

SIK GÖRÜLEN NÖROLOJİK HASTALIKLARA YAKLAŞIM -1

Editor
ABDÜSSAMET MUTLU



BİDGE Yayınları

SIK GÖRÜLEN NÖROLOJİK HASTALIKLARA YAKLAŞIM -1

Editör: ABDÜSSAMET MUTLU

ISBN: 978-625-372-640-9

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 26.03.2025

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



İçindekiler

PARKİNSON HASTALIĞINA GENEL YAKLAŞIM	4
İSMAİL ALKAN	4
ESANSİYEL TREMOR'A GENEL YAKLAŞIM	15
ELİF GÖKÇEN KÖKTÜRK	15
YAŞLILIK VE SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARA GENEL BAKIŞ.....	31
MERVE BOZ BAYRAKTAR.....	31

PARKİNSON HASTALIĞINA GENEL YAKLAŞIM

İSMAİL ALKAN¹

Giriş

Hastalık Hakkında Genel Bilgiler

İdiyopatik Parkinson hastalığı (İPH), 1817 senesinde James Parkinson tarafından ilk kez "titrek felç" olarak tanımlanmış, ancak hastalığın kesin sınırları 19. yüzyılda Jean Martin Charcot tarafından çizilmiş ve Parkinson Hastalığı adını almıştır (1). (İPH), hem motor hem de motor dışı semptomlarla kendini gösteren bir rahatsızlık olup, kronik nörodejeneratif hastalıklar arasında ikinci en sık rastlanandır(2,3). İstirahat tremoru, rigidite, hareket yavaşlığı, denge bozukluğu, eğik duruş ve donma gibi altı temel motor semptomun yanı sıra, psikiyatrik belirtiler, uyku bozuklukları, otonom sinir sistemi disfonksiyonu, duyuusal semptomlar ve yorgunluk gibi motor dışı semptomlar da hastalarda görülebilir (4). Bu semptomlar, hastalığın seyri boyunca tek başına veya birlikte ortaya çıkabilir , zamanlada daha sık ve belirgin hale gelir.

¹ Uzm.Dr., Erbaa Devlet Hastanesi,Nöroloji Bölümü,Tokat /Türkiye Orcid: 0000-0003-1175-0803

Epidemiyoloji

Hastalığın dünya genelinde 10 milyondan fazla insanı etkilediği tahmin edilmektedir(5). Genellikle 100-200/100.000 oranında bir prevalansa sahip olan hastalığın görülme sıklığı yaş ilerledikçe yükselir ve 80’li yaşlarda en yüksek seviyeye ulaşır.Prevalans araştırmaları ,genel nüfusun % 0,3’nün , 65 yaş üstü nüfusun yaklaşık %1’inin ve 80’li yaşlardaki nüfusun %3-4’ünün bu hastalıktan etkilendiğini ortaya koymaktadır(6). Cinsiyet olarak erkeklerde kadınlara kıyasla biraz daha sık rastlanır (7). Hastalığın başlangıcı genellikle 60’lı yaşlarda olur. Ancak %5 den az bir grupta 40 yaşından önce başladığı gözlenmiştir. Erken başlangıç genellikle genetik varyantlarda ilişkilidir ve genetik faktörlerin tüm vakaların %5-10’unda rol oynadığı rol oynadığı düşünülmektedir(8). Etnik köken ve ırka göre görülme sıklığıyla ilgili veriler sınırlı ve tutarsızdır.

Patofizyoloji ve Genetik özellikler

IPH’nın patogenezi tam olarak açıklanamamış olsa da ,çevresel ve genetik faktörlerin karmaşık bir etkileşimi söz konusudur. α -Sinüklein patolojisi, preteazomal işlev bozukluğu ve mitokondriyal bozukluklar temel patofizyolojik mekanizmaları oluşturur. Patojenik genetik mutasyonların varlığı, dopamin regülasyon bozukluğu, kalsiyum kanalları aktivitesinde değişiklik ve nöronal inflamasyon gibi nedenler nigral dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna yol açabilir(11) . Substansiya nigranın kompakt bölgesindeki (SNpc) nöronal dejenerasyon ve sitoplazmalarında Lewy cisimciklerinin (LC) saptanması hastalığın klasik patolojik bulgularını oluşturur (12). PH hastalığın bulunduğu ilk yıllarda sporadik bir hastalık olarak düşünülürken, sonraki yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda genetik bozukluklarında hastalığa hem yatkınlık yaratabileceği hem de neden olabileceği anlaşılmıştır.Yeni genetik yöntemlerin sayesinde birçok gen ve genetik risk faktörü

tanımlanmıştır. PH'nın genetik olarak heterojen ve muhtemelen karmaşık bir bozukluk olduğu açıkça ortaya çıkmıştır. Ailesel Parkinson hastalığı, otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı geçiş gösterebilir. Günümüze kadar, yirmiden fazla gende tespit edilen varyasyonların Parkinson hastalığına yol açtığı belirlenmiştir (13). Parkinson hastalığının hem sporadik (kendiliğinden gelişen) hem de genetik temelleri olduğu gibi, çevresel faktörlerin de hastalığa katkıda bulunduğu bilinmektedir. Parkinson hastalığı riskinin artışı; pestisitlere maruz kalma, kırsal bölgede yaşama, melanom varlığı ve serebral hasar ile ilişkilendirilirken, kesin olmamakla birlikte sigara ve kafein tüketimi, yüksek serum ürat konsantrasyonu, fiziksel aktivite ve ibuprofen ile diğer kalsiyum kanal blokerleri gibi ilaçların kullanımıyla bu riskin azaldığı düşünülmektedir (14).

