-Treated Microglia and in Peptide-Injected Rat Hippocampus. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 65(11), 1090–1097. doi:10.1097/01.jnen.0000240470.97295.d3
- Marcellino, D., Suárez-Boomgaard, D., Sánchez-Reina, M., Aguirre, J., Yoshitake, T., Yoshitake, S., . . . Rivera, A. (2010). On the role of P2X7 receptors in dopamine nerve cell degeneration in a rat model of Parkinson's disease: Studies with the P2X7 receptor antagonist A-438079. *Journal of Neural Transmission*, 117(6), 681-687. doi:https://doi.org/10.1007/s00702-010-0400-0
- Matute, C., & Cavaliere, F. (2011). Neuroglial interactions mediated by purinergic signalling in the pathophysiology of CNS disorders. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 22(2), 252–259. doi:10.1016/j.semcdb.2011.02.011
- McQuillin, A., Bass, N., Choudhury, K., Puri, V., Kosmin, M., Lawrence, J., . . . Gurling, H. (2009). Case-control studies show that a non-conservative amino-acid change from a glutamine to arginine in the P2RX7 purinergic receptor

- protein is associated with both bipolar- and unipolar-affective disorders. *Molecular Psychiatry*, 14(6), 614–620. doi:10.1038/mp.2008.6
- Messemer, N. (2013). Co-Expression of Functional P2X4 and P2X7 Receptors at Adult Neural Progenitor Cells of the Mouse Subventricular Zone. *The Open Neuroscience Journal*, 7(1), 1-4. doi:<https://doi.org/10.2174/1874082020130807001>
- Nagy, G., Ronai, Z., Somogyi, A., Sasvari-Szekely, M., Rahman, O., Mte, A., . . . Nemoda, Z. (2008). P2RX7 Gln460Arg polymorphism is associated with depression among diabetic patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(8), 1884–1888. doi:10.1016/j.pnpbp.2008.08.021
- Ni, J., Wang, P., Zhang, J., Chen, W., & Gu, L. (2013). Silencing of the P2X7 receptor enhances amyloid- β phagocytosis by microglia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 434(2), 363–369. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.03.079>
- North, R. A., & Verkhatsky, A. (2006). Purinergic transmission in the central nervous system. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 452(5), 479-485. doi:<https://doi.org/10.1007/s00424-006-0060-y>
- Okada, M., Nutt, D., Murakami, T., Zhu, G., Kamata, A., Kawata, Y., & Kaneko, S. (2001). Adenosine Receptor Subtypes Modulate Two Major Functional Pathways for Hippocampal Serotonin Release. *The Journal of Neuroscience*, 21(2), 628–640. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-02-00628.2001
- Orr, A., Hsaio, E., Wang, M., Ho, K., Kim, D., Wang, X., . . . Mucke, L. (2015). Astrocytic adenosine receptor A2A and Gs-

- coupled signaling regulate memory. *Nature Neuroscience*, 18(3), 423–434. doi:10.1038/nn.3930
- Öz, P., Timuçin, A. C., Teomete, Ş., Akpunar, F., Tufanç, Ç., Oğur, D., & Uzbay, T. (2020). The sex-dependent anti-depressant-like effects of zeatin in rat behavioral despair model as a candidate A2A receptor ligand. 734, 135108.
- Panenka, W., Jijon, H., Herx, L., Armstrong, J., Feighan, D., Wei, T., . . . MacVicar, B. (2001). P2X7-Like Receptor Activation in Astrocytes Increases Chemokine Monocyte Chemoattractant Protein-1 Expression via Mitogen-Activated Protein Kinase. *The Journal of Neuroscience*, 21(18), 7135-7142. doi:https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-18-07135.2001
- Parvathenani, L., Tertyshnikova, S., Greco, C., Roberts, S., Robertson, B., & Posmantur, R. (2003). P2X7 Mediates Superoxide Production in Primary Microglia and Is Up-regulated in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Biological Chemistry*, 278(15), 13309–13317. doi:10.1074/jbc.M209478200
- Pelegrin, P., & Suprenant, A. (2006). Pannexin-1 mediates large pore formation and interleukin-1b release by the ATP-gated P2X7 receptor. *EMBO Journal*, 25(21), 5071-5082. doi:10.1038/sj.emboj.7601378
- Poskanzer, K., & Yuste, R. (2011). Astrocytic regulation of cortical UP states. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(45), 18453–18458. doi:https://doi.org/10.1073/pnas.1112378108
- Puchałowicz, K., Baranowska-Bosiacka, I., Dziedziejko, V., & Chlubek, D. (2015). Purinergic signaling and the functioning of the nervous system cells. *Cellular and Molecular Biology Letters*, 20, 5. doi:https://doi.org/10.1515/cmbl-2015-0050

- Puchałowicz, K., Tarnowski, M., Baranowska-Bosiack, I., Chlubek, D., & Dziedziczko, V. (2014). P2X and P2Y Receptors—Role in the Pathophysiology of the Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(12), 23672–23704. doi:10.3390/ijms151223672
- Qu, Y., Franchi, L., Nunez, G., & Dubyak, G. (2007). Nonclassical IL-1 β Secretion Stimulated by P2X7 Receptors Is Dependent on Inflammasome Activation and Correlated with Exosome Release in Murine Macrophages. *The Journal of Immunology*, 179(3), 1913–1925. doi:https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1913
- Ryu, J., & McLarnon, J. (2008). Block of purinergic P2X7 receptor is neuroprotective in an animal model of Alzheimer's disease. *NeuroReport*, 19(17), 1715–1719. doi:10.1097/WNR.0b013e3283179333
- Sáez-Orellana, F., Godoy, P., Silva-Grecchi, T., Barra, K., & Fuentealba, J. (2015). Modulation of the neuronal network activity by P2X receptors and their involvement in neurological disorders. *Pharmacological Research*, 101, 109–115. doi:https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.06.009
- Sanz, J., & Virgilio, F. (2000). Kinetics and Mechanism of ATP-Dependent IL-1 β Release from Microglial Cells. *The Journal of Immunology*, 164(9), 4893–4898. doi:https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.9.4893
- Sanz, J., Chiozzi, P., Ferrari, D., Colaianna, M., Idzko, M., Falzoni, S., . . . Di Virgilio, F. (2009). Activation of Microglia by Amyloid β Requires P2X7 Receptor Expression. *The Journal of Immunology*, 182(7), 4378–4385. doi:10.4049/jimmunol.0803612

- Sanz, J., Falzoni, S., Rizzo, R., Cipollone, F., Zuliani, G., & Di Virgilio, F. (2014). Possible protective role of the 489C>T P2X7R polymorphism in Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology*, 60, 117–119. doi:10.1016/j.exger.2014.10.009
- Serchov, T., Clement, H.-W., Schwarz, M., Iasevoli, F., Tosh, D., Idzko, M., . . . van Calker, D. (2015). Increased Signaling via Adenosine A1 Receptors, Sleep Deprivation, Imipramine, and Ketamine Inhibit Depressive-like Behavior via Induction of Homer1a. *Neuron*, 87(3), 549–562. doi:10.1016/j.neuron.2015.07.010
- Staikopoulos, V., Sessle, B., Furness, J., & Jennings, E. (2007). Localization of P2X2 and P2X3 receptors in rat trigeminal ganglion neurons. *Neuroscience*, 144(1), 208–216. doi:10.1016/j.neuroscience.2006.09.035
- Stevens, B., Porta, S., Haak, L., Gallo, V., & Fields, R. (2002). Adenosine. *Neuron*, 48(2), 855–868. doi:https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.12.005
- Stutzmann, G., Marek, G., & Aghajanian, G. (2001). Adenosine preferentially suppresses serotonin2A receptor-enhanced excitatory postsynaptic currents in layer V neurons of the rat medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, 105(1), 55–69. doi:10.1016/S0306-4522(01)00170-1
- Surprenant, A., Rassendren, F., Kawashima, E., North, R., & Buell, G. (1996). The Cytolytic P2Z Receptor for Extracellular ATP Identified as a P2X Receptor (P2X7). *Science*, 272(5262), 735–738. doi:https://doi.org/10.1126/science.272.5262.735
- Suzuki, T., Hide, I., Ido, K., Kohsaka, S., Inoue, K., & Nakata, Y. (2004). Production and Release of Neuroprotective Tumor Necrosis Factor by P2X7 Receptor-Activated Microglia. *The*

- Journal of Neuroscience*, 24(1), 1-7.
doi:<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3792-03.2004>
- Svenningsson, P., Nomikos, G., & Fredholm, B. (1999). The Stimulatory Action and the Development of Tolerance to Caffeine Is Associated with Alterations in Gene Expression in Specific Brain Regions. *The Journal of Neuroscience*, 19(10), 4011–4022. doi:10.1523/JNEUROSCI.19-10-04011.1999
- Takasaki, I., Takarada, S., Tatsumi, S., Azegami, A., Yasuda, M., Fukuchi, M., . . . Tsuda, M. (2008). Extracellular adenosine 5'-triphosphate elicits the expression of brain-derived neurotrophic factor exon IV mRNA in rat astrocytes. *Glia*, 56(13), 1369-1379. doi:<https://doi.org/10.1002/glia.20704>
- Tasker, J., Oliet, S., Bains, J., Brown, C., & Stern, J. (2012). Glial Regulation of Neuronal Function: From Synapse to Systems Physiology. *Journal of Neuroendocrinology*, 24(4), 566-576. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02259.x>
- Tewari, M., & Seth, P. (2015). Emerging role of P2X7 receptors in CNS health and disease. *Ageing Research Reviews*, 24, 328–342. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.10.001>
- Tewari, M., Monika, V., Menon, M., & Seth, P. (2015). Astrocytes mediate HIV-1 Tat-induced neuronal damage via ligand-gated ion channel P2X7R. *Journal of Neurochemistry*, 132(4), 464-476. doi:<https://doi.org/10.1111/jnc.12953>
- Tian, G.-F., Azmi, H., Takano, T., Xu, Q., Peng, W., Lin, J., . . . Nedergaard, M. (2005). An astrocytic basis of epilepsy. *Nature Medicine*, 11(9), 973–981. doi:10.1038/nm1277
- Tozaki-Saitoh, H., Tsuda, M., & Inoue, K. (2011). Role of Purinergic Receptors in CNS Function and Neuroprotection. *Advances*

in *Pharmacology*, 61, 495-528.
doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385526-8.00015-1>

Tran, M. (2011). P2 receptor stimulation induces amyloid precursor protein production and secretion in rat cortical astrocytes. *Neuroscience Letters*, 492(3), 155-159. doi:10.1016/j.neulet.2011.01.078

Ułaz, J., Brunner, L., Nguyen, L., & Cotman, C. (1993). Reduced density of adenosine A1 receptors and preserved coupling of adenosine A1 receptors to G proteins in alzheimer hippocampus: A quantitative autoradiographic study. *Neuroscience*, 52(4), 843-854. doi:10.1016/0306-4522(93)90533-L

Van Der Putten, C., Zuiderwijk-Sick, E., Van Straalen, L., De Geus, E., Boven, L., Kondova, I., . . . Bajramovic, J. (2009). Differential Expression of Adenosine A3 Receptors Controls Adenosine A2A Receptor-Mediated Inhibition of TLR Responses in Microglia. *The Journal of Immunology*, 182(12), 7603-7612. doi:<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803383>

Varma, R., Chai, Y., Troncoso, J., Gu, J., Xing, H., Stojilkovic, S., . . . Haughey, N. (2009). Amyloid- β Induces a Caspase-mediated Cleavage of P2X4 to Promote Purinotoxicity. *NeuroMolecular Medicine*, 11(2), 63-75. doi:10.1007/s12017-009-8073-2

Verkhrasky, A., Krishtal, O., & Burnstock, G. (2009). Purinoceptors on Neuroglia. *Molecular Neurobiology*, 39(3), 190-208. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-009-8063-2>

Vianna, E., Ferreira, A., Dona, F., Cavaleiro, E., & Da Silva Fernandes, M. (2005). Modulation of Seizures and Synaptic Plasticity by Adenosinergic Receptors in an Experimental

- Model of Temporal Lobe Epilepsy Induced by Pilocarpine in Rats. *Epilepsia*, 46(s5), 166–173. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.01027.x
- Weissman, T., Riquelme, P., Ivic, L., Flint, A., & Kriegstein, A. (2004). Calcium Waves Propagate through Radial Glial Cells and Modulate Proliferation in the Developing Neocortex. *Neuron*, 43(5), 647-661.
- Wesselius, A., Bours, M., Arts, I., Theunisz, E., Geusens, P., & Dagnelie, P. (2012). The P2X7 loss-of-function Glu496Ala polymorphism affects ex vivo cytokine release and protects against the cytotoxic effects of high ATP-levels. *BMC Immunology*, 13(1), 64. doi:10.1186/1471-2172-13-64
- Wu, J., Holstein, J., Uphadyay, G., Lin, D.-T., Conway, S., Muller, E., & Lechleiter, J. (2007). Purinergic Receptor-Stimulated IP3-Mediated Ca²⁺ Release Enhances Neuroprotection by Increasing Astrocyte Mitochondrial Metabolism during Aging. *Journal of Neuroscience*, 27(24), 6510-6520. doi:https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1256-07.2007
- Xu, J., Chalimoniuk, M., Shu, Y., Simonyi, A., Sun, A., Gonzalez, F., . . . Sun, G. (2003). Prostaglandin E2 production in astrocytes: Regulation by cytokines, extracellular ATP, and oxidative agents. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 69(6), 437–448. doi:10.1016/j.plefa.2003.08.016

UYKU BOZUKLUKLARI

BÖLÜM 3 ORKUN ZORSU¹

Giriş

Uyku, insan yaşamının yaklaşık üçte birini kaplayan ve beyin fonksiyonlarının sürdürülmesi için vazgeçilmez bir fizyolojik süreçtir. Normal uyku, non-REM (NREM) ve REM evrelerinden oluşan döngüsel bir yapıda organize olur; bir gecelik uyku tipik olarak 4-6 NREM-REM döngüsünden oluşur ve her döngü yaklaşık 90-110 dakika sürer.

Uyku bozuklukları, nöroloji pratiğinde hem primer hastalık olarak hem de nörolojik tablolara eşlik eden komorbidite olarak sık karşılaşılan klinik durumlardır. Tanınmadığında nöbet kontrolü, inme rehabilitasyonu, bilişsel performans, baş ağrısı yönetimi ve genel yaşam kalitesi üzerinde belirgin olumsuz etkilere yol açabilirler. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması'nın güncel revizyonu , uyku bozukluklarını altı ana kategoride sınıflandırmaktadır. Bu sınıflama yalnızca semptom temelli değildir; aynı zamanda klinik sendromlar, fizyopatoloji ve tanısal yaklaşım ortaklığını esas alır. Bu bölümde, nöroloji pratiğine en fazla temas eden uyku bozuklukları güncel sınıflama, tanı kriterleri ve tedavi yaklaşımları çerçevesinde ele alınacaktır.

Tablo 1. ICSD-3-TR Uyku Bozuklukları Ana Sınıflaması

Kategori	Başlıca Örnekler
İnsomni bozuklukları	Kronik insomni, kısa süreli insomni
Uyku ilişkili solunum bozuklukları	Obstrüktif Uyku Apnesi (OUA), santral uyku apnesi, uyku ilişkili hipoventilasyon
Santral hipersomnolans bozuklukları	Narkolepsi Tip 1 ve Tip 2, idiyopatik hipersomni, Kleine-Levin sendromu
Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları	Gecikmiş faz, ilerlemiş faz, vardiyalı çalışma uyku bozukluğu, jet lag, non-24-saatlik ritim bozukluğu

¹Uzm. Dr., T.C. Sakarya Serdivan Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, ORCID: 0009-0000-7415-510X

Parasomniler	NREM (uyurgezerlik, gece terörü), REM (RBD, kabus bozukluğu)
Uyku ilişkili hareket bozuklukları	Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS), Periyodik Bacak Hareketleri Bozukluğu (PLMD), bruksizm, uyku ilişkili ritmik hareket bozukluğu

UYKU FİZYOLOJİSİ

Uyku-Uyanıklık Düzenlenmesi

Uyku-uyanıklık döngüsü iki temel mekanizma tarafından düzenlenir: homeostatik uyku baskısı (Süreç S) ve sirkadiyen ritim (Süreç C). Borbély'nin iki süreç modeline göre, uyanıklık süresi arttıkça adenozin birikimi yoluyla homeostatik uyku baskısı yükselir. Sirkadiyen sistem ise suprakiazmatik çekirdek (SCN) tarafından yönetilir ve yaklaşık 24,2 saatlik bir endojen periyoda sahiptir (Borbély et al., 2016).

Nörolojik açıdan değerlendirildiğinde, uyanıklığın sürdürülmesinde lateral hipotalamustaki oreksinerjik sistem başta olmak üzere histaminerjik (tüberomamiller çekirdek), noradrenerjik (lokus seruleus), serotonerjik (raphe çekirdekleri) ve kolinerjik (pedunkulopontin/laterodorsal tegmental çekirdekler ile bazal ön beyin) ağlar rol oynar. Uykunun başlatılmasında ise ventrolateral preoptik çekirdek (VLPO), GABA ve galanin aracılığıyla bu uyanıklık sistemlerini aktif olarak inhibe eder. "Flip-flop" devre modeli, uyku ile uyanıklık arasındaki bu iki yönlü inhibisyonu açıklar. Oreksin/hipokretin sisteminin selektif kaybı narkolepsi Tip 1 patofizyolojisinin temelini oluşturur. REM uykusundaki kas atonisi pontin tegmentumdaki sublaterodorsal nükleus (SLD) tarafından sağlanır; bu sistemin disfonksiyonu RBD'nin nöroanatomik temelidir (Saper et al., 2010).

Uyku Evreleri

N1 evresi uyanıklıktan uykuya geçiş dönemidir ve toplam uykunun %2-5'ini oluşturur. N2 evresi uyku içcikleri ve K-kompleksleri ile karakterizedir; bellek konsolidasyonunda rol oynar (%45-55). N3 evresi (yavaş dalga uykusu) yüksek amplitüdlü delta

dalgaları ile tanımlanır; büyüme hormonu salınımı, glimfatik klirens ve doku onarımı bu evrede gerçekleşir (%15-25). REM uykusu hızlı göz hareketleri, desenkronize EEG ve kas atonisi ile karakterizedir; prosedürel öğrenme ve duygusal bellek işlenmesi için gereklidir (%20-25). Yaşlanma ile birlikte yavaş dalga uykusu ve REM oranı azalır, uyku fragmentasyonu artar. Pediatrik popülasyonda uyku evreleri ve süreleri yaşa göre belirgin farklılık gösterir; süt çocuğunda toplam uyku süresi 14-17 saat, REM oranı %50'ye yakındır ve bu özellikler erişkin pratiğindeki değerlendirmelerde göz önünde bulundurulmalıdır.