Tanı

Parkinson hastalığının tanısı için klinik, patolojik ve genetik yöntemlere başvurulabilir. Tanı koyarken bu yöntemlerden yararlanılarak çeşitli tanı kriterleri oluşturulmuştur. Günümüzde en yaygın kullanılan kriterlerden biri Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası'na aittir. Bunların yanı sıra, yakın zamanda Hareket Bozuklukları Cemiyeti tarafından yeni tanı kriterleri önerilmiştir (15, 16). Yeni kriterlerde, Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterlerinde yer alan duruş bozukluğu (postural instabilite) ana kriterler arasından çıkarılmıştır.

IPH'nda tanı koyarken hastalığı çoğu zaman diğer parkinsonizm tablolarından ayırt etmek kolay değildir. Parkinsonizmle ilişkili çok sayıda belirti ve bulgu bulunur ve klinisyen ,hastadan doğru bilgileri toplamak zorundadır.PH ile parkinson plus sendromlarını birbirinden ayırt etmek de her zaman

kolay olmaz.Ayırıcı klinik bulgular,görüntüleme tetknikleri ve patolojik incelemelerle gerçekleştirilebilir (17,18) .

Klinik Seyir

Parkinson hastalığının klinik seyri, hastalar arasında belirli farklılıklar gösterebilir ve hem motor hem de motor dışı semptomları içerir. Bu semptomlar arasında koku kaybı, kabızlık, depresyon, REM uyku davranış bozukluğu (RUDB), anksiyete ve diğer otonomik disfonksiyonlar yer alır. Bazı motor dışı semptomlar, hastalığın motor belirtileri ortaya çıkmadan yıllar önce prodromal veya premotor belirtiler olarak gözlemlenebilir.

Asimetrik tremor, hareketlerde yavaşlama (bradikinezi), kas sertliği (rijidite) ve denge bozukluğu (postural instabilite) parkinson hastalığının temel belirtileridir. Parkinson hastalığı tanısı koymak için bu dört belirtinin hepsinin bir arada bulunması zorunlu değildir. Motor belirtilerin levodopa adı verilen ilaca yanıt vermesi, Parkinson hastalığının önemli ve ayırt edici bir özelliğidir (16). Parkinson hastalığının belirti verdiği dönem genellikle istirahat tremoru veya hareketlerde yavaşlama ile başlar, nadiren de genç hastalarda kaslarda istemsiz kasılmalar (distoni) ile başlayabilir. Belirtiler özellikle ince motor hareketlerde beceriksizlik, yürümede yavaşlama ve vücudun öne doğru eğilmesi şeklinde kendini gösterir. Bu belirtiler genellikle yavaş yavaş başlar ve zamanla vücudun diğer tarafına da yayılır. Hastalar yazılarının küçüldüğünü, düğme ilikleme gibi ince işlerde zorlandıklarını, gece yatakta dönme ve yataktan kalkmada güçlük çektiklerini, hareketlerinin ve yürüyüşlerinin yavaşladığını, ayaklarını sürüyerek yürüdüklerini, harekete başlamakta zorlandıklarını, ancak kaba kas gücü gerektiren işlerde zayıflık hissetmediklerini ifade ederler. Hasta yakınları ise yüzün donuklaştığını, sesin zayıfladığını ve konuşmanın anlaşılmasının güçleştiğini belirtebilir (19, 20). Bunların yanı sıra duruş bozuklukları (kamptokormi ve Pisa sendromu), donma,

yazının küçülmesi (mikrografi), konuşma bozuklukları, yüz ifadesinin azalması (hipomimi), göz kırpma sayısının azalması ve göz hareketlerinin yavaşlaması da görülebilir.

Parkinson hastalığı bir hareket bozukluğu olarak bilinse de, motor dışı belirtiler de hastalığın önemli bir parçasıdır. Bu belirtiler yutma güçlüğü (disfaji), tükürük artışı (siyalore), sindirim sistemi sorunları, otonom sinir sistemi bozuklukları, uyku bozuklukları, duyuşsal sorunlar, bilişsel bozukluklar ve psikiyatrik bozukluklar gibi geniş bir yelpazede çeşitlilik gösterir. Parkinson hastalığı ile ilişkisiz sanılarak yeterince araştırılmadığından, genellikle doktorlar tarafından ancak dikkatli bir değerlendirme ile tespit edilebilir.

Tedavi

Nörodejeneratif hastalıklar arasında ilaç tedavisinin en etkili olduğu hastalıklardan biri Parkinson hastalığıdır. Ancak ne yazık ki, günümüzde Parkinson hastalığının ilerlemesini durduran veya yavaşlatan etkili bir tedavi bulunmamaktadır. Kullanılan tedaviler daha çok belirtileri hafifletmeye yöneliktir. Tedavinin amacı hastayı mümkün olduğunca uzun süre bağımsız ve işlevsel tutmaktır. Parkinson hastalığında tedavi temel olarak ilaç tedavisi, cihaz destekli tedaviler ve rehabilitasyonu içerir (21).

Levodopa, monoamin oksidaz-B (MAO-B) inhibitörleri, dopamin agonistleri, katekol-O-metil transferaz (KOMT) inhibitörleri, adenosin A2A reseptör antagonistleri ve amantadin en sık kullanılan ilaçlardır. Bunlardan levodopa preparatları, dopamin agonistleri ve monoamin oksidaz-B (MAO-B) inhibitörleri etkili başlangıç tedavileridir (22).

İlaç tedavisinde hala en etkili ve altın standart olarak kabul edilen ilaç levodopadır. Eskiden erken dönem Parkinson hastalığı tedavisinde levodopadan kaçınılırdı, ancak son zamanlardaki çalışmalar bu yaklaşımı desteklememektedir (23). Levodopa veya

dopaminerjik tedaviyi geciktirmenin herhangi bir faydası olduğuna veya levodopanin uzun süreli kullanımının toksik olduğuna dair bir kanıt yoktur. Levodopa iyi fonksiyonel iyileşmeler sağlamasına rağmen, özellikle yüksek dozlarda istemsiz hareketlere (diskinezi) neden olması önemli bir sorundur. Parkinson hastalığı ilaçlarının, tedavi stratejisini değiştirebilecek birçok farklı yan etkisi vardır. Yan etkiler nedeniyle birçok insan kombine tedavi kullanır. Parkinson hastalığı tedavisine başlamak için en uygun stratejiyi seçmek, faydaları ve riskleri değerlendirmek için hastayla birlikte karar vermeyi gerektirir (24).

İlaç tedavisinin yetersiz kaldığı, uygun doz ayarlamalarına rağmen doz sonu kötüleşmenin devam ettiği ve levodopaya bağlı motor komplikasyonların geliştiği durumlarda, cihaz destekli tedaviler gerekli hale gelir. Bu tedaviler üç ana gruba ayrılmaktadır(Derin Beyin Stimülasyonu (DBS), Levodopa-Karbidopa İnternal Jeli (LCIG) ve Apomorfin İnfüzyonu).

DBS, subtaalamik çekirdek veya globus pallidus interna bölgelerine cerrahi olarak tek ya da çift taraflı elektrotların yerleştirilmesiyle uygulanır ve invaziv yöntemler arasında altın standart olarak kabul edilir (25). Bu yöntem; motor semptomların ve motor komplikasyonların kontrol altına alınmasına, bazı motor dışı semptomların iyileştirilmesine, antiparkinson ilaç dozlarının azaltılmasına, engelliliğin hafifletilmesine ve yaşam kalitesinin artırılmasına katkı sağlar.

LCIG, karın bölgesinden ince bir tüp ile bağırsağa yerleştirilen bir pompa aracılığıyla sürekli olarak uygulanan bir levodopa jelidir. Bu tedavi, beyinde ve kandaki levodopa seviyelerini daha stabil hale getirerek semptomlara neden olan dalgalanmaları azaltmayı hedefler (22). Yapılan çalışmalar, LCIG'nin şiddetli "off" dönemleri, motor dalgalanmalar ve ağır diskinezileri olan hastalarda hem motor hem de motor dışı

semptomları iyileştirdiğini ve yaşam kalitesini belirgin şekilde artırdığını göstermektedir.

Subkutan apomorfın infüzyonu, motor komplikasyonları bulunan hastalarda yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. Erken evrede cilt altına uygulanan bir kurtarma tedavisi olarak, ileri evre Parkinson hastalarında ise motor dalgalanmaların kontrol altına alınmasında etkinliği kanıtlanmıştır (26).

Motor dışı semptomların tedavisinde ise, belirli istisnalar dışında genel olarak Parkinson hastası olmayan bireylerde uygulanan tedavi yaklaşımlarına benzer yöntemler tercih edilmektedir.

Sonuç

IPH çok geniş bir klinik yelpazeye sahip ,tedaviye en çok klinik yanıt veren nörodejeneratif hastalık olmasından dolayı çok önemli bir yere sahiptir. Yapılan birçok çalışmaya rağmen, diğer dejeneratif nörolojik hastalıklarda olduğu gibi hastalığı durdurabilecek veya zürlölüğu minimal düzeyde tutabilecek yeni tedavilere ihtiyaç devam etmektedir.