İNSOMNİ BOZUKLUKLARI

Tanım ve Epidemiyoloji

İnsomni, yeterli uyku fırsatı olmasına rağmen uykuya dalma güçlüğü, uyku sürdürme güçlüğü veya sabah erken uyanma ile karakterize ve gündüz işlevselliğini bozan bir uyku bozukluğudur. Kronik insomni tanısı için bu yakınmaların en az haftada 3 gece ve 3 aydır sürmesi ve gündüz işlevselliğini etkilemesi (yorgunluk, dikkat-bellek bozukluğu, duygudurum bozulması, sosyal/mesleki performans azalması) gereklidir. Çalışmalara, kullanılan tanı ölçütlerine ve hasta popülasyonuna göre değişmekle birlikte, genel popülasyonda kronik insomni prevalansı yaklaşık %6-10 olarak bildirilmektedir; kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 1.4 kat daha sıktır. Bu durum; depresyon, anksiyete bozuklukları ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür.

Patofizyoloji

Spielman'ın 3P modeli insomni gelişimini üç aşamada açıklar: predispozan faktörler (genetik yatkınlık, hiperarozal eğilim), presipitan faktörler (yaşam olayları, hastalıklar) ve sürdürücü faktörler (yatakta aşırı zaman geçirme, düzensiz uyku saatleri, katastrofik düşünceler). Kronik insomnide HPA eksen aktivasyonu, kortikal hiperarozal ve uyku öncesi/sırası artmış sempatik aktivite gösterilmiştir.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Kronik insomni tanısı klinik öykü ve uyku günlüğüne dayanır. PSQI, İnsomni Şiddeti İndeksi (ISI) ve Epworth Uykululuk Ölçeği (ESS) sık kullanılan tarama araçlarıdır. PSG rutin insomni değerlendirmesinde endike değildir; ancak komorbid OUA, PLMD veya tedaviye dirençli insomni şüphesinde istenmelidir (Buysse et al., 1989; Ağargün et al., 1996).

Ayrıncı tanıda şu durumlar mutlaka dışlanmalıdır: yetersiz uyku fırsatı (davranışsal yetersiz uyku sendromu), sirkadiyen ritim bozuklukları (özellikle gecikmiş faz), depresyon ve anksiyete bozukluklarına bağlı uyku yakınmaları, ilaç veya madde ilişkili uykusuzluk, komorbid OUA ve özellikle akşam saatlerinde belirginleşen huzursuz bacak sendromu (HBS). HBS, akşam yatmadan önce bacaklarda hareket ettirme dürtüsü ile sıklıkla insomni olarak yanlış tanı alabilir; bu nedenle her insomni hastasında hedefli sorgulama yapılmalıdır.

Tedavi

Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT-İ) AASM, ACP ve ESRS kılavuzlarında birinci basamak tedavi olarak güçlü öneri düzeyindedir. Tipik olarak 6-8 seans sürer ve beş ana bileşen içerir: uyku kısıtlaması, uyaran kontrolü, bilişsel yeniden yapılandırma, gevşeme teknikleri ve uyku hijyeni eğitimi. Uyku hijyeni eğitimi tek başına kronik insomni tedavisinde genellikle yeterli değildir; BDT-İ'nin yapılandırılmış ve çok bileşenli bir yaklaşım olarak uygulanması gerekir. Tedavi kazanımları farmakoterapinin aksine kesilme sonrası da uzun vadede sürdürülür (Edinger et al., 2021; Qaseem et al., 2016; Riemann et al., 2023).

Farmakoterapi BDT-İ yetersiz kaldığında, uygulanamadığında veya akut alevlenmelerde düşünülmelidir. İlaç seçimi hastanın profili, semptom örüntüsü ve komorbiditelerine göre yapılmalıdır. Z-ilaçlar (zolpidem, eszopiklon) tercihen kısa süreli (4-5 hafta) kullanılmalıdır; yaşlılarda dozun yarıya indirilmesi ve düşme riskine karşı dikkatli olunması önemlidir. Benzodiazepinler yaşlılarda düşme, bilişsel bozulma ve bağımlılık riski nedeniyle

uzun süreli kullanımda önerilmez. Düşük doz doksepin (3-6 mg) uyku sürdürme güçlüğünde, yaşlılarda görece güvenli antikolinerjik profili ile değerli bir seçenektir. Ramelteon (melatonin reseptör agonisti) bağımlılık potansiyeli olmaksızın uykuya dalma güçlüğünde tercih edilebilir. Oreksin reseptör antagonistleri (suvoreksant, lemboreksant) son yıllarda eklenmiş bir gruptur ve özellikle yaşlılarda uyku sürdürme güçlüğünde değerli bir seçenektir; ancak narkolepsi hastalarında kontrendikedir. Melatonin, genel insomni ilacı olarak değil, sirkadiyen ritim bozuklukları, jet lag, vardiyalı çalışma ve yaşlılarda DLMO temelli stratejik kullanım için tercih edilmelidir. Türkiye pratiğinde ramelteon, suvoreksant ve sodyum oksibat gibi bazı ajanların erişilebilirliği değişkenlik gösterebilir; ilaç seçimi yerel mevcudiyet ve geri ödeme koşulları gözetilerek belirlenmelidir (Sateia et al., 2017).

Tablo 2. İnsomni ve Uyku Bozukluklarında Sık Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

İlaç	Klinik Özet
Zolpidem	Endikasyon: insomnia (başlangıç); Doz: 5-10 mg. Yan etki: somnolans, kompleks uyku davranışları. Yaşlılarda 5 mg. Parasomni tetikleyebilir; kısa süreli kullanım önerilir.
Eszopiklon	Endikasyon: insomnia. Doz: 1-3 mg. Yan etki: metalik tat, baş ağrısı; Yaşlılarda 1 mg.
Doksepin	Endikasyon: insomnia (sürdürme); Doz: 3-6 mg. Düşük dozlarda antikolinerjik yük minimal; yaşlılarda görece güvenli.
Ramelteon	Endikasyon: insomnia (başlangıç); Doz: 8 mg. Bağımlılık yok; ülkemizde erişim sınırlı olabilir.
Suvoreksant	Endikasyon: insomnia (sürdürme). Doz: 10-20 mg. Yan etki: somnolans, uyku paralizi; Narkolepside kontrendike.
Melatonin	Endikasyon: sirkadiyen bozukluk / RBD; Doz: 0.5-12 mg. Zamanlama

	tedavi başarısını belirler.
Klonazepam	Endikasyon: RBD / parasomni; Doz: 0.25-2 mg. Yaşlılarda ve OUA komorbiditesinde dikkatli kullanılmalıdır.
Modafinil	Endikasyon: narkolepsi (gündüz aşırı uykululuk); Doz: 100-400 mg. Birinci basamak; gebelikte kaçınılmalıdır.
Sodyum oksibat	Endikasyon: narkolepsi Tip 1; Doz: 4.5-9 g. OUA ile solunum depresyonu riski artar. Ülkemizde erişim sınırlı olabilir.

Not: Bazı ajanların Türkiye'de ruhsat ve erişim durumu değişken olabilir. Tablo uluslararası kılavuzlar temel alınarak hazırlanmıştır.

Klinik İpucu

- **İnsomni BDT-İ birinci basamak tedavidir; farmakoterapi ancak yetersiz kaldığında veya akut alevlenmelerde eklenir.**
- **Uyku hijyeni eğitimi tek başına yetersizdir; BDT-İ çok bileşenli yapılandırılmış bir tedavidir.**
- **Ayrırcı tanıda yetersiz uyku fırsatı, sirkadiyen bozukluk, OUA, HBS ve psikiyatrik komorbidite mutlaka değerlendirilmelidir.**
- **Yaşlılarda benzodiazepin kullanımından düşme ve bilişsel yan etki riski nedeniyle kaçınılmalıdır.**

UYKU İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI

Obstrüktif Uyku Apnesi (OUA)

OUA, uyku sırasında üst solunum yolunun tekrarlayan tam (apne) veya kısmi (hipopne) tıkanması ile karakterizedir. Çalışmalara ve kullanılan tanım ölçütlerine göre değişmekle birlikte, genel popülasyonda prevalansı erkeklerde yaklaşık %3-7, kadınlarda %2-5 olarak bildirilmektedir ve obezite, ileri yaş ve menopoiz sonrası dönemde belirgin artmaktadır. AASM 2023 skorum kuralları çerçevesinde apne-hipopne indeksi (AHİ) ile derecelendirilir: Hafif (5-14/saat), orta (15-29/saat), ağır (≥ 30 /saat). AHİ apne ve hipopne sayısının uyku saati başına oranıdır. Respiratuvar bozukluk indeksi (RDI) ise apne, hipopne ve respiratuvar eforla ilişkili uyanmaların (RERA) toplamının uyku saati başına oranıdır ve bazı laboratuvarlarda tercih edilir. Hipopne tanımında %3 desatürasyon veya uyanıklık kriteri (AASM tarafından önerilen) ve sadece %4

desatürasyon (CMS tarafından kabul edilen) tanımları arasında prevalans hesaplamasında belirgin farklar oluşabilir (Benjafield et al., 2019).

Klinik tablo aşırı gündüz uykululuğu, horlama, tanıklı apneler, sabah baş ağrısı, noktüri ve dikkat-bellek yakınmalarını içerir. Cinsiyete göre belirti profili farklılaşır; kadınlarda yorgunluk, insomni ve atipik klinik tablolar daha sık görülür. Gebelikte özellikle üçüncü trimesterde OUA prevalansı artar ve gebelik hipertansiyonu, preeklampsi ve gestasyonel diyabet ile ilişkili bulunmuştur.

Nöroloji pratiğinde OUA'nın önemi yalnızca uyku bozukluğu olmasıyla sınırlı değildir: OUA, inme için bağımsız bir risk faktörüdür, tedaviye dirençli hipertansiyon ile ilişkilidir, sabah baş ağrısı ve bilişsel yakınmaların ayırıcı tanısında yer alır, epilepsi hastalarında nöbet kontrolünü olumsuz etkiler ve beyin küçük damar hastalığı ile ilişkili bulunmuştur.

Tanıda PSG referans yöntemdir. Orta-yüksek klinik şüphede, ciddi komorbidite yoksa ev tipi uyku testi (HSAT) yeterli ve maliyet-etkin bir alternatiftir; ancak HSAT'ın kontrendike olduğu durumlar bilinmelidir. Ciddi kardiyopulmoner hastalık, nöromüsküler hastalık, uyku ilişkili hipoventilasyon şüphesi, santral uyku apnesi kuşkusu, kronik opioid kullanımı veya kompleks uyku bozukluğu olan hastalarda HSAT yerine laboratuvar PSG tercih edilmelidir. Tarama amacıyla STOP-BANG ve Berlin anketleri kullanılabilir; STOP-BANG ≥ 3 orta-yüksek OUA riskini gösterir (Kapur et al., 2017).

Orta-ağır OUA'da pozitif havayolu basıncı (CPAP/APAP) tedavide temel yaklaşımdır. Uygun seçilmiş hafif olgularda ağız içi aparey, pozisyonel terapi, kilo kaybı ve seçilmiş olgularda hipoglossal sinir stimülasyonu da alternatifler arasındadır. Tedavi başarısının en kritik belirleyicisi CPAP uyumudur; erken takip, maske/basınç ayarı optimizasyonu ve yan etki yönetimi gereklidir (Patil et al., 2019).

Santral Uyku Apnesi ve Uyku İlişkili Hipoventilasyon

Santral uyku apnesi (SUA), solunum eforu olmaksızın hava akımının durmasıyla karakterizedir. Kalp yetmezliğine eşlik eden Cheyne-Stokes solunumu en yaygın paternidir ve ejeksiyon fraksiyonu düşmüş hastaların yaklaşık üçte birinde görülür. İnme, özellikle akut dönemde ve beyin sapı/medüller lezyonlarda hem obstrüktif hem santral apne ile sonuçlanabilmektedir. Kronik opioid kullanımı solunum merkezini baskılayarak opioid ilişkili SUA paternine yol açar; bu hastalarda dozun düşürülmesi veya buprenorfine geçiş düşünülebilir. Bilateral medüller infarkt veya kompresif beyin sapı lezyonları edinsel Ondine sendromuna yol açabilir (Aurora et al., 2012).

Uyku ilişkili hipoventilasyon nöromusküler hastalıkların önemli bir komplikasyonudur. ALS başta olmak üzere musküler distrofi, miyotonik distrofi, post-polio sendromu, miyastenia gravis ve diyafragma zayıflığı bulunan hastalarda noktürnal hipoventilasyon REM uykusunda öncelikli olarak başlar; sabahları baş ağrısı, ortopne, gündüz uykululuğu ve kilo kaybı, tipik bulgulardır. ALS'de FVC düşüklüğü, inspiratuar basınçlarda azalma (SNIP/MIP) veya noktürnal hipoventilasyon bulguları NIV gereksinimini düşündürür; uygun hastalarda erken NIV sağkalım ve yaşam kalitesine katkı sağlayabilir. Tanıda PSG'de transkutan PCO₂ monitörizasyonu kritiktir; oksimetri tek başına hipoventilasyonu tanımlamakta yetersiz kalabilir (Berry et al., 2010; Boentert, 2019).

Nöroloji pratiğinde santral uyku apnesi ve uyku ilişkili hipoventilasyon: beyin sapı lezyonları, inme, nöromusküler hastalıklar, ALS ve kronik opioid kullanımı olan hastalarda özellikle göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide altta yatan nedenlerin düzeltilmesi, adaptif servoventilasyon (kalp yetmezliği dışında) ve nöromusküler hastalıklarda BiPAP/NIV temel yaklaşımdır.

Klinik İpucu

- CPAP uyumu tedavi başarısının en kritik belirleyicisidir; hasta eğitimi ve düzenli takip gereklidir.
- Tedaviye dirençli hipertansiyon, sabah baş ağrısı veya açıklanamayan bilişsel yakınmada OUA araştırılmalıdır.

- Ciddi kardiyopulmoner/nöromusküler hastalık, hipoventilasyon şüphesi, SUA kuşkusu veya opioid kullanımı olan hastalarda HSAT yerine laboratuvar PSG tercih edilmelidir.
- ALS'de noktürnal hipoventilasyon erken NIV ile sağkalımı uzatır: rutin uyku semptomu sorgulaması ve solunum fonksiyon takibi yapılmalıdır.

SANTRAL HİPERSOMNOLANS BOZUKLUKLARI

Narkolepsi

Narkolepsi Tip 1 (katapleksili), beyin-omurilik sıvısında hipokretin-1 (oreksin-A) düzeyinin düşük olması (<110 pg/mL) veya katapleksi varlığı ile tanımlanır ve hipotalamustaki hipokretinerjik nöronların selektif otoimmün yıkımına bağlıdır. HLA-DQB1*06:02 ile güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Tip 2 (katapleksisiz) normal hipokretin-1 düzeyi ile karakterizedir. Klinik tabloda aşırı gündüz uykululuğunun yanı sıra katapleksi, hipnagogik/hipnopompik halüsinasyonlar, uyku paralizi, bölünmüş gece uykusu ve disosye REM olayları da görülebilmektedir (Bassetti et al., 2019; Scammell, 2015).

Katapleksi sorgulaması mutlaka aktif olarak gerçekleştirilmelidir: hastaların önemli bir kısmı bu belirtiyi kendiliğinden bildirmez. Gülme, şaşkınlık, öfke veya sürpriz gibi duygusal tetikleyicilerle dizlerde bükülme, yüz kaslarında gevşeme, baş düşmesi veya ellerde nesne düşürme belirtileri sorgulanmalıdır.

Tanıda PSG sonrası uygulanan multipl uyku latansı testinde (MSLT) ortalama uyku latansı ≤ 8 dakika ve ≥ 2 erken REM dönemi (SOREMP) saptanır. MSLT öncesinde en az bir hafta yeterli gece uykusu (aktigrafi veya uyku günlüğü ile doğrulanmış) sağlanmalıdır, vardiyalı çalışma sonlandırılmalıdır ve REM uykusunu baskılayan ilaçlar (SSRI, SNRI, trisiklikler) en az iki hafta önce kesilmelidir. Aksi takdirde yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir. Tedavide modafinil/armodafinil (gündüz uykululuğu için birinci basamak), sodyum oksibat (Tip 1 narkolepside katapleksi ve gece uykusu bozuklukları için), solriamfetol, pitolisant ve katapleksi için venlafaksin başta olmak üzere SNRI/SSRI'lar kullanılmaktadır.

İdiyopatik Hipersomni

İdiyopatik hipersomni, en az 3 aydır süren, açıklanamayan aşırı gündüz uykululuğu ile karakterizedir. Uzun (>10 saat) ve dinlendirici olmayan uykular, derin uyku sarhoşluğu (sleep inertia), uyanmakta belirgin güçlük ve gündüz uyuklamalarının kısa süreli rahatlama sağlamaması tipik bulgulardır. MSLT'de uyku latansı ≤ 8 dakika, SOREMP <2'dir (Trotti, 2017).

Uzun uyku süresi fenotipinde MSLT'nin tanısal duyarlılığı sınırlı olabilir; bu nedenle 24 saatlik PSG veya en az 1-2 haftalık aktigrafi ile toplam uyku süresinin (≥ 11 saat) belgelenmesi tanıyı destekler. Tedavide modafinil ve son yıllarda düşük doz oksibat seçenekleri bulunmaktadır; ancak modafinile yanıt narkolepsiye göre daha sınırlıdır.

Klinik İpucu

- Genç erişkinde açıklanamayan aşırı gündüz uykululuğunda narkolepsi mutlaka düşünülmelidir.
- Katapleksi, hipnagogik halüsinasyon ve uyku paralizi aktif olarak sorgulanmalıdır.
- MSLT öncesi yeterli uyku süresinin sağlanması ve REM baskılayan ilaçların kesilmesi tanısal doğruluğu artırır.
- İdiyopatik hipersomnide uzun uyku fenotipinde 24 saatlik PSG veya aktigrafi ile uyku süresi belgelenmelidir.