Kaynakça

Parkinson J. (1817). An essay on the shaking palsy Whittingham and Rowland for Sherwood. London: Needly and Jones; p.

Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson J, Biglan K, Holloway R, Kieburtz K, Marshall F, Ravina B, Schifitto G, Siderowf A (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 68(5): 384-386.

Association As (2014). 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 10(2): e47-e92.

Fahn S PS (2000). Parkinsonizm LP R, editor Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia, 679-693.

R Ç (2018). Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi R Ç, editor Türkiye Nöroloji ve Türkiye Parkinson Hastalığı Derneği Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Çalışma Grubu, 35-53.

Lee A GR (2016). Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurologic Clinics* 34(4): 955-965.

Gillies GE PI, Vohra S, et al (2014). Sex differences in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology* 35(3): 370-384.

Tysnes O-B, Storstein A (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission* 124(8): 901-905.

Okubadejo NU, Bower JH, Rocca WA, Maraganore DM (2006). Parkinson's disease in Africa: A systematic review of epidemiologic and genetic studies. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 21(12): 2150-2156.

Willis AW, Evanoff BA, Lian M, Criswell SR, Racette BA (2010). Geographic and ethnic variation in Parkinson disease: a population-based study of US Medicare beneficiaries. *Neuroepidemiology* 34(3): 143-151.

Lim K-L (2013). Molecular events underlying Parkinson's disease—an interwoven tapestry. *Frontiers in neurology* 4: 33.

Kalia LV, Kalia SK (2015). α -Synuclein and Lewy pathology in Parkinson's disease. *Current opinion in neurology* 28(4): 375-381.

Werner Poewe KS, Caroline Tanner, Glenda M. Halliday, Patrik Brundin, Jens Volkmann, Anette Eleonore Schrag, Anthony E Lang (2017). Parkinson disease Department of Neurology, Medical University Innsbruck, Anichstrasse 35, A-6020 Innsbruck, Austria.

Ascherio A, Schwarzschild MA (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology* 15(12): 1257-1272.

R Ç (2018). Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi R Ç, editor Türkiye Nöroloji ve Türkiye Parkinson Hastalığı Derneği Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Çalışma Grubu, 35-53.

Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders* 30(12): 1591-1601.

Schestatsky P V-SJ, Ehlers J.A , Rieder C R , Gomes I (2006). Hyperhidrosis in Parkinson's disease 1744-1748.

R Ç (2013). Parkinson Hastalığının kliniği M E, editor Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 817-828.

Koller WC Melamed M (2007). Parkinson's Disease and Related Disorders Pursiainen V, editor Elsevier Health Sciences, Amsterdam.

Jankovic J TE (2011). Principles and Practice of Movement Disorders Churchill Livingstone/Elsevier, Philadelphia.

Armstrong MJ, Okun MS (2020). Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *Jama* 323(6): 548-560.

Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, Coelho M, Sampaio C (2018). Aug. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 33(8): 1248-1266. 10.1002/mds.27372.

Espay AJ, Lang AE (2017). Common myths in the use of levodopa in Parkinson disease: when clinical trials misinform clinical practice. *JAMA neurology* 74(6): 633-634.

Kakkar AK, Dahiya N (2015). Management of Parkinson 's disease: Current and future pharmacotherapy. *European journal of pharmacology* 750: 74-81.

Metman LV, Slavin KV (2015). Sep 15. Advances in functional neurosurgery for Parkinson's disease. *Mov Disord* 30(11): 1461-1470. 10.1002/mds.26338.

Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri K, Henriksen T, Van Laar T, Spivey K, Vel S (2017). Double-blind, randomized, placebo-controlled, Phase III study (TOLEDO) to evaluate the efficacy of apomorphine subcutaneous infusion in reducing OFF time in Parkinson's disease patients with motor fluctuations not well controlled on optimized medical treatment. *Neurology*, E98-E99.

Goldman JG, Guerra CM (2020). Treatment of nonmotor symptoms associated with Parkinson disease. *Neurologic clinics* 38(2): 269-292.

ESANSİYEL TREMOR'A GENEL YAKLAŞIM

ELİF GÖKÇEN KÖKTÜRK²

Giriş

Tremor, herhangi bir vücut bölümünün ritmik ve istemsiz osilasyonlarına denir. Bu durum, karşılıklı çalışan kas gruplarının senkronize olmayan ve düzensiz kasılmaları sonucunda ortaya çıkar. Yetişkinlerde en sık karşılaşılan hareket bozukluğu olup, hafif derecedeki tremor vakalarında bireylerin tıbbi yardım aramaması nedeniyle gerçek görülme sıklığını belirlemek zordur. Türkiye'nin Şile ilçesinde yapılan bir araştırmada, 18 yaş üstü bireylerde tremor prevalansı %14 olarak bildirilmiştir (Sur et al., 2009). Her yaş grubunu etkileyebilir. Kore, atetoz, ballismus, tik ve myoklonus gibi diğer hiperkinetik hareket bozukluklarından tekrarlayıcı, stereotipik, düzenli amplitüd ve frekansta olması ile ayrılır. Çoğu hareket bozukluğu gibi uykuda kaybolur. Klinik olarak çok geniş bir yelpazede seyredebilir; bazı hastalarda fark edilmeyecek kadar hafif olabilirken, bazı bireylerde günlük yaşam aktivitelerini ciddi şekilde kısıtlayabilir. Fizyolojik tremor sağlıklı bireylerde de gözlemlenebilirken, patolojik tremor birçok hastalığa eşlik edebileceğinden, etyolojik spektrumu oldukça geniştir.

² Uzman Doktor, Yalvaç Devlet Hastanesi Nöroloji Bölümü, Orcid: 0000-0002-7764-7625

Nörodejeneratif hastalıklar, enfeksiyonlar, inflamatuvar süreçler, ilaç kullanımı ve toksin maruziyeti gibi faktörler patolojik tremora neden olabilmektedir. Patolojik tremorun sık nedeni olarak Esansiyel Tremor (ET) ve Parkinson Hastalığı (PH) öne çıkar.

Tanım ve Tanı

Esansiyel Tremor ilk kez 1874 yılında tanımlanmış olup, baş ve üst ekstremitelerde istemli hareket sırasında ortaya çıkan titreme olarak belirtilmiştir (Louis et al., 2008). “Esansiyel” terimi “yapısal” anlamında kullanılmıştır. ET, bilateral üst ekstremitelerde görülen aksiyon tremoru (AT) ile karakterizedir. Önceleri iyi huylu bir rahatsızlık olarak değerlendirilirken, günümüzde fiziksel ve psikososyal engellilik oluşturabilen, etyolojik, patofizyolojik ve klinik açıdan heterojen bir sendrom olarak kabul edilmektedir (Bhatia et al., 2018).

Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Topluluğu Tremor Çalışma Grubu’nun (IPMDS) 2018 konsensus raporunda göre ET tanımı şu şekilde yapılmıştır:

- En az 3 yıldır devam eden
- Kognitif bozukluk, ataksi, distoni veya parkinsonizm gibi ek nörolojik belirtilerin eşlik etmediği
- Başka lokalizasyonlarda tremorun eşlik edebildiği (baş, ses gibi)
- Bilateral üst ekstremitelerdeki aksiyon tremoru

Bu kriterlerde üç yıllık süre sınırının belirlenmesinin amacı, takip sürecinde diğer nörolojik bulguların ortaya çıkma ihtimaline karşı yanlış tanı ihtimalinin azalmasıdır (Bhatia et al., 2018).

Tremor Özellikleri

ET'da kliniğin olmazsa olmazı bilateral üst ekstremitte aksiyon tremoru, postural ve/veya kinetik karakterde olabilir ve bilekte fleksiyon-ekstansiyon ve/veya parmaklarda abduksiyon/adduksiyon hareketi şeklinde görülür (Bain et al., 1994; Elble et al., 1994). Hastaların çoğunda tremor başlangıcı simetrik olmakla birlikte, bu durum her zaman geçerli değildir. Yapılan kohort çalışmalarına göre ET hastalarının %75-95'inde tremor başlangıcının simetrik olduğu bildirilmiştir (Bain et al., 1994; Phibbs et al., 2009).

Tremorun frekansı genellikle 4-12 Hz arasında değişmekle birlikte, en yaygın olarak 7-10 Hz civarında görülmektedir. Tremorun frekansı çevresel ve duygusal faktörlerden büyük ölçüde etkilenmezken, amplitüdü yorgunluk, stres, konsantrasyon düzeyi, sıcaklık değişiklikleri ve kafein veya alkol tüketimi gibi unsurlara bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (Bain et al., 1994; Koller & Biary, 1989)

Tremor amplitüdünün, hastalığın klinik seyrinin şiddetini belirleyen en önemli faktörlerden biri olduğu söylenebilir. Muayenede görsel olarak neredeyse fark edilmeyecek kadar hafif olabileceği gibi, bir bardaktan su içme, düğme ilikleme gibi günlük işlevleri engelleyecek derecede belirgin de olabilir (Bain et al., 1994; Koller & Biary, 1989). Tremorun amplitüdü düşük seviyelerdeyken frekanstan bağımsız bir özellik sergilerken, yüksek amplitüdlü tremorlarda frekans genellikle amplitüd tarafından belirlenmektedir (Calzetti et al., 1987). Yapılan çeşitli çalışmalar, tremor şiddetinin hastanın yaşı ve hastalığın süresi ile doğru orantılı olarak arttığını göstermektedir (Bain et al., 1994; Elble, 2000; Elble et al., 1994; Louis, Jurewicz, et al., 2003). Bununla birlikte, bazı araştırmalarda tremor şiddeti ile hastalığın başlangıç yaşı ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanamazken (Bain et al., 1994), bazı

çalışmalarda erkeklerde daha yüksek şiddette tremor gözleendiği bildirilmiştir (Hubble et al., 1997; Louis, Ford, et al., 2003).