SİRKADİYEN RİTİM UYKU-UYANIKLIK

BOZUKLUKLARI

Sirkadiyen ritim bozuklukları endojen sirkadiyen saatin çevresel ışık-karanlık döngüsüyle uyumsuzluğundan kaynaklanır. Gecikmiş faz bozukluğu en sık adölesan ve genç erişkinlerde görülür. Tipik hasta gece geç saatlere kadar uyuyamayan, sabah kalkamayan ve hafta içi kronik uyku borcu biriktiren bireydir; İlerlemiş faz bozukluğu yaşlılarda daha sıktır. Düzensiz ritim bozukluğu nörodejeneratif hastalıklarda, non-24 saatlik bozukluk ise görme engelli bireylerde sık görülür (Auger et al., 2015).

Tanımda en az 2 haftalık aktigrafi ve uyku günlüğü temel araçlardır. Loş ışık melatonin başlangıcı (DLMO) ölçümü endojen sirkadiyen fazın objektif değerlendirmesinde referans yöntemdir ve melatonin zamanlamasının belirlenmesinde değerlidir; ancak klinik

pratikte erişimi sınırlıdır. Tedavide kronoterapi, zamanlı parlak ışık tedavisi ve ekzojen melatonin kullanılır. Melatonin zamanlaması tedavi başarısını doğrudan belirler: gecikmiş fazda uyku saatinden 3-5 saat önce 0.5-3 mg; ilerlemiş fazda sabah erken saatlerde verilir. Parlak ışık tedavisi gecikmiş fazda sabah erken (10.000 lüks, 30 dakikadan fazla), ilerlemiş fazda akşam saatlerinde uygulanır. Vardiyalı çalışanlarda stratejik ışık maruziyeti planlaması, vardiya öncesi kısa uyuklamalar ve düzenli uyku-uyanıklık programı farmakolojik yaklaşımlar kadar önem taşır.

Tablo 3. Sirkadiyen Ritim Bozukluklarında Tipik Profil ve Tedavi

Bozukluk	Tipik Profil	Tedavi
Gecikmiş faz	Geç uyur, geç kalkar; adolesan/genç erişkin	Sabah parlak ışık, akşam erken melatonin (0.5-3 mg)
İlerlemiş faz	Erken uyur, erken uyanır; yaşlı	Akşam parlak ışık tedavisi
Vardiya tipi	Çalışma saatleriyle uyumsuzluk	Stratejik ışık, programlı uyuklamalar, melatonin
Non-24 saat	Görme engelli bireylerde sık	Tasimelteon veya melatonin
Düzensiz ritim	Nörodejeneratif hastalıklar	Yapılandırılmış gündüz aktivitesi ve parlak ışık
Klinik İpucu • Sirkadiyen bozukluklarda aktigrafi ve uyku günlüğü tanıda temel araçlardır; PSG endike değildir. • Melatonin zamanlaması tedavi başarısını belirler: Gecikmiş fazda erken akşam, ilerlemiş fazda ise erken sabah alınmalıdır. • Alzheimer hastalarında düzensiz ritim bozukluğu ve sundowning sendromu sık görülürler; yapılandırılmış gündüz aktivitesi ve parlak ışık semptom yükünü azaltabilir.		

PARASOMNİLER

NREM Parasomnileri

NREM parasomnileri yavaş dalga uykusundan (N3) eksik uyanma ile ilişkilidir ve konfüzyonel arousal, uyurgezerlik (somnambulism) ve gece terörlerini (pavor nocturnus) kapsar. Çocuklukta sıktır ve genellikle puberte ile geriler; erişkinde devam eden veya yeni başlayan olgularda altta yatan tetikleyiciler araştırılmalıdır. Uyku deprivasyonu, ateş, alkol, stres, OUA ve bazı

ilaçlar (zolpidem, lityum, antidepresanlar) tetikleyici olabilir (Howell, 2012).

Tedavinin temelini güvenlik önlemleri oluşturur: yatak odasının düzenlenmesi, kapı/pencere kilitleri, alt katlarda yatma, keskin nesnelerin uzaklaştırılması ve aile eğitimi. Tetikleyicilerin (uyku deprivasyonu, alkol, stres, komorbid OUA) yönetimi epizodları belirgin azaltır. Erişkin başlangıçlı, sık tekrarlayan, yaralanmaya yol açan veya stereotipik motor davranışlarla seyreden parasomnilerde noktürnal frontal lob epilepsisi ve RBD ayırıcı tanısı için video-PSG veya video-EEG değerlendirmesi düşünülmelidir. Nadiren refrakter olgularda düşük doz klonazepam veya farmakoterapi gerekebilir.

REM Uyku Davranış Bozukluğu (RBD)

RBD, REM uykusundaki kas atonisinin kaybı sonucu rüya içeriklerine uygun motor davranışların ortaya çıkması ile karakterizedir. Hastaların büyük çoğunluğu 50 yaş üstü erkektir. Tipik öykü canlı, sıklıkla tehditkâr rüyalar (kovalanma, saldırı) sırasında bağırma, yumruk atma, tekme ve yataktan düşme şeklindedir; yatak partneri sıklıkla ilk fark eden kişidir (St Louis & Boeve, 2017).

RBD, alfa-sinükleinopatiler (Parkinson hastalığı, Lewy cisimcikli demans, multisistem atrofi) için güçlü bir prodromal belirtedir. Çok merkezli uzun dönem takip çalışmalarında, idiyopatik RBD hastalarının yaklaşık %80'inden fazlasında 10-15 yıl içinde nörodejeneratif hastalık geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle idiyopatik RBD yalnızca bir uyku bozukluğu olarak değil, uzun dönem nörodejeneratif risk taşıyan bir klinik sendrom olarak değerlendirilmelidir; uzun süreli nörolojik izlem, periyodik motor ve bilişsel muayene gereklidir (Galbiati et al., 2019; Postuma et al., 2019).

Ayırıcı tanıda OUA'ya bağlı gece davranışları, noktürnal frontal lob epilepsisi ve NREM parasomnileri değerlendirilmelidir. OUA'da apne sonrası uyanma ile ortaya çıkan motor hareketler

RBD'yi taklit edebilir. ICSD-3-TR'ye göre RBD tanı kriterleri şunlardır: tekrarlayan REM uykusu davranışsal epizodları (vokalizasyon ve/veya kompleks motor davranışlar), (2) PSG'de REM uykusu sırasında atoni kaybının (REM sleep without atonia, RSWA) gösterilmesi, (3) bulguların başka bir uyku bozukluğu, mental hastalık, ilaç veya madde ile açıklanamaması. Tanıda REM uykusunda atoni kaybının objektif gösterilmesi için video-PSG temel tanısal yöntemdir. Tedavide melatonin (3-12 mg, yatmadan 30 dakika önce) güvenli profili nedeniyle ilk tercihtir; klonazepam (0.25-2 mg) ikinci basamak olup yaşlılarda ve OUA komorbiditesinde dikkat gerektirir.

Klinik İpucu

- İdiyopatik RBD, alfa-sinükleinopatilerinin erken habercisidir; uzun süreli nörolojik izlem planlanmalıdır.
- Erişkin başlangıçlı, stereotipik veya yaralanma riski taşıyan parasomnilerde nokturnal epilepsi ve RBD ayrımı için video-PSG/video-EEG düşünülmelidir.
- RBD'de melatonin yaşı ve OUA komorbiditesi olan hastalarda klonazepam tercih edilir.
- NREM parasomnilerinde tedavinin temeli güvenlik önlemleri ve tetikleyicilerin (uyku deprivasyonu, alkol, OUA) yönetilmesidir.

UYKU İLİŞKİLİ HAREKET BOZUKLUKLARI

Huzursuz Bacak Sendromu (HBS / Willis-Ekbom Hastalığı)

HBS, bacaklarda hareket ettirme dürtüsü ile karakterize, istirahat ve akşam/gece saatlerinde artan, hareketle rahatlayan bir durumdur. Hastaların önemli bir kısmında uykuya dalma güçlüğü ve yaşam kalitesinde belirgin bozulmaya neden olur. Sekonder nedenler arasında demir eksikliği, son dönem böbrek yetmezliği, gebelik (özellikle üçüncü trimester), nöropati, medulla spinalis lezyonları ve antidepresanlar (özellikle SSRI/SNRI), antihistaminikler, dopamin antagonistleri, kafein ve alkol bulunmaktadır (Allen et al., 2014).

HBS değerlendirmesinde serum ferritin düzeyinin yanı sıra transferrin satürasyonu da değerlendirilmelidir. Ferritin < 75 ng/mL veya transferrin satürasyonu < %20 olan hastalarda ilk basamak yaklaşım demir replasmanıdır (oral veya seçilmiş olgularda

intravenöz). Kronik persistan HBS'de güncel kılavuzlar ilk basamak farmakolojik tedavide alfa-2-delta ligandlarını (gabapentin, pregabalın) öne çıkarmaktadır; düşük doz dopamin agonistleri (pramipeksol, ropinirol, rotigotin) alternatif olarak kullanılabilir. Dopamin agonistlerinde augmentasyon riski özellikle dikkat gerektirir: belirtilerin gün içinde daha erken başlaması, şiddetlenmesi, üst ekstremitelere yayılması ve daha kısa istirahat süresinde başlaması augmentasyon lehine uyarıcı bulgulardır. Bu durumda alfa-2-delta ligandlara geçiş düşünülmelidir. HBS'nin ayrıntılı tanı ve tedavisi için bu kitaptaki ilgili bölüme başvurulabilir (Silber et al., 2021).

Periyodik Bacak Hareketi Bozukluğu (PLMD)

PLMD, uyku sırasında tekrarlayan stereotipik bacak hareketleri ile karakterizedir. Kesin tanı PSG'de PLMS indeksinin ≥ 15 /saat olması ve klinik yakınmalarla (insomni, gündüz uykululuğu) ilişkilendirilmesiyle konur. Periyodik bacak hareketleri (PLMS) HBS hastalarının önemli bir kısmında görülmekle birlikte, izole PLMD tanısı için HBS dışlanmalıdır. Tedavide demir eksikliği düzeltilmesi, alfa-2-delta ligandları ve düşük doz dopamin agonistleri kullanılabilir; ancak izole PLMD için tedavi ihtiyacı tartışmalıdır ve klinik etki değerlendirilerek karar verilmelidir.

Uyku İlişkili Bruksizm

Uyku ilişkili bruksizm, uyku sırasında diş sıkma veya gıcırdatma şeklinde ritmik masseter aktivitesi ile karakterizedir. Sabah baş ağrısı, temporomandibuler eklem ağrısı, çene yorgunluğu, diş aşınması ve kırıkları ile sonuçlanabilir. Tanı çoğu zaman kliniklidir; atipik veya sekonder bruksizm şüphesinde PSG masseter EMG kaydı ile desteklenebilir. Stres, anksiyete, OUA ve bazı ilaçlar (SSRI'lar) tetikleyici olabilir. Tedavide diş koruyucu (oklüzal splint), stres yönetimi, OUA komorbiditesinin varlığında CPAP ve seçilmiş olgularda kısa süreli düşük doz benzodiazepinler kullanılır (Lobbezoo et al., 2018).

Klinik İpucu

- HBS'de tedaviye başlamadan serum ferritin ve transferrin saturasyonu mutlaka kontrol edilmelidir.
- Augmentasyon belirtileri (erken başlangıç, şiddetlenme, yayılım) dopamin agonisti kullanan her hastada yakından izlenmelidir.
- PLMD tanısı yalnızca PSG ile konulabilir ve klinik yakınmalarla ilişkilendirilmesi gerekir.
- Bruksizmde OUA komorbiditesi taranmalı; varsa CPAP tedavisi bruksizmde de iyileşme sağlayabilir.

NÖROLOJİK HASTALIKLARDA UYKU BOZUKLUKLARI

Uyku bozuklukları birçok nörolojik hastalıkta sık görülür; hastalık yükünü artırır; uygun tedavi edildiğinde fonksiyonel iyileşmeye anlamlı katkı sağlayabilir. Bu bölümde en sık karşılaşılan birliktelikler ele alınmıştır.

Epilepsi ve Uyku

Epilepsi hastalarında insomni prevalansı çalışmalara göre yaklaşık %30-50; OUA prevalansı ise genel popülasyonun üzerinde bildirilmektedir. Uyku deprivasyonu nöbet eşiğini düşürür; bu nedenle düzenli uyku hijyeni epilepsi yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır. Uyku sırasında ortaya çıkan nöbetler, özellikle frontal lob epilepsileri, parasomnilerle karışabilir ve video-EEG monitörizasyonu ayırıcı tanıda belirleyicidir. Antiepileptik ilaçlar uyku mimarisini farklı şekillerde etkiler: gabapentin ve pregabalin yavaş dalga uykusunu artırarak uyku kalitesini iyileştirebilirken, levetirasetam bazı hastalarda insomni ve irritabiliteye neden olabilir. Valproatın kilo artışı yoluyla OUA riskini artırabileceği unutulmamalıdır. Komorbid OUA'nın CPAP ile tedavisi nöbet kontrolünde iyileşme sağlayabilir (Cheng et al., 2023).

İnme ve Uyku

İnme hastalarında OUA prevalansı çalışmalarda %50-70'e kadar bildirilmiştir. OUA hem bağımsız bir inme risk faktörüdür hem de inme sonrası fonksiyonel iyileşmeyi olumsuz etkiler ve nüks riskini artırabilir. Akut inme geçiren hastalarda uyku apnesi taraması önerilmektedir; erken CPAP tedavisi nöroplastisiteyi destekleyebilir ve ikincil korunmaya katkı sağlayabilir. İnme sonrası SUA da, özellikle beyin sapı ve büyük orta serebral arter inmelerinde, akut

dönemde sık görülür ve genellikle haftalar içinde gerileyebilir (Hermann & Bassetti, 2016).

Parkinson Hastalığı ve Uyku

Parkinson hastalığında uyku bozukluğu prevalansı çalışmalarda yaklaşık %60-98 arasında bildirilmiştir. RBD, motor semptomlardan yıllar önce ortaya çıkabilir ve Parkinson hastalığı ve diğer alfa-sinükleinopatiler için en güçlü prodromal belirteçlerden biridir. İdiyopatik RBD saptanan hastaların nörolojik izlemi hem erken tanı hem de gelecekteki nöroprotektif tedavi çalışmalarına katılım açısından değerlidir. Aşırı gündüz uykululuğu hem hastalığın kendisine hem de dopaminerjik tedaviye bağlı olabilir. Dopamin agonistleri önceden uyarı olmaksızın ani uyku ataklarına neden olabilir. Bu durum, özellikle araç kullanımında ciddi güvenlik riski oluşturmakta olup her hasta bu konuda açıkça bilgilendirilmelidir. İnsomni, noktüri, HBS ve uyku fragmentasyonu diğer sık sorunlardır (Abbott & Videnovic, 2023; Videnovic et al., 2014).

Alzheimer Hastalığı ve Uyku

Alzheimer hastalığında sirkadiyen ritim bozukluğu, uyku fragmentasyonu ve sundowning (gün batımı sendromu) sık görülür. SCN dejenerasyonu, melatonin salınımının azalması ve glimfatik klirensin bozulması altta yatan mekanizmalardır. Yetersiz/parçalanmış uykunun amiloid- β klirensini bozarak hastalık progresyonuna katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Gece ajitasyonu ve uyku bozukluğu bakıcı yükünü önemli ölçüde artırır; gece davranış sorunları bakıcı depresyonu ve tükenmişliği ile doğrudan ilişkilidir ve kurumsal bakıma geçişin en güçlü öngörücülerinden biridir. Yapılandırılmış gündüz aktivitesi, parlak ışık tedavisi ve düşük doz melatonin semptom yükünü azaltabilir; antipsikotik kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (Ju et al., 2014; Peter-Derex et al., 2015).

Multipl Skleroz ve Uyku

Multipl skleroz (MS) hastalarında uyku bozuklukları sık görülür ve hastalığın yorgunluk yükünün önemli bir bileşenidir.

İnsomni, HBS, OUA, noktüri (mesane disfonksiyonuna bağlı), spastisite ve nöropatik ağrı uyku kalitesini olumsuz etkileyen başlıca etkenlerdir. Depresyon ve anksiyete komorbiditesi uyku bozukluğunu daha da derinleştirir. Beyin sapı ve servikal omurilik lezyonlarında SUA ve hipoventilasyon görülebilir. MS'te yorgunluk değerlendirmesinde mutlaka uyku bozukluğu sorgulaması yapılmalıdır; tedavi edilebilir bir uyku bozukluğunun tanınması yorgunluk yükünü belirgin şekilde azaltabilir (Braley & Boudreau, 2016).

Nöromüsküler Hastalıklar ve Uyku

ALS, musküler distrofiler (özellikle Duchenne ve miyotonik distrofi), miyastenia gravis, post-polio sendromu ve diyafram zayıflığı bulunan hastalarda noktürnal hipoventilasyon klinik açıdan kritiktir. REM uykusunda interkostal ve aksesuar kasların inhibe olması diyafram zayıflığında seçici REM hipoventilasyonuna yol açar. Erken belirtiler sabah baş ağrısı, ortopne, gündüz uykululuğu, konsantrasyon güçlüğü, kilo kaybı ve sık enfeksiyonlardır. ALS'de FVC düşüklüğü, inspiratuar basınçlarda azalma (SNIP/MIP) veya noktürnal hipoventilasyon bulguları (oksimetri/transkutan PCO2 anormallliği) NIV gereksinimini düşündürür; uygun hastalarda erken NIV sağkalım ve yaşam kalitesine katkıda bulunabilir. Nöromüsküler hastalarda uyku semptomu sorgulaması ve solunum fonksiyon takibi rutin değerlendirmenin parçası olmalıdır (Boentert, 2019).

Baş Ağrısı Bozuklukları ve Uyku

Migren ve uyku bozuklukları arasında çift yönlü bir ilişki gösterilmiştir. Uyku deprivasyonu, düzensiz uyku düzeni, aşırı uyuma ve kötü uyku kalitesi migren ataklarını tetikleyebilirken, sık migren atakları, ağrı beklentisi, aşırı ilaç kullanımı, anksiyete ve depresif belirtiler de uyku kalitesini bozabilir. Hipotalamusun hem uyku-uyanıklık düzenlenmesinde hem de migrenin prodromal belirtilerinde rol alması bu ilişkinin biyolojik temelini destekler. Kronik migren hastalarında insomni prevalansı yaklaşık %40-50'ye

ulaşmaktadır. Uyku apnesinin migren benzeri sabah baş ağrılarına neden olabileceği unutulmamalıdır. Beta-blokerlerin melatonin sentezini baskılayarak uyku kalitesini bozabileceği göz önünde bulundurulmalı ve migren profilaksisinde dikkate alınmalıdır (Holland, 2014).