Üst ekstremiteelerde gelişen tremora, baş (%34), alt ekstremite (%20), vokal kordlar (%12), yüz ve gövde (%5) gibi farklı anatomik bölgelerde tremor eşlik edebilir (Jain et al., 2006a). Tremorun anatomik dağılımı yaş ve cinsiyet faktörlerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir; baş tremorunun kadınlarda daha sık görüldüğü (Hubble et al., 1997; Louis, Ford, et al., 2003), izole üst ekstremite tutulumunun ise 30 yaş altındaki genç hastalarda daha yaygın olduğu belirlenmiştir (Louis et al., 2000).

Longitudinal ve retrospektif araştırmalar, ET'nin ilerleyici bir seyir gösterdiğini düşündürmektedir (Elble, 2000; Louis et al., 2011, 2014; Putzke et al., 2006). Prospektif olarak yürütölen uzun süreli bir takip çalışmasında, tremor şiddetinin yıllık %3.1 ila %5.3 oranında arttığı belirlenmiştir (Louis et al., 2011). Bununla birlikte ET'un heterojen kliniğini kanıtlarcasına %20-30 hastada progresyon olmadığı ortaya konulmuştur (Louis et al., 2013). Çeşitli çalışmalarda, tremor progresyonunun başlangıç yaşı, hastalığın süresi, yaş ve aile öyküsü gibi faktörlerle ilişkili olduğu gösterilirken (Bain et al., 1994; Elble, 2000; Louis et al., 2013; Putzke et al., 2006), bazı araştırmalarda bu faktörler arasında anlamlı bir bağlantı bulunamamıştır (Louis et al., 2011). Yavaş ilerleyen doğası ve klinik heterojenitesi nedeniyle, ET'nin seyri hakkında daha kesin sonuçlara ulaşmak amacıyla geniş hasta gruplarını kapsayan, uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Epidemiyoloji

Huzursuz Bacaklar Sendromu'ndan sonra en sık rastlanan hareket bozukluğu olan ET, yaşamın herhangi bir döneminde başlayabilmekle birlikte, görölme sıklığı yaş ilerledikçe artmaktadır. Küresel olarak yaklaşık 24.9 milyon insanın ET'den etkilendiği tahmin edilmektedir (Song et al., 2021). 2010 yılında

gerçekleştirilen bir meta-analiz çalışmasına göre, genel popülasyonda ET prevalansı %0.9, 65 yaş üstü bireylerde %4.6 ve 95 yaş üstü kişilerde %21.7 olarak bildirilmiştir (Louis & Ferreira, 2010). 2021 yılında yayımlanan başka bir meta-analizde ise genel popülasyonda ET prevalansı %0.32 olarak saptanmıştır (Song et al., 2021). Türkiye’de Mersin bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstü bireylerde ET sıklığı %4 olarak belirlenmiş, riskin her yıl %3, on yıllık süreçte ise %30 arttığı tespit edilmiştir (Dogu et al., 2003). Başlangıç yaşı bimodal dağılım gösterir ve 2. ve 6.dekadalarda peak yapar (Louis & Ferreira, 2010), (Lou and Jankovic, 1991b).

Genetik ve Çevresel Faktörler

ET hereditör veya sporadik olabilir. Epidemiyolojik çalışmalar, genetik yatkınlığın önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. ET hastalarının birinci derece akrabalarında hastalığın görülme olasılığının, genel popülasyona kıyasla beş kat fazla olduğu rapor edilmiştir (Louis et al., 2001). Genetik geçişin özellikle erken başlangıçlı vakalarda daha belirgin olduğu; 20 yaş altındaki hastalarda pozitif aile öyküsünün %79-91 arasında değiştiği saptanmıştır (Ferrara & Jankovic, 2009; Louis & Ottman, 2006). Çalışmalarda ikizlerde bazı gen lokusları veya ortak varyantlar gösterilse de halen spesifik bir gen tanımlanmamıştır. Çeşitli prevalans araştırmalarında hastaların %50’den azında aile öyküsü olması (Sur et al., 2009), monozigot ikizlerde saptanan %60 konkordans verileri, ailesel vakalarda başlangıç yaşı, klinik şiddet ve tedavi yanıtındaki değişkenlikler; hastalığın etyolojisinde klasik Mendeliyan kalıttan ziyade poligenik bir temelin olduğu, çevresel faktörlerin de etkili rol oynadığını düşündürmektedir (Louis, 2001; Tanner et al., 2001). Sporadik formlarda ise daha çok toksin maruziyeti (pestisitler, ağır metaller, beta karbolin alkaloidler gibi), ilaçlar gibi çevresel faktörler suçlanmaktadır (Louis, 2001; Ong et al., 2019).