Küme baş ağrısı belirgin sirkadiyen ve sirkannual ritim gösterir; ataklar sıklıkla gece uykusu sırasında ortaya çıkar ve bazı çalışmalarda REM uykusu ile ilişkilendirilmiştir. Hipotalamik posterior bölgenin (özellikle suprakiazmatik çekirdek çevresi) birincil rol oynadığı belirlenmiştir. Atakların büyük çoğunluğunun belirli saatlerde tekrarlaması küme baş ağrısının uyku ile yakın bağlantısını gösterir; tedavi planında bu ritmik patern dikkate alınmalıdır.

Travmatik Beyin Hasarı ve Uyku

Travmatik beyin hasarı (TBH) sonrası insomni, hipersomni, sirkadiyen bozulma ve uyku fragmentasyonu sık görülür ve genellikle birden fazla bozukluk birlikte bulunur. Hafif TBH sonrası bile aylarca süren uyku yakınmaları bildirilmiştir. Komorbid post-travmatik stres bozukluğu, depresyon ve anksiyete uyku bozukluğunu derinleştirir ve tanısız değerlendirmede göz önünde bulundurulmalıdır (Ouellet et al., 2015).

Diyabetik Periferik Nöropati ve Uyku

Ağrılı diyabetik periferik nöropati (PDPN) hastalarında kötü uyku kalitesi (PSQI >5) prevalansı çalışmalarda %70-90'a kadar bildirilmiştir. Nöropatik ağrı şiddeti, kötü uyku kalitesinin en güçlü klinik belirleyicilerinden biri olarak gösterilmiştir. Uyku bozukluğu, depresyon ve anksiyete ile birlikte kısır döngü oluşturabilir. Gabapentinoidler hem nöropatik ağrıyı hem de uyku kalitesini iyileştirebilir; bu nedenle PDPN tedavisinde çift fayda sağlayan bir ilaç grubu olarak değerlidir.

Klinik İpucu

- İmne hastalarında OUA taraması rutin olarak yapılmalıdır; erken tedavi rehabilitasyon sonuçlarını iyileştirebilir.
- İdiyopatik RBD, Parkinson hastalığının prodromal belirtici olabilir;

uzun süreli nörolojik izlem planlanmalıdır.

- Nöromüsküler hastalarda noktöernal hipoventilasyon erken tanınmalıdır; ALS'de erken NIV, sağkalımı uzatır.
- MS'te yorgunluk değerlendirmesi uyku bozukluğu taraması olmadan tamamlanmış sayılmaz.
- Epilepside uyku yoksunluğundan kaçınılması nöbet kontrolünün temel parçasıdır.

Nörolojide Sık Kullanılan İlaçların Uyku Üzerine Etkileri

Nöroloji pratiğinde sık kullanılan birçok ilacın uyku mimarisi ve kalitesi üzerinde belirgin etkileri vardır. Bu etkilerin bilinmesi, uyku yakınması olan hastaların değerlendirilmesinde tanısal doğruluğu artırır.

Tablo 4. Nörolojide Sık Kullanılan İlaçların Uyku Üzerine Etkileri

İlaç / Grup	Uyku Üzerine Etkisi	Klinik Önemi
Levodopa	Uyku fragmentasyonu, canlı rüyalar	Gece dozunda dikkat gerektirir
Dopamin agonistleri	Ani gündüz uyku atakları, augmentasyon	Araç kullanımı uyarısı zorunludur
Gabapentin / Pregabalin	Yavaş dalga uykusunu artırır	Nöropatik ağrı ve uyku için çifte fayda
Karbamazepin	Yavaş dalga uykusunu artırır	Uyku kalitesine olumlu etki
Levetirasetam	İnsomni, iritabilite	Uyku şikayeti durumunda alternatif AEİ düşünülebilir
Valproat	Kilo artışı, OUA riskini artırır	BMI takibi yapılmalıdır
Beta-blokerler	Melatonin baskılanması, kabus	Migren profilaksisinde uyku etkisi değerlendirilmeli
SSRI / SNRI	REM baskılanması, insomni, HBS alevlenmesi	RBD'yi maskeleyebilir; MSLT öncesi kesilmelidir
Trisiklik antidepresanlar	REM baskılanması, sedasyon	Düşük dozda RBD'yi tetikleyebilir
Kolinesteraz inhibitörleri	Canlı rüyalar, insomni	Akşam dozlarından kaçınılmalıdır
Antipsikotikler	Sedasyon, RBD/PLMD tetikleme	Demansta dikkatli kullanılmalı

TANI YÖNTEMLERİ

Uyku bozuklukları tanısında kullanılan yöntemler klinik şüpheyeye göre seçilmelidir. Her uyku bozukluğu PSG gerektirmez; birçok durumda klinik öykü, uyku günlüğü veya tarama ölçekleri tanı için yeterlidir.

Polisomnografi (PSG) altın standarttır ve EEG (frontal, santral, oksipital), elektrookulografi (EOG), submental ve ekstremite EMG'si, oronazal hava akımı, torakal-abdominal solunum eforu, nabız oksimetrisi, EKG ve uyku pozisyonunu eş zamanlı kaydeder. RBD şüphesinde 4 ekstremite EMG'si ve video kaydı, hipoventilasyon şüphesinde transkutan PCO2 monitörizasyonu da eklenmelidir. Multipl uyku latansı testi (MSLT), PSG sonrası uygulanan, narkolepsi ve hipersomni tanısında kullanılan objektif gündüz uykululuk değerlendirmesidir. Aktigrafi 1-2 haftalık bilek tipi akselerometre kayıdır ve sirkadiyen ritim bozuklukları, insomni ve uzun uyku süresi belgelenmesinde kullanılır; uyku günlüğü 2 haftalık sübjektif kayıttır ve insomni ve sirkadiyen bozukluklarda temel araçtır.

Tüketici tabanlı uyku takip cihazları (akıllı saatler ve yüzükler gibi giyilebilir cihazlar) hastalar tarafından sıklıkla kliniğe getirilmektedir. Bu cihazlar trend takibi için yararlı olabilir, ancak medikal sınıf cihazlar değildir, validasyonları sınırlıdır ve özellikle uyku evresi, Obstrüktif Uyku Apnesi (OUA) ve diğer uyku bozukluklarının tanısı için PSG yerine kullanılmamalıdır. Hastaların tüketici cihaz verilerine aşırı odaklanma ("ortosomni") bazen insomniyi alevlendirebilir; bu konuda hasta eğitimi gereklidir.

Tablo 5. Klinikte Hangi Hastaya Hangi Test? — Tanısal Yaklaşım Algoritması

Klinik Şüphe	Birincil Tanı	Destekleyici Araçlar
İnsomni	Klinik öykü + uyku günlüğü	ISI, PSQI, PSG (komorbidite şüphesinde)
OUA	PSG veya HSAT	ESS, STOP-BANG, oksimetri taraması
Santral apne / hipoventilasyon	PSG (transkutan PCO2 ile)	Ekokardiyografi, FVC, gece oksimetrisi

Narkolepsi	PSG + ertesi gün MSLT	BOS hipokretin-1, HLA tiplmesi
İdiyopatik hipersomni	PSG + MSLT	24 saatlik PSG veya 1-2 haftalık aktigrafi
Sirkadiyen bozukluk	Aktigrafi + uyku günlüğü (≥ 2 hafta)	DLMO, lüks metre
RBD	Video-PSG / RSWA gösterimi	RBD tarama anketi; nörolojik muayene
HBS	Klinik tanı (IRLSSG)	Serum ferritin, transferrin saturasyonu
PLMD	PSG (PLMS indeksi ≥ 15/saat)	Klinik yakınma ile ilişkilendirme

Tablo 6: Uyku Yakınması Olan Nöroloji Hastasında Kırmızı Bayraklar

Kırmızı Bayrak	Düşündürdüğü Durum
Tanımlı apne, horlama, gündüz uykululuğu	Obstrüktif uyku apnesi
Rüya canlandırma, yataktan düşme, partnere zarar verme	REM uyku davranış bozukluğu
Gece stereotipik motor ataklar, postiktal konfüzyon	Noktürnal frontal lob epilepsisi
Sabah baş ağrısı, ortopne, FVC düşüklüğü	Noktürnal hipoventilasyon
Bacaklarda gece artan huzursuzluk, hareketle rahatlama	Huzursuz bacak sendromu
Genç yaşta gündüz uykusu atakları, katapleksi	Narkolepsi Tip 1
Geç yatıp geç kalkma, okul-iş sorunları (genç)	Gecikmiş faz bozukluğu
Tedaviye dirençli hipertansiyon ve horlama	Olası OUA
Açıklanamayan bilişsel yakınma ve horlama	OUA, ayırıcı tanıda

SONUÇ

Uyku bozuklukları, nöroloji pratiğinde sık karşılaşılan, tanı konulduğunda büyük ölçüde tedavi edilebilen ve tedavisi hastaların yaşam kalitesini, bilişsel performansını ve fonksiyonel durumunu belirgin şekilde iyileştiren klinik tablolardır. Doğru tanınmaları ve hedefe yönelik yönetimleri nörolojik hastalıklarda semptom kontrolü, fonksiyonel iyileşme ve yaşam kalitesi üzerinde doğrudan belirleyicidir.

Temel mesajlar üç başlıkta özetlenebilir: Nöroloji pratiğinde uyku bozuklukları aktif olarak sorgulanmalıdır; tedavileri hem uyku kalitesini hem de altta yatan nörolojik hastalığın seyrini olumlu etkileyebilir. (2) İnsomnide ilk basamak tedavi farmakoterapi değil, bilişsel davranışçı terapidir (BDT-İ); uyku hijyeni eğitimi tek başına yeterli değildir. (3) REM uyku davranış bozukluğu yalnızca bir uyku bozukluğu olarak değil, alfa-sinükleinopatilerin erken habercisi olarak değerlendirilmelidir; idiyopatik RBD saptanan her hasta uzun süreli nörolojik izleme alınmalıdır.

Uyku bozukluklarının sistematik sorgulanması, nörolojik bakım kalitesinin ayrılmaz bir parçasıdır. Tanı ve tedavi sürecinde multidisipliner yaklaşım — nöroloji, psikiyatri, göğüs hastalıkları, kulak burun boğaz ve uyku tıbbı arasındaki işbirliği — hasta sonuçlarını iyileştirmenin anahtarıdır. Uyku yakınmasının sorgulanması, nörolojik öykü almanın ve muayenenin rutin bir parçası olmalıdır.

Kaynakça/References

- Abbott, S. M., & Videnovic, A. (2023). Sleep disorders in Parkinson disease. *Sleep Medicine Clinics*, 18(4), 427-442.
- Allen, R. P., Picchietti, D. L., Garcia-Borreguero, D., et al. (2014). Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group consensus criteria. *Sleep Medicine*, 15(8), 860-873.
- American Academy of Sleep Medicine. (2023). International classification of sleep disorders (3rd ed., text revision). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Auger, R. R., Burgess, H. J., Emens, J. S., Deriy, L. V., Thomas, S. M., & Sharkey, K. M. (2015). Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 11(10), 1199-1236.
- Aurora, R. N., Chowdhuri, S., Ramar, K., et al. (2012). The treatment of central sleep apnea syndromes in adults. *Sleep*, 35(1), 17-40.
- Ağargün, M. Y., Kara, H., & Anlar, Ö. (1996). Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 7(2), 107-115.
- Bassetti, C. L. A., Adamantidis, A., Burdakov, D., et al. (2019). Narcolepsy: Clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Neurology*, 15(9), 519-539.
- Benjafeld, A. V., Ayas, N. T., Eastwood, P. R., et al. (2019). Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(8), 687-698.
- Berry, R. B., Chediak, A., Brown, L. K., et al. (2010). Best clinical practices for the sleep center adjustment of noninvasive positive pressure ventilation in stable chronic alveolar hypoventilation syndromes. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 6(5), 491-509.
- Berry, R. B., Quan, S. F., Abreu, A. R., et al. (2023). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events (Version 3.0). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Boentert, M. (2019). Sleep disturbances in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Current perspectives. *Nature and Science of Sleep*, 11, 97-111.
- Borbély, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A., & Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: A reappraisal. *Journal of Sleep Research*, 25(2), 131-143.
- Braley, T. J., & Boudreau, E. A. (2016). Sleep disorders in multiple sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(5), 50.

- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., III, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index. *Psychiatry Research*, 28(2), 193-213.
- Cheng, J. Y., Albuquerque, C. R. C., & Vorona, R. D. (2023). Sleep disturbances in epilepsy: Diagnosis, impact, and management. *Epilepsy & Behavior*, 140, 109119.
- Edinger, J. D., Arnedt, J. T., Bertisch, S. M., et al. (2021). Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 17(2), 255-262.
- Galbiati, A., Verga, L., Giora, E., Zucconi, M., & Ferini-Strambi, L. (2019). The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 43, 37-46.
- Hermann, D. M., & Bassetti, C. L. (2016). Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery. *Neurology*, 87(13), 1407-1416.
- Holland, P. R. (2014). Headache and sleep: Shared pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*, 34(10), 725-744.
- Howell, M. J. (2012). Parasomnias: An updated review. *Neurotherapeutics*, 9(4), 753-775.
- Ju, Y. E., Lucey, B. P., & Holtzman, D. M. (2014). Sleep and Alzheimer disease pathology: A bidirectional relationship. *Nature Reviews Neurology*, 10(2), 115-119.
- Kapur, V. K., Auckley, D. H., Chowdhuri, S., et al. (2017). Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(3), 479-504.
- Kryger, M. H., Roth, T., Goldstein, C. A., & Dement, W. C. (Eds.). (2022). *Principles and practice of sleep medicine* (7th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.
- Lobbezoo, F., Ahlberg, J., Raphael, K. G., et al. (2018). International consensus on the assessment of bruxism. *Journal of Oral Rehabilitation*, 45(11), 837-844.
- Morin, C. M., & Benca, R. (2012). Chronic insomnia. *The Lancet*, 379(9821), 1129-1141.
- Ouellet, M. C., Beaulieu-Bonneau, S., & Morin, C. M. (2015). Sleep-wake disturbances after traumatic brain injury. *The Lancet Neurology*, 14(7), 746-757.
- Patil, S. P., Ayappa, I. A., Caples, S. M., et al. (2019). Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: An American

- Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 15(2), 335-343.
- Peter-Derex, L., Yammine, P., Bastuji, H., & Croisile, B. (2015). Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Medicine Reviews*, 19, 29-38.
- Postuma, R. B., Iranzo, A., Hu, M., et al. (2019). Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: A multicentre study. *Brain*, 142(3), 744-759.
- Qaseem, A., Kansagara, D., Forcica, M. A., et al. (2016). Management of chronic insomnia disorder in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 165(2), 125-133.
- Riemann, D., Espie, C. A., Altena, E., et al. (2023). The European insomnia guideline: An update 2023. *Journal of Sleep Research*, 32(6), e14035.
- Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P., Lu, J., & Scammell, T. E. (2010). Sleep state switching. *Neuron*, 68(6), 1023-1042.
- Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition: Highlights and modifications. *Chest*, 146(5), 1387-1394.
- Sateia, M. J., Buysse, D. J., Krystal, A. D., Neubauer, D. N., & Heald, J. L. (2017). Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(2), 307-349.
- Scammell, T. E. (2015). Narcolepsy. *New England Journal of Medicine*, 373(27), 2654-2662.
- Silber, M. H., Buchfuhrer, M. J., Earley, C. J., et al. (2021). The management of restless legs syndrome: An updated algorithm. *Mayo Clinic Proceedings*, 96(7), 1921-1937.
- St Louis, E. K., & Boeve, B. F. (2017). REM sleep behavior disorder: Diagnosis, clinical implications, and future directions. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(11), 1723-1736.
- Trotti, L. M. (2017). Idiopathic hypersomnia. *Sleep Medicine Clinics*, 12(3), 331-344.
- Videnovic, A., Lazar, A. S., Barker, R. A., & Overeem, S. (2014). The clocks that time us: Circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neurology*, 10(12), 683-693.

HUZURSUZ BACAĞLAR SENDROMU

BÖLÜM 4

Orkun Zorsu¹

GİRİŞ

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS), Willis-Ekbom hastalığı olarak da adlandırılan, istirahatle ortaya çıkan veya belirginleşen, hareketle kısmen ya da tamamen düzelen ve özellikle akşam-gece şiddetlenen duyuşal rahatsızlıklar ile bacakları hareket ettirme dürtüsüyle karakterize nörolojik bir sensorimotor bozukluktur. Klinik pratikte sık görölmesine karşın tanıda gecikmeler yaşanmaktadır; bunun başlıca nedenleri arasında hastaların yakınmalarını tarif etmekte zorlanması, semptomların ağrı, huzursuzluk, kramp ya da dolaşım bozukluğu ile karıştırılması ve hekimler arasındaki farkındalık farklılıkları sayılabilir.

HBS yalnızca bacaklardaki rahatsız edici duyumlarla sınırlı değildir; uykuya dalma güçlüğü, gece uyanmaları, gündüz yorgunluğu, dikkat azalması ve yaşam kalitesinde belirgin bozulma ile de ilişkilidir. Hastalığın toplumsal yükü, yüksek prevalansı ve kronik seyirli olguların işlevsellik kaybına neden olması nedeniyle önemlidir. HBS primer ya da sekonder olabilir; demir eksikliği, gebelik, kronik böbrek yetmezliği, bazı nörolojik ve sistemik hastalıklar ile çeşitli ilaçlar sekonder formda öne çıkan nedenler arasındadır.

Tanım ve Tanı Kriterleri

HBS tanısı esas olarak klinikdir ve ayrıntılı anamnez temel belirleyicidir. Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu'nun 2014 güncel konsensus kriterlerine göre erişkin hastada tanı için beş temel özelliğın birlikte bulunması gerekir: bacakları hareket ettirme dürtüsü ve buna eşlik eden hoş olmayan duyumlar;

1Dr., T.C. Sakarya Serdivan Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniğı, ORCID: 0009-0000-7415-510X

semptomların istirahat veya inaktivite sırasında başlaması ya da kötüleşmesi; hareketle en azından aktivite sürdüğü sürece kısmen ya da tamamen düzelmesi; akşam-gece gündüze göre belirginleşmesi veya yalnızca bu saatlerde ortaya çıkması; yakınmaların başka bir tıbbi ya da davranışsal durumla daha iyi açıklanamaması (Allen et al., 2014).

Tanıyı destekleyen ek özellikler arasında aile öyküsünün varlığı, dopaminerjik tedaviye iyi yanıt ve uykuda periyodik ekstremitte hareketlerinin eşlik etmesi yer almaktadır. Uygulamada özellikle nokturnal kramplar, akatizi, polinöropatik ağrı, venöz staz ve pozisyona bağlı rahatsızlıklarla ayırıcı tanı dikkatli biçimde yapılmalıdır. Bu tabloların bir kısmı istirahatte kötüleşme bildirebilse de HBS'ye özgü sirkadiyen patern ve hareketle hızlı düzelme özelliklerini tam olarak karşılamazlar.

Tablo 1. 2014 IRLSSG konsensüs kriterlerine göre HBS tanı ölçütleri

Ölçüt	Klinik Açıklama
1. Hareket ettirme dürtüsü	Bacakları hareket ettirme isteği vardır ve buna çoğu zaman rahatsız edici veya hoş olmayan duyular eşlik eder.
2. İstirahatla artış	Semptomlar istirahat veya inaktivite sırasında başlar ya da belirginleşir.
3. Hareketle düzelme	Yürüme, gerinme veya benzeri hareketlerle en azından aktivite sürdüğü sürece kısmen ya da tamamen rahatlama olur.
4. Akşam-gece belirginleşmesi	Yakınmalar akşam veya gece saatlerinde gündüze göre daha şiddetlidir veya yalnızca bu zaman diliminde ortaya çıkar.
5. Başka durumla açıklanamama	Semptomlar bacak krampları, venöz staz, artrit, pozisyona bağlı rahatsızlık, miyalji ya da benzeri bir tıbbi/davranışsal durumla daha iyi açıklanamaz.

Kaynak: Allen et al. (2014).

Epidemiyoloji

Toplum temelli çalışmalarda HBS prevalansının genel olarak %5-10 arasında değiştiği bildirilmektedir. Ancak semptom şiddeti tanımındaki farklılıklar, tanı ölçütlerinin kullanım biçimi ve çalışma topluluğunun genetik-sosyokültürel özellikleri bu oranları

etkileyebilmektedir. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde hastalık kadınlarda erkeklere kıyasla yaklaşık 1,5 ila 2 kat daha sık görülmektedir. Yaşla birlikte prevalans artma eğilimindedir; bununla birlikte çocukluk ve ergenlik döneminde başlangıç gösteren olgular da mevcuttur. Özellikle aile öyküsü olan erken başlangıçlı hastalarda genetik yatkınlığın daha belirleyici olduğu düşünülmektedir (Allen et al., 2005; Berger et al., 2004; Picchietti & Stevens, 2008).

Türkiye’den bildirilen veriler heterojendir. Mersin’de yürütülen toplum çalışmasında beklenenden düşük bir prevalans saptanırken, Batı Karadeniz kırsal alanında kapıdan kapıya yöntemle gerçekleştirilen bir taramada farklı oranlar elde edilmiştir (Sevim et al., 2003; Tasdemir et al., 2010). Bu farklılıklar yalnızca genetik ve çevresel etkenleri değil, aynı zamanda metodolojik ve kültürel değişkenleri de yansıtır olabilir.

Patofizyoloji

HBS’nin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte güncel veriler dört temel mekanizma üzerinde yoğunlaşmaktadır: santral demir metabolizması bozukluğu, dopaminerjik sistem disfonksiyonu, sirkadiyen ritim değişiklikleri ve genetik yatkınlık (Allen & Earley, 2001; Trenkwalder et al., 2018).

Demir Metabolizması ve Dopaminerjik Sistem

Demir, tirozin hidroksilaz başta olmak üzere dopamin sentezinde görev alan enzimler için temel bir kofaktördür. Santral sinir sistemindeki demir eksikliği bu nedenle dopaminerjik iletimi bozabilir ve HBS semptomlarının ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilir. Manyetik rezonans görüntüleme ve beyin omurilik sıvısı çalışmaları, bazı HBS hastalarında periferik demir göstergeleri normal olsa bile substantia nigra başta olmak üzere bazal ganglionlarda santral demir homeostazında bozulma olduğunu ortaya koymuştur (Allen et al., 2001; Connor et al., 2003;

Earley et al., 2000). Klinik açıdan dopaminerjik ilaçlara verilen yanıt ve antidopaminerjik ilaçların semptomları kötüleştirebilmesi, dopaminerjik yolların hastalık mekanizmasındaki merkezi rolünü desteklemektedir.

Sirkadiyen Ritim ve Genetik Yatkınlık

Semptomların akşam ve gece saatlerinde belirgin biçimde artması, sirkadiyen dopaminerjik salınım değişikliklerinin ve biyolojik saat mekanizmalarının klinik görünümde işlevsel bir rol oynadığına işaret etmektedir (Baier & Trenkwalder, 2007; Michaud et al., 2004). Genetik açıdan MEIS1, BTBD9 ve PTPRD gibi lokuslarla HBS arasında güçlü ilişkiler gösterilmiştir; bu bulgular özellikle aile öyküsü pozitif hastalarda kalıtsal zeminin önemini güçlendirmiştir (Jimenez-Jimenez et al., 2018; Lyu et al., 2019; Schormair et al., 2008). MEIS1 lokusunun en yüksek genetik risk faktörü olarak öne çıkması, gelecekteki biyobelirteç araştırmaları açısından umut verici bir hedef sunmaktadır.

Klinik Özellikler

Hastalar yakınmalarını çoğunlukla karıncalanma, çekilme, gerilme, kaşınma, yanma, elektriklenme, içten huzursuzluk veya bacakların derininde yerleşmiş hoş olmayan bir his olarak tarif ederler. Semptomlar genellikle baldırlarda belirgindir; ancak uyluk, ayak, kol ve daha nadiren gövdeye yayılım da görülebilir. Bilateral olmakla birlikte şiddet ve dağılım tam simetrik olmayabilir (Kushida, 2007).

İstirahat, uzun süreli oturma, araba veya uçak yolculuğu gibi hareketin kısıtlandığı durumlar semptomları artırırken yürüme, gerinme, bacakları ovuşturma veya kısa süreli egzersiz rahatlatma sağlayabilir. Uykuya dalma güçlüğü ve gece boyunca yinelenen rahatsızlık hissi, uyku sürekliliğini bozarak gündüz aşırı uykululuk, kronik yorgunluk ve bilişsel performansta azalmaya yol açabilmektedir. Hastalığın uyku ve yaşam kalitesi üzerindeki bu çok boyutlu etkisi, klinik değerlendirmede yalnızca motor

yakınmaların değil, uyku düzeni, gündüz işlevselliği ve yaşam kalitesinin de sistematik biçimde sorgulanmasını zorunlu kılmaktadır.

Semptom şiddetinin nesnel olarak değerlendirilmesinde literatürde standart kabul edilen IRLSSG Şiddet Ölçeği (International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale) kullanılmaktadır. On sorudan oluşan bu ölçek, semptomların yoğunluğunu, sıklığını, uyku üzerindeki etkisini ve günlük işlevselliğe yansımaları değerlendirilmektedir. Toplam puan 0-40 arasında değişmekte olup 1-10 hafif, 11-20 orta, 21-30 ağır ve 31-40 çok ağır şiddeti ifade etmektedir. Ölçek hem klinik araştırmalarda birincil sonuç ölçütü olarak hem de izlem sürecinde tedavi yanıtının takibinde güvenilir bir araç olarak yaygın biçimde uygulanmaktadır (Walters et al., 2003).

Risk Faktörleri ve Sekonder Nedenler

Kadın olmak, ileri yaş, aile öyküsü, demir eksikliği ve gebelik HBS için en iyi tanımlanmış risk faktörleri arasındadır. Gebelikte özellikle üçüncü trimesterde semptomlarda artış bildirilmektedir; bunun folat ve demir metabolizmasındaki değişimler, hormonal dalgalanmalar ve uyku yapısındaki bozulmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Dunietz et al., 2017; Lee et al., 2001; Tunc et al., 2007). Kronik böbrek yetmezliği ve diyaliz hastalarında HBS prevalansı genel popülasyona kıyasla belirgin biçimde yüksektir (Mao et al., 2014). Diyabet, romatolojik hastalıklar, multipl skleroz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipotiroidi ve kronik venöz yetmezlik ile de ilişki bildirilmiştir; bu komorbid durumların klinik değerlendirmede sistematik olarak sorgulanması önerilmektedir.

İlaçlar sekonder HBS için özel bir öneme sahiptir. Antipsikotikler, bazı antidepresanlar, özellikle serotonerjik ajanlar, antihistaminikler, lityum ve dopamin antagonistleri yeni başlangıçlı HBS semptomlarına yol açabilir ya da mevcut yakınmaları

belirginleştirebilir (Jagota et al., 2012; Terao et al., 1991). Bu nedenle ilaç öyküsü yalnızca komorbiditeleri anlamak için değil, olası nedensel ilişkiyi belirlemek amacıyla da ayrıntılı olarak alınmalıdır. Güncel algoritmalar ayrıca eşlik eden obstrüktif uyku apnesinin HBS semptomlarını kötüleştirebileceğini vurgulamaktadır; bu nedenle uyku bozukluklarının da değerlendirmeye dahil edilmesi önerilmektedir (Silber et al., 2021).

Ayırıcı Tanı

HBS'nin ayırıcı tanısında en sık karıştırılan tablolar nokturnal bacak krampları, akatizi, polinöropatik ağrı, radikülopati, periferik damar hastalıkları ve pozisyona bağlı rahatsızlıklardır. Nokturnal kramplarda ağrı genellikle ani başlar ve belirli bir kas grubunda sertleşmeyle birlikte; germe manevraları ile hızla sonlanır. HBS'de ise temel yakınma sürekli bir hareket ettirme dürtüsüdür ve rahatsızlık daha dalgalı bir seyir izler. Akatizi, özellikle antipsikotik kullanan hastalarda belirgin içsel huzursuzluk ve yerinde duramama ile karakterizedir; ancak HBS'ye özgü sirkadiyen belirginleşme ve bacak odaklı duyuşal yakınmalar her zaman eşlik etmez. Hareketle düzelme, akşam-gece artışı ve istirahatle belirginleşme örüntüsünün birlikte bulunması HBS tanısını güçlü bir şekilde destekler (Ferini-Strambi, 2007; Rana et al., 2014).

Tablo 2. HBS ayırıcı tanısında öne çıkan klinik farklar

Durum	Temel Klinik Özellik	HBS'den Ayıran Ana Farklar
HBS (Willis-Ekbom)	Bacakları hareket ettirme isteği, huzursuzluk, istirahatle belirginleşme, hareketle rahatlama, akşam-gece artışı.	Belirgin sirkadiyen patern; hareket sonrasında hızlı düzelme.
Nokturnal kramplar	Belirli bir kas grubunda ani sertleşme ve şiddetli ağrı.	Genellikle tek taraflıdır; germe ile sonlanır. Sürekli hareket ettirme dürtüsü yoktur.
Akatizi	İçsel huzursuzluk, yerinde duramama, sürekli hareket etme isteği.	Sıklıkla antipsikotiklerle ilişkilidir; bacak odaklı duyuşal yakınmalar ve akşam-gece belirginleşmesi tipik değildir.
Venöz staz	Bacaklarda dolgunluk, ağırlık hissi ve şişlik.	Hareketle hızlı düzelme ve geceye özgü artış HBS'de görüldüğü kadar tipik değildir.

Durum	Temel Klinik Özellik	HBS'den Ayıran Ana Farklar
Polinöropatik ağrı	Yanma, batma, uyuşma ve dizestezi.	Şikayetler gün içine yayılır; istirahat-hareket ilişkisi ve sirkadiyen patern belirgin değildir.

Kaynak: Yazar literatürü temel alarak derlemiştir.

Tedavi Yaklaşımı

HBS tedavisi bireyselleştirilmelidir. Öncelikle semptom şiddeti, yakınmaların sıklığı, yaşam kalitesi üzerindeki etkisi ve sekonder nedenlerin varlığı belirlenmelidir. Demir eksikliği, gebelik, renal yetmezlik, periferik nöropati ya da ilaca bağlı kötüleşme saptanırsa tedavi planı bu durumların düzeltilmesini içermelidir (Silber et al., 2021; Winkelman et al., 2025).

Demir Metabolizmasının Değerlendirilmesi ve Demir Tedavisi

Güncel yaklaşımda demir metabolizmasının değerlendirilmesi yalnızca seçilmiş hastalarla sınırlandırılmamakta, HBS düşünülen her hastada sistematik demir incelemesi önerilmektedir. Bu amaçla serum demiri, ferritin, total demir bağlama kapasitesi ve transferrin satürasyonu birlikte değerlendirilmelidir. Ölçümün tercihen sabah saatlerinde ve açlık sonrası yapılması önerilir. 2021 algoritması, serum ferritini 75 µg/L ve altında, transferrin satürasyonu %45'in altında olan hastalarda oral demir tedavisinin başlanmasını önermektedir. En sık kullanılan rejim ferroz sülfat 325 mg'ın C vitamini ile birlikte günlük ya da gün aşırı verilmesidir (Silber et al., 2021).

2025 AASM kılavuzunda erişkin HBS hastaları için intravenöz ferrik karboksimaltoz güçlü öneri almış; diğer intravenöz demir preparatları ve oral ferroz sülfat için koşullu öneriler sunulmuştur. Orta-ağır semptomatik olgularda ve daha hızlı yanıt aranan durumlarda intravenöz demir seçenekleri ön plana çıkmaktadır. Çocukluk çağında ise ferroz sülfat, koşullu öneri verilen tek tedavi seçeneği olarak belirtilmiştir (Winkelman et al., 2025).

Non-farmakolojik Yaklaşımlar

Non-farmakolojik tedavi basamakları tüm hastalarda gözetilmelidir. Uyku hijyeninin düzenlenmesi, kafein, nikotin ve alkol tüketiminin azaltılması, uzun süreli immobilizasyondan kaçınma ve düzenli orta-yoğunluklu egzersiz bu yaklaşımların temelini oluşturur. Bunlara ek olarak HBS'yi kötüleştirebilecek ilaçların gözden geçirilmesi ve eşlik eden uyku bozukluklarının tedavi edilmesi semptom yönetiminde belirleyici katkı sağlayabilir (Aukerman et al., 2006; Innes et al., 2013; Lettieri & Eliasson, 2009).

Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavide son yıllardaki en önemli değişim, alfa-2-delta ligandlarının öncelikli konuma gelmesidir. Gabapentin, pregabalin ve gabapentin enakarbil, kronik persistan HBS'de ilk basamak seçenekler olarak değerlendirilmektedir. 2025 AASM kılavuzu bu üç ajan için güçlü öneri sunmuştur. Bu ilaçlar özellikle ağrı, insomnia ya da anksiyetenin eşlik ettiği olgularda ek yarar sağlayabilir, ayrıca augmentasyon riskinin dopaminerjik ajanlara kıyasla belirgin derecede düşük olması önemli bir avantaj oluşturmaktadır. Bununla birlikte gündüz sedasyonu, baş dönmesi, kilo artışı, ödem ve bilişsel yavaşlama gibi yan etkiler gözetilmeli; solunumsal yetersizlik eğilimi olan hastalarda ve opioidlerle birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır (Garcia-Borreguero et al., 2002, 2010; Winkelman et al., 2025).

Dopamin agonistleri uzun yıllar HBS tedavisinin temel seçenekleri arasında yer almış olmakla birlikte güncel kılavuzlar bu ajanlara daha temkinli yaklaşmaktadır. Pramipeksol, ropinirol ve rotigotin semptom kontrolünde etkili olmayı sürdürse de uzun süreli kullanımda augmentasyon riski nedeniyle ilk basamakta rutin tercih olmaktan uzaklaşmışlardır. 2025 AASM kılavuzu pramipeksol ve ropinirol için standart kullanıma yönelik yaklaşımını olumsuz yönde yeniden değerlendirmiştir; bu ajanları

alfa-2-delta ligandlarının kontrendike olduğu, tolere edilemediği ya da yetersiz kaldığı seçilmiş olgulara ayırmak daha güvenli bir strateji olarak görünmektedir (Bogan et al., 2006; Ferini-Strambi et al., 2008; Trenkwalder et al., 2008; Winkelman et al., 2025).

Benzodiazepinler ve benzodiazepin reseptör agonistleri, eşlik eden insomnia varlığında uykunun sürdürülmesini destekleyici amaçla kullanılabilir; ancak doğrudan semptom kontrolündeki etkileri sınırlıdır. Refrakter ve ağır olgularda düşük doz uzatılmış salımlı oksikodon başta olmak üzere opioid seçenekleri gündeme gelebilir; bu grup için güncel kılavuzlarda koşullu destek önerilmektedir. Seçilmiş hastalarda bilateral yüksek frekanslı peroneal sinir stimülasyonu da koşullu öneri almıştır (Carlos et al., 2017; Walters et al., 2001; Winkelman et al., 2025).

Tablo 3. HBS tedavi algoritması: Seçenekler ve öneri düzeyleri (2025 AASM)

Tedavi Basamağı	Seçenekler	2025 AASM Öneri Düzeyi
Demir replasmanı	IV ferrik karboksimaltoz; oral ferroz sülfat (C vitamini ile)	IV ferrik karboksimaltoz: Güçlü; oral ferroz sülfat: Koşullu
Alfa-2-delta ligandları	Gabapentin, pregabalin, gabapentin enakarbil	Güçlü öneri; kronik persistan HBS’de tercih edilmeli
Dopamin agonistleri	Pramipeksol, ropinirol, rotigotin	Standart kullanım için olumsuz yeniden konumlandırma; seçilmiş olgularla sınırlı
Refrakter/ağır olgular	Düşük doz uzatılmış salımlı oksikodon; kombinasyon tedavileri; peroneal sinir stimülasyonu	Koşullu destek

Kaynak: Winkelman et al. (2025).

Augmentasyon

Augmentasyon, HBS’de özellikle dopaminerjik tedavi sırasında ortaya çıkan, tedaviye bağlı paradoksal bir klinik kötüleşme tablosudur. Bu durumda semptomlar günün daha erken saatlerinde başlar, daha kısa istirahat süreleri sonunda ortaya çıkar, daha şiddetli seyreder ve bazen kollara ya da vücudun diğer bölgelerine yayılır. İlaça verilen yanıt süresi kısalabilir ve giderek artan doz gereksinimi gelişebilir. Hastalığın doğal progresyonundan ayrılan bu iyatrojenik kötüleşme biçiminin erken

tanınması, gereksiz doz artışlarının önlenmesi açısından kritik önem taşır (Garcia-Borreguero et al., 2016; Winkelman et al., 2025).