Patofizyoloji

ET'nin patogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte, tremorojenizde serebellum, talamus, motor kortikal alanlar ve spinal kordun bağlantılarını içeren geniş bir networkün rol aldığı düşünülmektedir. Fonksiyonel ve metabolik görüntüleme çalışmaları, serebellotalamokortikal (CTC) devrelerde fonksiyon bozukluğu bulunduğunu ortaya koymuştur (Buijink et al., 2015; Lenka et al., 2017). Fakat bu devrelerde osilatuar aktiviteyi başlatan merkez/merkezler ve patolojik süreçler aydınlatılamamıştır (Muthuraman et al., 2012; Shah & Louis, 2006). Derin serebellar nükleuslar talamus dahil bir çok yapı ile nöronal bağlantılara sahiptir. Buralarda GABA reseptör işlev bozukluğuna bağlı olarak anormal nöronal aktivitenin geliştiği ve bu durumun CTC devresi aracılığıyla tremora yol açtığı düşünülmektedir (Paris-Robidas et al., 2012). Benzodiazepinler, primidon ve etanol gibi GABA(A) üzerinden etki gösteren ajanların ET'da tremor şiddetini azaltması bu hipotezi desteklemektedir.

Tedavi

Tedavi seçenekleri semptoma yöneliktir. ET tespit edilen her hastanın ilaç gereksinimi yoktur (Qayyum et al., n.d.). Tremoru alevlendiren ilaçların gözden geçirilmesi, hipertiroidi gibi metabolik problemlerin düzeltilmesi, kafein gibi tremorojenik stimulanlardan kaçınılması ilk adımda denenebilir (Louis, 2023) . Alkol geçici olarak tremor amplitüdünde azalma etkisi gösterebilir ancak özellikle kronik ve yoğun kullanımda alkol etkisi geçince bazal durumdan kötüleşme gelişebilir (O'Connor & Kini, 2011). Fizik tedavi ve rehabilitasyonun tremor semptomuna etkisi gösterilmemiştir. Teknolojinin gelişmesiyle tremorun amplitüd ve aksını algılayıp buna aksi yönde hareket eden kaşık gibi cihazlar üretilmiştir. Yemek yerken hastaların semptomlarında %70'e kadar rahatlama görülebilmektedir (Pathak et al., 2014). Farmakolojik

tedavi seçenekleri ise geniş olmamakla birlikte propranolol ve primidone ilk tedavi seçenekleridir (Deuschl et al., 2011). Topiramet, gabapentin, diğer propranolol dışındaki betablokörler ve benzodiazepin de kısmi fayda gösterebilir (Deuschl et al., 2011). Farmakolojik tedavilerin hastaların yaklaşık %50sinde etkili olduğu görülmektedir (Deuschl et al., 2011). Hastanın hayat kalitesini etkileyen şiddette tremoru olan hastada ilaç tedavisi yetersiz kaldığında talamotomi ve derin beyin stimülasyonu gibi invazif tedavi yöntemleri gündeme gelebilir. Her ikisi için de demans kontrendikasyondur.

Esansiyel Tremor ve Parkinson Hastalığı İlişkisi

Tremor ile ilişkili en yaygın iki hastalık olan ET ve PH ilişkisi uzun yıllardır tartışılmaktadır. Parkinsonizm bradikineziye eşlik eden rijidite ve/veya istirahat tremoru (İT) olarak tanımlanmıştır (Postuma et al., 2015). Tremor karakterleri ve eşlikçi semptomları oldukça farklı olsa da her iki hastalığın da ön plandaki semptomun tremor olması ve tanının klinik değerlendirmeye dayanması ayırıcı tanıyı zorlaştırabilir. Daha önce ET tanısı almış hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, %37'sine yanlış tanı konulduğu ve en sık görülen gerçek tanının PH olduğu belirlenmiştir (Jain et al., 2006b). Popülasyon bazlı başka bir araştırmada, PH tanısı konulan bireylerde en sık karşılaşılan yanlış tanı ET olduğu görülmüş (Meara et al., 1999).

Hem ET hem de PH'da tremorun CTC devrelerindeki anormal osilasyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Klinik farklılıkların, osilasyonların ateşlendiği merkez/ merkezler ve altta yatan patolojik süreçlerdeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (Helmich et al., 2013). PH'da patogenezinin temelini bazal gangliadaki (BG) dopaminerjik nöron hasarı oluştursa da daha kompleks nörotransmitter ağları ve yaygın nörodejenerasyon mevcuttur. Nöromelanin duyarlı MR ve PET

görüntülemelerinde, PH'da erken dönemde belirgin değişiklikler tespit edilirken, ET hastalarında dopaminerjik aksın korunduğu görülmüştür (Jenkins et al., 1993; Jin et al., 2019; Reimão et al., 2015).