Son yıllarda yayımlanan veriler, pramipeksol ve ropinirol gibi dopaminerjik ajanların uzun süreli kullanımında augmentasyonun sanıldığından daha önemli bir sorun olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular 2025 AASM kılavuzunun bu ajanlara yönelik olumsuz yeniden konumlandırmasının temel gerekçelerinden birini oluşturmaktadır.

Augmentasyon geliştiğinde öncelikle demir eksikliği, tetikleyici ilaçlar, kafein, alkol kullanımı, yetersiz uyku ve eşlik eden obstrüktif uyku apnesi gibi kötüleştirici etkenler gözden geçirilmelidir. Dopaminerjik tedavinin dozunun artırılması yerine tedavinin yeniden yapılandırılması esastır. Hafif olgularda doz zamanlamasının değiştirilmesi denenebilir; ancak ilerleyici augmentasyon varlığında dopaminerjik tedavinin kademeli azaltılması, kesilmesi ya da alfa-2-delta ligandlarına geçiş önerilir. Ağır ve refrakter olgularda kombinasyon tedavileri veya seçilmiş hastalarda opioid temelli yaklaşımlar gündeme gelebilir.

Sonuç

Huzursuz Bacaklar Sendromu, sık görülen ancak çoğu zaman gözden kaçan, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi üzerinde belirgin etkileri olan kronik bir sensorimotor bozukluktur. Tanı büyük ölçüde dikkatli anamneze dayanır: istirahatle artan, hareketle düzelen ve akşam-gece belirginleşen semptom paterninin doğru biçimde tanınması gereklidir. Patofizyolojide santral demir homeostazındaki bozulma, dopaminerjik sistem işlev değişiklikleri ve genetik yatkınlık temel faktörler olarak öne çıkmaktadır.

Klinik yönetimde üç temel ilke belirleyicidir: sekonder nedenlerin dışlanması ya da düzeltilmesi, yaşam tarzı düzenlemeleri ve uygun farmakolojik tedavinin seçimi. 2025 AASM kılavuzunun getirdiği en önemli değişiklikler şöyle

özetlenebilir: erişkinlerde intravenöz ferrik karboksimaltoz için güçlü öneri; gabapentin, pregabalin ve gabapentin enakarbil için güçlü öneri; pramipeksol ve ropinirolün augmentasyon riski nedeniyle standart kullanımının olumsuz yeniden değerlendirilmesi.

Güncel kanıtlar tüm hastalarda demir durumunun değerlendirilmesini, kötüleştirici etkenlerin sistematik biçimde araştırılmasını ve tedavi seçiminde augmentasyon riskinin mutlaka gözetilmesini desteklemektedir. Erken tanı ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı hastaların uzun dönem klinik yararı açısından belirleyici önemdedir. HBS'nin yönetimi sadece semptom baskılamaya değil, aynı zamanda uzun dönem güvenlik ve sürdürülebilir klinik yarar hedeflerine de odaklanmalıdır.

Kaynakça/References

- Ahmed, N., & Videnovic, A. (2021). Hypothyroidism in restless legs syndrome. *Journal of Sleep Research*, 30(2), e13091.
- Akpınar, S. (1982). Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Archives of Neurology*, 39(11), 739.
- Allen, R. P., & Earley, C. J. (2001). Restless legs syndrome: A review of clinical and pathophysiologic features. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 18(2), 128-147.
- Allen, R. P., Barker, P. B., Wehr, F., Song, H. K., & Earley, C. J. (2001). MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology*, 56(2), 263-265.
- Allen, R. P., Picchietti, D. L., Garcia-Borreguero, D., Ondo, W. G., Walters, A. S., & Winkelman, J. W. (2014). Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group consensus criteria. *Sleep Medicine*, 15(8), 860-873.
- Allen, R. P., Walters, A. S., Montplaisir, J., Hening, W., Myers, A., Bell, T. J., & Ferini-Strambi, L. (2005). Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Archives of Internal Medicine*, 165(11), 1286-1292.
- Aukerman, M. M., Aukerman, D., Bayard, M., Tudiver, F., Thorp, L., & Bailey, B. (2006). Exercise and restless legs syndrome: A randomized controlled trial. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 19(5), 487-493.
- Baier, P. C., & Trenkwalder, C. (2007). Circadian variation in restless legs syndrome. *Sleep Medicine*, 8(6), 645-650.
- Becker, P. M., & Novak, M. (2014). Diagnosis, comorbidities, and management of restless legs syndrome. *Current Medical Research and Opinion*, 30(8), 1441-1460.
- Berger, K., Luedemann, J., Trenkwalder, C., John, U., & Kessler, C. (2004). Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Archives of Internal Medicine*, 164(2), 196-202.
- Bogan, R. K., Fry, J. M., Schmidt, M. H., Carson, S. W., & Ritchie, S. Y. (2006). Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(1), 17-27.
- Carlos, K., Prado, G. F., Teixeira, M., Conti, C. F., Tufik, S., & Poyares, D. (2017). Benzodiazepines for restless legs syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD006939.
- Connor, J. R., Wang, X. S., Allen, R. P., et al. (2003). Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology*, 61(3), 304-309.

- Daubner, S. C., Le, T., & Wang, S. (2011). Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 508(1), 1-12.
- Davis, B. J., Rajput, A., Rajput, M. L., Aul, E. A., & Eichhorn, G. R. (2000). A randomized, double-blind placebo-controlled trial of iron in restless legs syndrome. *European Neurology*, 43(2), 70-75.
- Dunietz, G. L., Lisabeth, L. D., Shedden, K., et al. (2017). Restless legs syndrome and sleep-wake disturbances in pregnancy. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(7), 863-870.
- Earley, C. J. (2003). Restless legs syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348(21), 2103-2109.
- Earley, C. J., Connor, J. R., Beard, J. L., et al. (2000). Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*, 54(8), 1698-1700.
- Ferini-Strambi, L. (2007). RLS-like symptoms: Differential diagnosis by history and clinical assessment. *Sleep Medicine*, 8(Suppl. 2), S3-S6.
- Ferini-Strambi, L., Aarskog, D., Partinen, M., et al. (2008). Effect of pramipexole on RLS symptoms and sleep. *Sleep Medicine*, 9(8), 874-881.
- Ferri, R., Koo, B. B., Picchiatti, D. L., et al. (2017). Periodic leg movements during sleep. *Sleep Medicine*, 31, 29-38.
- Garcia-Borreguero, D., Larrosa, O., de la Llave, Y., et al. (2010). Treatment of restless legs syndrome with pregabalin. *Neurology*, 74(23), 1897-1904.
- Garcia-Borreguero, D., Larrosa, O., Williams, A. M., et al. (2002). Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. *Neurology*, 59(10), 1573-1579.
- Garcia-Borreguero, D., Silber, M. H., Winkelmann, J. W., et al. (2016). Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Sleep Medicine*, 21, 1-11.
- Innes, K. E., Selfe, T. K., Agarwal, P., et al. (2013). Efficacy of an eight-week yoga intervention on symptoms of restless legs syndrome. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 19(6), 527-535.
- Jagota, P., Asawavichienjinda, T., & Bhidayasiri, R. (2012). Prevalence of neuroleptic-induced restless legs syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*, 314(1-2), 158-160.
- Jimenez-Jimenez, F. J., Alonso-Navarro, H., Garcia-Martin, E., & Agundez, J. A. G. (2018). Genetics of restless legs syndrome: An update. *Sleep Medicine Reviews*, 39, 108-121.
- Khan, F. H., Ahlberg, C. D., Chow, C. A., et al. (2017). Iron, dopamine, genetics, and hormones in the pathophysiology of restless legs syndrome. *Journal of Neurology*, 264, 1634-1641.

- Kushida, C. A. (2007). Clinical presentation, diagnosis, and quality of life issues in restless legs syndrome. *American Journal of Medicine*, 120(1 Suppl. 1), S4-S12.
- Lee, K. A., Zaffke, M. E., & Baratte-Beebe, K. (2001). Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy. *Journal of Women's Health*, 10(4), 335-341.
- Lettieri, C. J., & Eliasson, A. H. (2009). Pneumatic compression devices are an effective therapy for restless legs syndrome. *Chest*, 135(1), 74-80.
- Lyu, S., Xing, H., DeAndrade, M. P., et al. (2019). The role of BTBD9 in striatum and restless legs syndrome. *eNeuro*, 6(5).
- Mao, S., Shen, H., Huang, S., & Zhang, A. (2014). Restless legs syndrome in dialysis patients: A meta-analysis. *Sleep Medicine*, 15(12), 1532-1538.
- Michaud, M., Paquet, J., Lavigne, G., et al. (2004). Circadian rhythm of restless legs syndrome. *Annals of Neurology*, 55(3), 372-380.
- Ondo, W., & Jankovic, J. (1996). Restless legs syndrome: Clinicoetiologic correlates. *Neurology*, 47(6), 1435-1441.
- Picchietti, D. L., & Stevens, H. E. (2008). Early manifestations of restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Sleep Medicine*, 9(7), 770-781.
- Rana, A. Q., Ahmed, U. S., Chaudry, Z. M., & Vasan, S. (2014). Differentiating nocturnal leg cramps and restless legs syndrome. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 14(7), 813-818.
- Schormair, B., Kemlink, D., Roeske, D., et al. (2008). PTPRD is associated with restless legs syndrome. *Nature Genetics*, 40(8), 946-948.
- Sevim, S., Dogu, O., Kaleagasi, H., et al. (2003). Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology*, 61(11), 1562-1569.
- Silber, M. H., Buchfuhrer, M. J., Earley, C. J., et al. (2021). The management of restless legs syndrome: An updated algorithm. *Mayo Clinic Proceedings*, 96(7), 1921-1937.
- Tasdemir, M., Erdogan, H., Boru, U. T., et al. (2010). Epidemiology of restless legs syndrome in Turkish adults on the western Black Sea coast. *Sleep Medicine*, 11(1), 82-86.
- Terao, T., Terao, M., Yoshimura, R., & Abe, K. (1991). Restless legs syndrome induced by lithium. *Biological Psychiatry*, 30(11), 1167-1170.
- Trenkwalder, C., Allen, R., Hogl, B., Paulus, W., & Winkelmann, J. (2018). Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurology*, 17(11), 994-1005.

- Trenkwalder, C., Benes, H., Grote, L., et al. (2008). Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome. *Lancet Neurology*, 7(7), 595-604.
- Tunc, T., Karadag, Y. S., Dogulu, F., & Inan, L. E. (2007). Predisposing factors of restless legs syndrome in pregnancy. *Movement Disorders*, 22(5), 627-631.
- Walters, A. S., LeBrocq, C., Dhar, A., Hening, W., Rosen, R., Allen, R. P., & Trenkwalder, C. (2003). Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Medicine*, 4(2), 121-132.
- Walters, A. S., Wagner, M. L., Hening, W. A., et al. (2001). Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids. *Movement Disorders*, 16(6), 1105-1109.
- Winkelman, J. W., Berkowski, J. A., DelRosso, L. M., et al. (2025). Treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 21(1), 137-152.
- Zucconi, M., & Ferini-Strambi, L. (2004). Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Medicine*, 5(3), 293-299.

EPİLEPSİLİ HASTALARDA ANİ BEKLENMEDİK ÖLÜM

(SUDEP-Sudden Unexpected Death in Epilepsy)

FATMA BEYZA ÜNVER EREN¹

Giriş

Epilepside Ani Beklenmedik Ölüm (SUDEP), epilepsi hastalarında travma, boğulma, status epileptikus veya bilinen yapısal ve toksikolojik bir neden olmaksızın gerçekleşen ani, beklenmedik ölüm tablolarını tanımlayan klinik bir fenomendir. (Nashef et al., 1995)

Tarihçe

Epilepsi hastalarında karşılaşılan ani beklenmeyen ölüm 19. yüzyılda tartışılmaya başlansa da SUDEP kavramı, tarihsel süreçte ilk kez 20. yüzyıl literatüründe "epileptiklerin ani ölümü" olarak kayda geçmiştir. SUDEP'e ilişkin yapılan otopsilerin sonucunda net bir veri elde edilememiş olup günümüzde de halen yeterince aydınlatılamamış durumdadır. (Mackenzie Bacon, 1868; Nashef et al., 1995)

Epidemiyoloji

SUDEP riski, hastalığın seyrine ve direnç durumuna paralel olarak katlanarak artış göstermektedir. Yeni tanı alan veya remisyonda olan olgularda insidans yılda **0,35/1000** gibi düşük seviyelerde iken, medikal tedaviye dirençli kronik epilepsi olgularında bu oran **2,6 ila 4,8/1000** kadar yükselmektedir. En yüksek risk grubu ise genetik kanalopatilerin eşlik ettiği Dravet sendromu gibi malign epileptik ensefalopatiler olup, bu olgularda yıllık risk **10/1000** oranına ulaşabilmektedir.

Demografik dağılım incelendiğinde, SUDEP'in her yaş grubunda görülebileceği, çocuk ve yaşlı popülasyondaki insidansın birbirine yakın olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, en yüksek prevalans hızı **20 ila 45 yaş arasındaki genç erişkinlerde** yoğunlaşmaktadır. Cinsiyetler arası dağılımda ise erkek cinsiyetin SUDEP açısından daha yüksek bir orana sahip olduğu tespit edilmiştir. Hastaların yaşam boyu kümülatif SUDEP riski, epilepsi sendromunun alt tipine ve başlangıç yaşına bağlı olarak **%5 ile %20** arasında hesaplanmakta, bu durum SUDEP'i nöroloji pratiğinde yönetilmesi gereken en kritik mortalite bileşenlerinden biri haline getirmektedir. (Harden et al., 2017; Mann et al., 2026; Nashef et al., 2012; Tomson et al., 2005).

SUDEP Sınıflaması

Epilepsi hastasında ölüme katkıda bulunabilecek tarihsel noktaları ve eşlik eden hastalıkları dikkate alan bir sınıflandırma sistemi önerilmiştir: (Devinsky et al., 2018)

¹ Uzm. Dr., Yozgat Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Orcid: 0009-0002-1748-9554

1. **Kesin SUDEP:** Otopsi ile başka sebeplerin dışlandığı SUDEP olgusudur.
.Epilepsi hastasında ani, beklenmedik ölümdür.
.Ölüm, tanık olunmuş veya olunmamış olabilir.
.Yakın zamanda nöbet geçirilmiş olduğuna kanıt aranmasına gerek yoktur.
.Status epileptikusa bağlı değildir.
. Boğulmaya veya travmaya bağlı değildir.
2. **Kesin SUDEP + eşlik eden hastalık:** Ölüme sebep olabilecek komorbidite var ancak otopsi ile ölüm sebebinin bu hastalık olmadığı kanıtlanmıştır.
3. **Olası SUDEP:** Otopsi yapılmamış epilepsi hastasının ani beklenmedik ölümdür.
4. **Olası SUDEP+ eşlik eden hastalık:** Olası SUDEP ile aynı durum olup, ölüme katkıda bulunabilecek eşlik eden bir hastalık (örneğin kanalopati) da mevcuttur.
5. **Mümkün SUDEP:** Epilepsi hastası olup, ölümünün muhtemel alternatif bir nedeni bulunan (örneğin, suda ölü bulunan ancak boğulma olduğuna dair adli bir doğrulama yapılmamış hasta gibi) bir hastanın ani ölümdür.
6. **Neredeyse SUDEP:** Kalp ve solunum durmasından sonra hayatta kalan, yeniden canlandırılan epilepsi hastasıdır. Değerlendirme sonucunda durmanın alternatif bir nedeni bulunamamıştır.
7. **SUDEP Değil:** Açık bir alternatif ölüm nedeni belirlenen epilepsi hastasının ani ölümdür.
8. **Sınıflandırılmamış:** Teşhis koymak için yeterli bilgi yok.

Etyopatogenez

SUDEP patofizyolojisi tek bir nedene bağlanamayan, heterojen ve multiorgan disfonksiyonunu barındıran kompleks bir süreçtir. Süreçte bu farklı hipotezlerin hepsinin az ya da çok rol oynadığı, tetiği çeken şeyin ise çoğunlukla bir jeneralize tonik klonik nöbetin (JTKN) olduğu varsayılmaktadır. Ancak literatürde nöbet bulgusu olmadan ortaya çıkan SUDEP ve neredeyse SUDEP olgularının varlığı, en temel mekanizmalar hakkında dahi soru işaretlerine yer açmaktadır (Harden et al., 2017).

Solunumsal Mekanizmalar

Solunumsal disfonksiyon, SUDEP mekanizmalarının merkezinde yer alan ve terminal süreci başlatan en birincil faktör olarak kabul edilmektedir.

Merkezi (Santral) Apne ve Hipoventilasyon: Santral kökenli apnelerin, hemisferik etkilenimde fokal hadiselerle kıyasla daha sık ortaya çıktığı, solunumun düzenlenmesinde rol oynayan limbik bölgelerin de nöbet aktivitesine katılmasının apne gelişimi açısından önemli olduğu öne sürülmektedir. İktal apnelerin daha çok fokal epilepsilerde izlendiği ve kortikal kökenli olduğu, postiktal santral apnelerin ise daha çok JTKN sonrası beyin sapı

depresyonunu yansıttığı düşünülmektedir. JTKN esnasında limbik yapıların derin deşarjı, beyin sapındaki solunum merkezlerini inhibe eder. Bu durum JTKN sonrasında da devam eden derin bir merkezi apneye ve ventilasyon yetersizliğine (postiktal hipoventilasyon) yol açar. Santral apneler her ne kadar JTKN'de fokal bölgeden kaynaklı nöbetlere kıyasla daha sık ortaya çıksa da her 2 nöbette de SUDEP gözlenebilmektedir (Nobis et al., 2020; Page & Rugg-Gunn, 2018; Teran et al., 2022).

Obstrüktif Apne ve Asfiksi: Nöbet sonrasında gelişen derin bilinç kaybı ve postiktal hipotoni, üst solunum yolu obstrüksiyonuna neden olur. Özellikle hastanın yatakta yüzüstü (prone) pozisyonda olması, yumuşak dokuların ve yastığın hava yolunu tamamen kapatmasıyla obstrüktif asfiksiyi belirgin şekilde derinleştirme ihtimali üzerinde durulmaktadır (Sveinsson et al., 2018). Aynı zamanda eşlik eden iktal laringospazm SUDEP sürecinde rol alıyor olabileceği de düşünülmektedir (Stewart, 2018).

Akut Nörojenik Pulmoner Ödem: Ağır nöbetler sırasında sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonu, sistemik ve pulmoner vasküler direnci dramatik olarak artırır. Dolayısı ile kapiller geçirgenlikte artış olur ve akciğer ödemi gelişir (Terrence et al., 1981).

Kardiyak Mekanizmalar

Elde edilen bazı veriler, kalp aritmiler ve kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere kardiyojenik mekanizmaların bazı SUDEP vakalarında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. 2000'den fazla ani kalp durması vakasının incelendiği prospektif, popülasyon bazlı bir kohort çalışmasında, hastaların %4,4'ünün epilepsi öyküsü olduğu ve bu hastalar arasında tanık olunan kalp durmalarının üçte ikisinde klinik nöbet aktivitesinin görülmediği tespit edilmiştir (Kloster & Engelskjøn, 1999)

İktal Asistoli ve Bradikardi: Özellikle temporal lob kaynaklı fokal nöbetlerde, sol insular korteksin epileptik deşarja katılımı parasempatik (vagal) sistemin aşırı aktivasyonuna yol açabilmektedir. Bu durum klinik pratikte iktal bradikardi ve sıklıkla 3 saniyeden uzun süren iktal asistoliler şeklinde kendini gösterir. İktal asistoli genellikle nöbetin sonlanmasıyla kendiliğinden düzelen benign bir fenomen olarak kabul edilse de, postiktal dönemde otonomik geri dönüş mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumlarda kalıcı sinüs arrestini ve terminal kardiyak kollapsı tetikleyebilme ihtimali göz önünde bulundurulduğunda önem teşkil edebilir (Schuele et al., 2007; Surges, Scott, et al., 2009)

Malign Ventriküler Aritmiler: JTKN sırasında veya postiktal dönemde masif bir sempatik deşarj (katekolaminerjik fırtına) meydana gelir. Bu kontrolsüz sempatik aktivasyon, miyokard dokusunda elektrofizyolojik homojenliği bozarak repolarizasyon anormalliklerine yol açar. Klinik EKG kayıtlarında bu durum; ST segment depresyonu ve T dalgası inversiyonu, QT aralığında dinamik uzama veya kısaltmaları gibi miyokardiyal instabilite göstergeleri şeklinde izlenebilmektedir. Aynı zamanda bazı görüşlere göre nöbetler sırasında katekolaminlerin salınmasının kümülatif etkisi olarak kardiyomiyopatiye neden olabileceği

dolayısı ile aritmiye sekonder ani hemodinamik bozulmaya ve kardiyojenik şoka yatkınlığa yol açabileceği düşünülmüştür (Nei et al., 2004; Stöllberger et al., 2011).

İyon Kanalopatileri (SCN1A, KCNQ1) : Son yıllarda yapılan moleküler otopsi çalışmaları, SUDEP vakalarının önemli bir kısmında altta yatan yapısal bir kalp hastalığı olmaksızın, kalıtsal iyon kanalopatilerinin varlığını ortaya koymuştur. Hem merkezi sinir sistemindeki nöronlarda hem de miyokard hücrelerinde eş zamanlı olarak eksprese edilen voltaj kapılı iyon kanallarına (*SCN1A*, *SCN5A*, *KCNQ1*, *KCNH2*, *RYR2*) ait genetik mutasyonlar bu duruma neden olmaktadır. Örneğin, Dravet sendromundaki *SCN1A* mutasyonları veya uzun QT sendromuyla ilişkili *KCNQ1* mutasyonları, hastayı hem dirençli nöbetlere hem de nöbet esnasında letal kardiyak aritmilere eş zamanlı olarak duyarlı hale getirerek (kardiyo-epileptik dualite) SUDEP riskini katlamaktadır (Auerbach et al., 2016; Bagnall et al., 2016; Goldman, 2015; Shlobin et al., 2024).

Serebral Fonksiyonlar

SUDEP patofizyolojisinde solunumsal ve kardiyak kollapsı tetikleyen, bu sistemler arasındaki feedback mekanizmalarını felç eden nihai kontrol merkezi serebral korteks ve beyin sapıdır. JTK nöbetin yarattığı masif elektriksel deşarj, merkezi sinir sisteminde derin bir baskılanmaya ve hayati otonomik döngülerin kırılmasına neden olabilmektedir.

Postiktal Jeneralize EEG Süpresyonu (PJES): Postiktal Jeneralize EEG Süpresyonu (PJES), JTKN veya sekonder jeneralize fokal nöbetlerin sonlanmasını takiben, serebral korteksin elektriksel aktivitesinin yaygın, masif ve geçici olarak baskılanması (genellikle <10 µV) durumudur. Video-EEG monitorizasyon çalışmalarında varlığı ve özellikle süresi, SUDEP riski açısından klinikte kullanılan en güçlü elektrofizyolojik biyobelirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir (Lhatoo et al., 2010; Peng et al., 2017).

Beyin Sapı Uyanma (Arousal) Merkezlerinin Felci : Kortikal düzeyde başlayan postiktal jeneralize baskılanma dalgası, aşağı doğru ilerleyerek subkortikal yapıları ve beyin sapını etkisi altına almaktadır. Fizyolojik koşullarda, nöbet sonrasında gelişen akut hiperkapni, hipoksi veya asfiksi durumunda, beyin sapında yer alan asiditeye duyarlı kemoreseptörler ile retiküler aktive edici sistem, lokus coeruleus ve raphe nükleusları gibi uyanma (arousal) merkezleri hızla devreye girer. Bu aktivasyon, bireyin bilincini kısmen geri kazanmasını, hava yolunu koruyucu reaksiyonlar üretmesini ve başını yastıktan çevirerek obstrüksiyonu sonlandırmasını (kurtarıcı uyanma yanıtı) sağlar. Ancak SUDEP ile sonuçlanan terminal süreçlerde, nöbet sonrası derin beyin sapı depresyonu bu hayati uyanma mekanizmasını tamamen felç etmektedir. Özellikle amigdaloid kompleks ve ilişkili limbik yapılardan kaynaklanan senkronize yüksek genlikli epileptik deşarjlar, beyin sapındaki serotonerjik ve noradrenerjik uyanma nöronlarını doğrudan inhibe eder. Hayvan modellerinde ve insan kafa içi elektrot çalışmalarında gösterildiği üzere, postiktal dönemde bu merkezlerin elektriksel olarak baskılanması, hastanın maruz kaldığı ağır hipoksi ve hiperkapni stimulusuna karşı yanıtsız kalmasına (arousal failure) yol açar. Sonuç olarak, hava yolu mekanik olarak kapanan ve yüzüstü (prone) pozisyonda kalan hasta, asfiksiye karşı uyanma refleksi üretemez; bu koruyucu reaksiyonun kaybı, hipoksik kısır döngüyü derinleştirerek tabloyu terminal apne ve

nihai kardiyopulmoner arrest sürecine taşıdığı düşünülmektedir. Akut dönemde nöbete cevaben gelişen global inhibitör yanıt, kronik dönemde ise hastalığın sebep olduğu hasar ve bu bölgedeki nöronal kayıplarla ilişkili olabileceği de düşünülmektedir (Devinsky et al., 2016; Dlouhy et al., 2015; Massey et al., 2014; Patodia et al., 2018).

Otonom Disfonksiyon: SUDEP patogenezinde otonomik disregülasyonun önemli bir rolü olduğuna dair kuvvetli kanıtlar vardır. Bazı görüşlere göre sempato-vagal dengenin akut bozulması yani nöbet esnasında ve hemen sonrasında sempatik sinir sisteminde masif bir aktivasyon (katekolaminerjik fırtına) gerçekleşirken, buna bağlı gelişen aşırı vagal (parasempatik) deşarjlar eşlik edebilir. Sempatovagal dengenin bu denli dinamik ve kontrolsüz dalgalanması, kalbin baroreseptör refleksi duyarlılığını felç ederek otonomik regülasyon gücünü ortadan kaldırır. SUDEP riski yüksek olan kronik epilepsi hastalarında yapılan uzun süreli EKG ve Holter monitorizasyonları ile , interiktal ve postiktal dönemlerde kalp hızı değişkenliğinin dramatik şekilde azaldığı gözlenmesi otonom sinir sisteminin kalbin ritmik adaptasyon yeteneği üzerindeki kontrolünü yitirdiğinin kronik ve bağımsız bir göstergesidir. Bu durum miyokard ventriküler aritmilere karşı tamamen savunmasız bırakır. Bunun yanı sıra nöbetler sırasında sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonu, sistemik ve pulmoner vasküler direnci dramatik olarak artırır. Dolayısı ile kapiller geçirgenlikte artış olur ve akciğer ödemi gelişir. Sonuç olarak, merkezi kökenli otonomik disfonksiyon, epileptik nöbetin lokal deşarjından ziyade, sinir sisteminin kardiyovasküler ve solunumsal sistemler üzerindeki koruyucu ağı çökmesini ifade eder ve SUDEP'e giden son ortak yolağı oluşturur (Kiryachkov et al., 2021; Surges & Sander, 2012; Surges, Thijs, et al., 2009; Terrence et al., 1981; van Westrhenen et al., 2019).

Diğer Hipotezler

Serotonin Hipotezi:Yapılan bazı çalışmalar, selektif serotonin geri alım inhibitör kullanımının iktal hipoksemiye azaltabileceği buna bağlı solunum arrestlerine engel olabileceğine dair kanıtlar elde etmiştir. Bununla birlikte bu ilaçların beyin hangi bölgelerinde hangi reseptör yollarına etki ederek bunu yaptığı henüz bilinmemekte olup her ne kadar profilaktik kullanımını önerebilecek yeterli kanıt olmasa da bu bağlamda daha fazla çalışma gerekmektedir (Bateman et al., 2010; Faingold et al., 2014).

Adenozin Hipotezi:Adenozin, merkezi sinir sisteminde nöronal eksitabiliteyi ve sinaptik iletimi dengeleyen güçlü endojen inhibitör nöromodülatörlerden biridir. JTKN sırasında, hücre metabolizmasının ve ATP tüketiminin dramatik şekilde artması, hücre içi adenozin seviyelerinin hızla yükselmesine ve bu molekülün ekstrasellüler alana masif düzeyde salınmasına yol açar. Literatürde "adenozin hipotezi" olarak tanımlanan bu süreç, nöbetin durdurulmasında hayati bir fizyolojik mekanizma üstlense de, postiktal dönemde aşırı

salınımının devam etmesi SUDEP patofizyolojisini doğrudan tetikleyen ölümcül bir bileşene dönüşebilmektedir. Presinaptik A1 reseptör aktivasyonu nöbeti baskımlarken, A2A uyarımları ile prokonvülzan etki göstermektedir. Aşırı A1 reseptör uyarımı ile birlikte baskılanmış A2A reseptör aktivitesi solunum depresyonuna neden olarak SUDEP riskinde artışa neden olabilir (Faingold & Feng, 2023).

Risk Faktörleri

Değiştirilemez Risk Faktörleri: Yapılan çalışmalara göre ön planda erkek cinsiyet, erken nöbet başlangıç yaşı(<16 yaş),uzun hastalık süresi(>15 yıl),20-40 yaşları arasında olmak ve zihinsel gerilik değiştirilemez risk faktörleri başlığı altında sayılabilir (Hesdorffer et al., 2011; Sveinsson et al., 2023).

Genetik Risk Faktörleri: Hem merkezi sinir sistemindeki nöronlarda hem de miyokard hücrelerinde eş zamanlı olarak eksprese edilen voltaj kapılı iyon kanal (Sodyum kanalları: *SCN1A* ve *SCN5A*, Potasyum kanalları: *KCNQ1* ve *KCNH2*, Kalsiyum kanalı:*RYR2*) ait genetik mutasyonları, miyokardı kardiyak aritmilere duyarlı hale getirerek (kardiyo-epileptik dualite) SUDEP riskini katlamaktadır. Bunun yanı sıra bazı çalışmalarda opioid, GABA ve glutamat yollarını ilgilendiren genetik mutasyonlar da SUDEP ile ilişkilendirilmiştir (Bagnall et al., 2017; Friedman et al., 2018; Goldman et al., 2016).

Değiştirilebilir Risk faktörleri: SUDEP insidansını düşürmede ana hedefi oluşturan bu faktörlerin modifikasyonu, epilepsiye bağlı mortalitenin önlenmesinde en efektif klinik stratejilerden biridir. Bu başlık altında nöbet özellikleri, tedavi özellikleri, yaşam tarzı ve komorbiditeler sıralanabilir.

Nöbet Özellikleri: JTKN varlığı, yılda >3 JTKN, 1-5 yılda nöbetsizliğin sağlanamaması, ekstraparotal nöbetler, nöbet esnasında yüz üstü pozisyon, postiktal immobilité, nokturnal nöbet en önemli risk faktörleri arasındadır. SUDEP' in engellenmesi için yapılacak en önemli şey nöbet kontrolünü sağlamak ve nöbet sayısını yılda 3'ten daha aza indirmektir. Nokturnal nöbetler diurnal nöbetlere göre daha riskli konumdadır. Hem daha ciddi ve uzun süreli hipoksemi eşlik eder hem de EEG görüntülemesinde postiktal jeneralize supresyon eşlikçidir. İktal ve postiktal immobilité ve prone pozisyonunun solunum problemlerini kötüleştirdiği hatta boğulmaya yol açabildiği düşünülmektedir. Aynı zamanda nöbetin başındaki pozisyonun nöbetin sonu için öngörücü olduğu özellikle nokturnal nöbet öyküsü olanlarda uyku pozisyonlarının düzeltilmesi bağlamının önem edebileceği düşünülmektedir. Nöbet lokalizasyonu ise tartışmaya açık bir noktada olup yapılan bazı çalışmalara göre ekstraparotal başlangıçlı nöbetlerin riski artırabileceği bildirilmektedir. Bu bağlamda ekstraparotal bölgeden kaynaklanan nöbetlerdeki tedavi başarısının klasik temporal lob epilepsisi veya idiyopatik jeneralize epilepsiye kıyasla daha düşük olması rol oynayabilir

(DeGiorgio et al., 2017; Harden et al., 2017; Lamberts et al., 2012; Liebenthal et al., 2015; Ryvlin et al., 2026).

Tedavi Özellikleri: Uygun olmayan antiepileptik kullanımı,>3'ten fazla antiepileptik ilaç ihtiyacı, sık antiepileptik ilaç değişikliği (3-5/yıl), tedavi uyumsuzluğu bu başlık altında sıralanabilir. En az sayıda, en uygun ilaçla, en etkin nöbet kontrolünü sağlamak amaçlanmalıdır. Antiepileptik bazı ilaçların her ne kadar SUDEP ile ilişkisi araştırılmış olsa da ilişkilendirilememiş olup bütün literatür göz önünde bulundurulduğunda jeneralize epilepsili kadınlarda lamotrijin kullanımının düşük de olsa risk artışına yol açabileceğine dair bulgular mevcuttur (DeGiorgio et al., 2017; Harden et al., 2017; Hesdorffer et al., 2011).

Yaşam Tarzı: Alkol ve madde kullanımı SUDEP için aşık bir risk faktörüdür. Yalnız yaşamak, yüz üstü pozisyonda uyunması riski artırma ihtimali olan diğer faktörlerdendir (Catcheside et al., 2014; Scorza et al., 2020; Sveinsson et al., 2018).

Komorbiditeler: SUDEP riskini artıran psikiyatrik komorbiditelerin epilepsi bireylerde topluma nazaran görece daha sık gözleendiği göz önünde bulundurulmalıdır. Aynı zamanda bazı anksiyolitikler ve antipsikotiklerin hem santral depresyon hem de nöbet eşliğini düşürmesi sebebi ile risk teşkil ettiği göz önünde bulundurulmalı ilaç-ilaç etkileşimine dikkat edilmelidir. Bunun aksine depresyon tedavisinde kullanılan selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin postiktal apnelerin azaltılmasını sağlayarak SUDEP riskinde bir miktar düşüşe neden olabileceğine dair veriler elde edilmiştir. Altta yatan bir aritmi (uzun QT sendromu-potasyum kanal mutasyonu eşlikçisi gibi) veya obstruktif uyku apne sendromu da SUDEP riskini artırabilir. Erken teşhis ve tedavi mortalite riskini azaltabilir. Çocuklar her ne kadar yetişkinlere nazaran SUDEP açısından düşük risk içerse de epilepsi sendromlarının çeşitliliği, tedavi uyumsuzluğu, multiorgan tutulumları sebebiyle komorbidite takibi SUDEP riski açısından yakın takibi önem teşkil etmektedir. Dravet sendromu gibi dirençli epilepsili çocuk vakalarında basit bir enfeksiyon bile SUDEP riskini önemli derecede artırabilir. Bu bağlamda çocuk hastalar kendi özelinde değerlendirilmeli ve yakın takibe alınmalıdır (Bateman et al., 2010; McCarter et al., 2018; Nilsson et al., 1999; Saxena et al., 2018).

Klinik Yönetim ve Risk Azaltma Stratejileri

SUDEP riskinin yönetimi; nöbet kontrolünün optimizasyonu, invaziv ya da non-invaziv ileri tedavi modalitelerinin uygulanması ve hasta bazında yaşam tarzı modifikasyonlarının bir arada yürütüldüğü çok bileşenli bir klinik yaklaşımı gerektirmektedir. Bu stratejilerin temel amacı, SUDEP açısından en birincil risk faktörü olan jeneralize tonik-klonik nöbetlerin sıklığını ve şiddetini minimize etmektir.

Agresif nöbet kontrolü; SUDEP riskini düşürmede en efektif kanıta dayalı klinik yaklaşımdır. Amaç hastanın sıfır JTKN hedefine ulaştırılmasıdır. Özellikle fokal başlangıçlı

dirençli epilepsilerde, sekonder jeneralizasyonu yüksek oranda baskıladığı klinik çalışmalarla gösterilen yeni nesil antiepileptik ilaçların (örneğin cenobamate) tedavi protokollerine erken dönemde eklenmesi, mortalite oranlarını genel popülasyon seviyelerine indirebilmektedir (Harden et al., 2017; Shlobin et al., 2024; Sperling et al., 2025).

Tedavi Uyumunun İzlenmesi; terapötik ilaç plazma seviyeleri ve zayıf tedavi uyumu doğrudan rebound küme nöbetlerini indüklediğinden, klinisyenin düzenli terapötik ilaç monitorizasyonu yapması ve hastayı bu konuda mutlak suretle bilinçlendirmesi şarttır (Mann et al., 2026).

Epilepsi cerrahisi ve nörositümulasyon cihazları; başarılı sonuçlandığında SUDEP riskinde dramatik bir azaltmayı da beraberinde getirir. Yapılan çalışmalara göre cerrahiye uygun olgular başarılı olduğunda antiepileptik kullanımına nazaran SUDEP riskinde daha belirgin düşüşe yol açtığı bulunmakla birlikte, cerrahiye dirençli epilepsi hastalarda ise nörostimülasyon cihazları (Vagus sinir stimülasyonu, Derin beyin stimülasyonu vb.), tedavi seçenekleri sunar ve uzun dönem veriler, bu yöntemlerin özellikle SUDEP riskini düşürmede etkili olduğunu göstermektedir. Dirençli epilepsili bireylerle uygun seçeneklerin ve risk skalasının paylaşılması ve bu konuda cesaretlendirilmesi SUDEP açısından önem teşkil etmektedir (DeGiorgio et al., 2017; Ryvlin et al., 2014).

Giyilebilir teknolojiler ve alarm sistemleri; nöbet anında hastanın yanında kimsenin bulunmaması SUDEP mekanizmasını doğrudan kolaylaştırdığından, ev ortamında jeneralize konvülsiyonları saptayabilen giyilebilir hareket sensörleri (akıllı saat tabanlı akselerometreler), elektrodermal aktivite ölçerler ve yatak alarmları klinik yönetimde önemli bir yer tutmaktadır. Bu cihazlar, nöbeti "tanıksız" olmaktan çıkarıp refakatçiyi uyararak sürece "tanıklı" hale getirmeyi hedefler (Ryvlin et al., 2026).

Postiktal erken erişim ve refakatçi eğitimi; Gece takibi veya aynı odada bir refakatçinin bulunması, SUDEP riskini majör oranda azaltan kondisyonel bir koruyucu önlemdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 yılında yayınladığı bilgiler ışığında nöbet sonrasındaki kritik erken postiktal dönemde refakatçinin hastaya yapacağı basit bir taktıl uyarım veya hastayı yüzüstü pozisyonundan lateral/supine pozisyona çevirme müdahalesi, baskılanmış beyin sapı uyanma merkezlerini aktive ederek fatal merkezi apnelerin kırılmasını sağlayabilir.

Çevresel Önlemler: Gece nöbeti geçiren hastaların yataklarında, hava akış direncini düşüren ve yüzüstü dönme durumlarında dahi anti-asfiksi yastıklarının kullanımı, mekanik boğulma riskini azaltmaya yönelik pratik birer bariyer önlem olarak önerilmektedir (Catcheside et al., 2014).

Hasta ve Yakınları ile İletişim Stratejileri

Bilgilendirme Zamanlaması ve Metodu: Geçmişte klinisyenler arasında yaygın olan "anksiyeteyi artırmama" gerekçesiyle SUDEP riskini gizleme eğilimi, güncel etik kılavuzlar doğrultusunda yerini "şeffaf ve erken bilgilendirme" modeline bırakmıştır. Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) ve Amerikan Epilepsi Topluluğu (AES) kılavuzları, SUDEP riskinin epilepsi tanısı konulan her hasta ve yakını ile (özellikle JTK nöbetleri olan kohortta) rutin klinik vizitlerin bir parçası olarak dürüstçe paylaşılmasını önermektedir.

Risk İletişiminin Çerçevesi: Bilgilendirme yapılırken riskin sadece mutlak oranları değil, bunun "önlenebilir ve değiştirilebilir" bir süreç olduğu vurgulanmalıdır. Hastaya tedavi uyumunun, gece gözetiminin ve anti-asfiksi önlemlerinin önemi anlatılarak, bilgilendirmenin bir anksiyete kaynağı yerine tedavi uyumunu artıran terapötik bir araca dönüştürülmesi hedeflenir.

Sonuç

SUDEP yalnızca patofizyolojik ve klinik bir kategori değil; hasta-hekim ilişkisi, bilgilendirilmiş onam süreçleri, yas yönetimi ve post-mortem adli incelemeler gibi çok boyutlu etik ve yasal bileşenleri barındıran önemli bir alandır. Klinisyenlerin bu süreçleri profesyonel ve yapılandırılmış bir algorithmada yönetmesi gerekmektedir. Her ne kadar etyopatogeneizde tartışılan birçok mekanizma olsa da nihai hedef hasta özelinde nöbet sıklığını en aza indirmek ve değiştirilebilir faktörler üzerinde yoğunlaşmaktır.

Kaynakça/References

- Auerbach, D. S., McNitt, S., Gross, R. A., Zareba, W., Dirksen, R. T., & Moss, A. J. (2016). Genetic biomarkers for the risk of seizures in long QT syndrome. *Neurology*, 87(16), 1660-1668. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003056>
- Bagnall, R. D., Crompton, D. E., Petrovski, S., Lam, L., Cutmore, C., Garry, S. I., Sadleir, L. G., Dibbens, L. M., Cairns, A., Kivity, S., Afawi, Z., Regan, B. M., Duflou, J., Berkovic, S. F., Scheffer, I. E., & Semsarian, C. (2016). Exome-based analysis of cardiac arrhythmia, respiratory control, and epilepsy genes in sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol*, 79(4), 522-534. <https://doi.org/10.1002/ana.24596>
- Bagnall, R. D., Crompton, D. E., & Semsarian, C. (2017). Genetic Basis of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol*, 8, 348. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00348>
- Bateman, L. M., Li, C. S., Lin, T. C., & Seyal, M. (2010). Serotonin reuptake inhibitors are associated with reduced severity of ictal hypoxemia in medically refractory partial epilepsy. *Epilepsia*, 51(10), 2211-2214. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02594.x>
- Catcheside, P. G., Mohtar, A. A., & Reynolds, K. J. (2014). Airflow resistance and CO2 rebreathing properties of anti-asphyxia pillows designed for epilepsy. *Seizure*, 23(6), 462-467. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.03.007>
- DeGiorgio, C. M., Markovic, D., Mazumder, R., & Moseley, B. D. (2017). Ranking the Leading Risk Factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol*, 8, 473. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00473>
- Devinsky, O., Bundock, E., Hesdorffer, D., Donner, E., Moseley, B., Cihan, E., Hussain, F., & Friedman, D. (2018). Resolving ambiguities in SUDEP classification. *Epilepsia*, 59(6), 1220-1233. <https://doi.org/10.1111/epi.14195>
- Devinsky, O., Hesdorffer, D. C., Thurman, D. J., Lhatoo, S., & Richerson, G. (2016). Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol*, 15(10), 1075-1088. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30158-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30158-2)
- Dlouhy, B. J., Gehlbach, B. K., Kreple, C. J., Kawasaki, H., Oya, H., Buzza, C., Granner, M. A., Welsh, M. J., Howard, M. A., Wemmie, J. A., & Richerson, G. B. (2015). Breathing Inhibited When Seizures Spread to the Amygdala and upon Amygdala Stimulation. *J Neurosci*, 35(28), 10281-10289. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0888-15.2015>
- Faingold, C. L., & Feng, H. J. (2023). A unified hypothesis of SUDEP: Seizure-induced respiratory depression induced by adenosine may lead to SUDEP but can be prevented by autoresuscitation and other restorative respiratory response mechanisms mediated by the action of serotonin on the periaqueductal gray. *Epilepsia*, 64(4), 779-796. <https://doi.org/10.1111/epi.17521>
- Faingold, C. L., Kommajosyula, S. P., Long, X., Plath, K., & Randall, M. (2014). Serotonin and sudden death: Differential effects of serotonergic drugs on seizure-induced respiratory arrest in DBA/1 mice. *Epilepsy & Behavior*, 37, 198-203. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.06.028>
- Friedman, D., Kannan, K., Faustin, A., Shroff, S., Thomas, C., Heguy, A., Serrano, J., Snuderl, M., & Devinsky, O. (2018). Cardiac arrhythmia and neuroexcitability gene variants in resected brain

- tissue from patients with sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *npj Genomic Medicine*, 3, 9. <https://doi.org/10.1038/s41525-018-0048-5>
- Goldman, A. M. (2015). Mechanisms of sudden unexplained death in epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 28(2), 166-174. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000184>
- Goldman, A. M., Behr, E. R., Semsarian, C., Bagnall, R. D., Sisodiya, S., & Cooper, P. N. (2016). Sudden unexpected death in epilepsy genetics: Molecular diagnostics and prevention. *Epilepsia*, 57 Suppl 1(Suppl 1), 17-25. <https://doi.org/10.1111/epi.13232>
- Harden, C., Tomson, T., Gloss, D., Buchhalter, J., Cross, J. H., Donner, E., French, J. A., Gil-Nagel, A., Hesdorffer, D. C., Smithson, W. H., Spitz, M. C., Walczak, T. S., Sander, J. W., & Ryvlin, P. (2017). Practice Guideline Summary: Sudden Unexpected Death in Epilepsy Incidence Rates and Risk Factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*, 17(3), 180-187. <https://doi.org/10.5698/1535-7511.17.3.180>
- Hesdorffer, D. C., Logroscino, G., Benn, E. K., Katri, N., Cascino, G., & Hauser, W. A. (2011). Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology*, 76(1), 23-27. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318204a36a>
- Kiryachkov, Y. Y., Bosenko, S. A., Muslimov, B. G., & Petrova, M. V. (2021). Dysfunction of the Autonomic Nervous System and its Role in the Pathogenesis of Septic Critical Illness (Review). *Sovrem Tekhnologii Med*, 12(4), 106-116. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.4.12>
- Kloster, R., & Engelskjøn, T. (1999). Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and a search for risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67(4), 439-444. <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.4.439>
- Lamberts, R. J., Thijs, R. D., Laffan, A., Langan, Y., & Sander, J. W. (2012). Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia*, 53(2), 253-257. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03360.x>
- Lhatoo, S. D., Faulkner, H. J., Dembny, K., Trippick, K., Johnson, C., & Bird, J. M. (2010). An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol*, 68(6), 787-796. <https://doi.org/10.1002/ana.22101>
- Liebenthal, J. A., Wu, S., Rose, S., Ebersole, J. S., & Tao, J. X. (2015). Association of prone position with sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology*, 84(7), 703-709. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001260>
- Mackenzie Bacon, G. (1868). ON THE MODES OF DEATH IN EPILEPSY. *The Lancet*, 91(2331), 555-556. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)61743-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)61743-X)
- Mann, C., Schubert-Bast, S., Rosenow, F., & Strzelczyk, A. (2026). Current perspectives in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): epidemiology, research approaches and pathways to prevention. *Neurol Res Pract*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s42466-026-00480-w>
- Massey, C. A., Sowers, L. P., Dlouhy, B. J., & Richerson, G. B. (2014). Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. *Nat Rev Neurol*, 10(5), 271-282. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.64>
- McCarter, A. R., Timm, P. C., Shepard, P. W., Sandness, D. J., Luu, T., McCarter, S. J., Dueffert, L., Dresow, M., Feemster, J. C., Cascino, G. D., So, E. L., Worrell, G. A., Britton, J. W., Sherif, A., Jaliparthi, K., Chahal, A. A., Somers, V. K., & St Louis, E. K. (2018). Obstructive sleep apnea in refractory epilepsy: A pilot study investigating frequency, clinical features, and association with risk of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*, 59(10), 1973-1981. <https://doi.org/10.1111/epi.14548>
- Nashef, L., Sander, J., & Shorvon, S. (1995). Mortality in epilepsy. *Recent advances in epilepsy*, 6, 271-287.
- Nashef, L., So, E. L., Ryvlin, P., & Tomson, T. (2012). Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*, 53(2), 227-233. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03358.x>

- Nei, M., Ho, R. T., Abou-Khalil, B. W., Drislane, F. W., Liporace, J., Romeo, A., & Sperling, M. R. (2004). EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia*, 45(4), 338-345. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.05503.x>
- Nilsson, L., Farahmand, B. Y., Persson, P. G., Thiblin, I., & Tomson, T. (1999). Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Lancet*, 353(9156), 888-893. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)05114-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)05114-9)
- Nobis, W. P., González Otárola, K. A., Templer, J. W., Gerard, E. E., VanHaerents, S., Lane, G., Zhou, G., Rosenow, J. M., Zelano, C., & Schuele, S. (2020). The effect of seizure spread to the amygdala on respiration and onset of ictal central apnea. *J Neurosurg*, 132(5), 1313-1323. <https://doi.org/10.3171/2019.1.Jns183157>
- Page, T., & Rugg-Gunn, F. J. (2018). Bitemporal seizure spread and its effect on autonomic dysfunction. *Epilepsy Behav*, 84, 166-172. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.03.016>
- Patodia, S., Somani, A., O'Hare, M., Venkateswaran, R., Liu, J., Michalak, Z., Ellis, M., Scheffer, I. E., Diehl, B., Sisodiya, S. M., & Thom, M. (2018). The ventrolateral medulla and medullary raphe in sudden unexpected death in epilepsy. *Brain*, 141(6), 1719-1733. <https://doi.org/10.1093/brain/awy078>
- Peng, W., Danison, J. L., & Seyal, M. (2017). Postictal generalized EEG suppression and respiratory dysfunction following generalized tonic-clonic seizures in sleep and wakefulness. *Epilepsia*, 58(8), 1409-1414. <https://doi.org/10.1111/epi.13805>
- Ryvlin, P., Gilliam, F. G., Nguyen, D. K., Colicchio, G., Iudice, A., Tinuper, P., Zamponi, N., Aguglia, U., Wagner, L., Minotti, L., Stefan, H., Boon, P., Sadler, M., Benna, P., Raman, P., & Perucca, E. (2014). The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmaco-resistant focal epilepsy: the PuLSE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia*, 55(6), 893-900. <https://doi.org/10.1111/epi.12611>
- Ryvlin, P., Huot, M., Valton, L., Maillard, L., Bartolomei, F., Derambure, P., Hirsch, E., Michel, V., Chassoux, F., Petit, J., Crespel, A., Biraben, A., Navarro, V., Kahane, P., De Toffol, B., Thomas, P., Rosenberg, S., Bernini, A., Charlois, A. L.,...Rheims, S. (2026). Seizure-related biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in drug-resistant focal epilepsy (REPO(2)MSE): a prospective, multicentre case-control study. *Lancet Neurol*, 25(1), 50-60. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(25\)00379-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(25)00379-5)
- Saxena, A., Jones, L., Shankar, R., McLean, B., Newman, C. G. J., & Hamandi, K. (2018). Sudden unexpected death in epilepsy in children: a focused review of incidence and risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 89(10), 1064-1070. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317702>
- Schuele, S. U., Bermeo, A. C., Alexopoulos, A. V., Locatelli, E. R., Burgess, R. C., Dinner, D. S., & Foldvary-Schaefer, N. (2007). Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology*, 69(5), 434-441. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000266595.77885.7f>
- Scorza, C. A., Guimarães-Marques, M., Girão, E. R. C., Nejm, M., Finsterer, J., Girão, M., Younes, R. N., Laranjeira, R. R., & Scorza, F. A. (2020). Alcohol and sudden unexpected death in epilepsy: do not pop the cork. *Clinics (Sao Paulo)*, 75, e1770. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1770>
- Shlobin, N. A., Thijs, R. D., Benditt, D. G., Zeppenfeld, K., & Sander, J. W. (2024). Sudden death in epilepsy: the overlap between cardiac and neurological factors. *Brain Commun*, 6(5), fcae309. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae309>
- Sperling, M. R., Rosenfeld, W. E., Watson, J., & Klein, P. (2025). Seizure freedom and reducing the risk of sudden unexpected death in patients with focal epilepsy treated with cenobamate or other antiseizure medications. *Epilepsia*, 66 Suppl 1(Suppl 1), 4-14. <https://doi.org/10.1111/epi.18307>
- Stewart, M. (2018). An explanation for sudden death in epilepsy (SUDEP). *The Journal of Physiological Sciences*, 68(4), 307-320. <https://doi.org/10.1007/s12576-018-0602-z>
- Stöllberger, C., Wegner, C., & Finsterer, J. (2011). Seizure-associated Takotsubo cardiomyopathy. *Epilepsia*, 52(11), e160-167. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03185.x>

- Surges, R., & Sander, J. W. (2012). Sudden unexpected death in epilepsy: mechanisms, prevalence, and prevention. *Curr Opin Neurol*, 25(2), 201-207. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3283506714>
- Surges, R., Scott, C. A., & Walker, M. C. (2009). Peri-ictal atrioventricular conduction block in a patient with a lesion in the left insula: case report and review of the literature. *Epilepsy Behav*, 16(2), 347-349. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.07.036>
- Surges, R., Thijs, R. D., Tan, H. L., & Sander, J. W. (2009). Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Nat Rev Neurol*, 5(9), 492-504. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.118>
- Sveinsson, O., Andersson, T., Carlsson, S., & Tomson, T. (2018). Circumstances of SUDEP: A nationwide population-based case series. *Epilepsia*, 59(5), 1074-1082. <https://doi.org/10.1111/epi.14079>
- Sveinsson, O., Andersson, T., Carlsson, S., & Tomson, T. (2023). Type, Etiology, and Duration of Epilepsy as Risk Factors for SUDEP: Further Analyses of a Population-Based Case-Control Study. *Neurology*, 101(22), e2257-e2265. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000207921>
- Teran, F. A., Bravo, E., & Richerson, G. B. (2022). Sudden unexpected death in epilepsy: Respiratory mechanisms. *Handb Clin Neurol*, 189, 153-176. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-91532-8.00012-4>
- Terrence, C. F., Rao, G. R., & Perper, J. A. (1981). Neurogenic pulmonary edema in unexpected, unexplained death of epileptic patients. *Ann Neurol*, 9(5), 458-464. <https://doi.org/10.1002/ana.410090508>
- Tomson, T., Walczak, T., Sillanpaa, M., & Sander, J. W. (2005). Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia*, 46 Suppl 11, 54-61. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00411.x>
- van Westrhenen, A., De Cooman, T., Lazeron, R. H. C., Van Huffel, S., & Thijs, R. D. (2019). Ictal autonomic changes as a tool for seizure detection: a systematic review. *Clinical Autonomic Research*, 29(2), 161-181. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0568-1>