Bununla birlikte PH – ET ilişkisine işaret eden çalışmalar da az değildir. PH'lı bireylerde ET gelişme riskinin 5-10 kat, ET hastalarında ise PH gelişme riskinin 4 kat arttığı belirtilmiştir (Benito-León et al., 2009; Tan et al., 2008). Ancak bu çalışmalarda, PH olarak değerlendirilemeyecek motor ve non-motor semptomları olan bireylerin ET tanısı aldığı göz önünde bulundurulduğunda bu çalışmaların sonuçları abartılı olabileceği düşünülmektedir. Klinikopatolojik çalışmalar ise ET hastalarında PH gelişme riski normal popülasyonla benzer bulunmuştur (Rajput et al., 2004). ET hastalarında yapılan prospektif bir çalışmada ise 45 yıllık süreçte yalnız %2'si PH tanısı almıştır (Shahed & Jankovic, 2007).

Yeni sorular

Son yıllarda yapılan araştırmalar, genetik ve çevresel faktörlerin belirlenmesi, serebellum ve ilgili devrelerde patolojik değişimlerin gösterilmesi ve yaş ilerledikçe hastalığın prevalansındaki artış nedeniyle ET'nin nörodejeneratif bir hastalık olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir. En son konsensus raporunda ET nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmasa da, artık monosemptomatik bir hastalık yerine etyolojik, patofizyolojik ve klinik açıdan heterojen bir sendrom olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu yeni yaklaşımın aksi yönde görüş bildiren ve bunu verilerle destekleyen bir çok çalışma da mevcuttur. Tanı ve sınıflamaya dair süregelen tartışmalar, hastalığa özgü biyolojik, patolojik veya genetik bir belirteç bulunmadıkça devam edecektir.

Kaynakça

Bain, P. G., Findley, L. J., Thompson, P. D., Gresty, M. A., Rothwell, J. C., Harding, A. E., & Marsden, C. D. (1994). A study of hereditary essential tremor. In *Brain* (Vol. 117). <http://brain.oxfordjournals.org/>

Benito-León, J., Louis, E. D., Bermejo-Pareja, F., & Neurological Disorders in Central Spain Study Group. (2009). Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 80(4), 423–425. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.147223>

Bhatia, K. P., Bain, P., Bajaj, N., Elble, R. J., Hallett, M., Louis, E. D., Raethjen, J., Stamelou, M., Testa, C. M., & Deuschl, G. (2018). Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Movement Disorders*, 33(1), 75–87. <https://doi.org/10.1002/mds.27121>

Buijink, A. W. G., Van Der Stouwe, A. M. M., Broersma, M., Sharifi, S., Groot, P. F. C., Speelman, J. D., Maurits, N. M., & Van Rootselaar, A. F. (2015). Motor network disruption in essential tremor: A functional and effective connectivity study. *Brain*, 138(10), 2934–2947. <https://doi.org/10.1093/brain/awv225>

Calzetti, S., Baratti, M., Gresty, M., & Findley, L. (1987). Frequency/amplitude characteristics of postural tremor of the hands in a population of patients with bilateral essential tremor: implications for the classification and mechanism of essential tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 50(5), 561–567. <https://doi.org/10.1136/jnnp.50.5.561>

Deuschl, G., Raethjen, J., Hellriegel, H., & Elble, R. (2011). Treatment of patients with essential tremor. *The Lancet Neurology*, 10(2), 148–161. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70322-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70322-7)

Dogu, O., Sevim, ; S, Camdeviren, ; H, Sasmaz, ; T, Bugdayci, ; R, Aral, ; M, Kaleagasi, ; H, Un, ; S, & Louis, E. D. (2003). *Prevalence of essential tremor Door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey*. www.aan.com

Elble, R. J. (2000). Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology*, 55(10), 1547–1551. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.10.1547>

Elble, R. J., Higgins, C., Lemer, K., & Hughes, L. (1994). Factors Influencing the Amplitude and Frequency of Essential Tremor. In *Movement Disorders* (Vol. 9, Issue 6).

Ferrara, J., & Jankovic, J. (2009). Epidemiology and management of essential tremor in children. *Paediatric Drugs*, 11(5), 293–307. <https://doi.org/10.2165/11316050-000000000-00000>

Helmich, R. C., Toni, I., Deuschl, G., & Bloem, B. R. (2013). The Pathophysiology of Essential Tremor and Parkinson's Tremor. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(9), 378. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0378-8>

Hubble, J. P., Busenbark, K. L., Pahwa, R., Lyons, K., & Koller, W. C. (1997). Clinical Expression of Essential Tremor: Effects of Gender and Age. In *Movement Disorders* (Vol. 12, Issue 6). Movement Disorder Society.

Jain, S., Lo, S. E., & Louis, E. D. (2006a). Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Archives of Neurology*, 63(8), 1100–1104. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.8.1100>

Jain, S., Lo, S. E., & Louis, E. D. (2006b). Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Archives of Neurology*, 63(8), 1100–1104. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.8.1100>

Jenkins, I. H., Bain, P. G., Colebatch, J. G., Thompson, P. D., Findley, L. J., Frackowiak, R. S., Marsden, C. D., & Brooks, D. J. (1993). A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Annals of Neurology*, 34(1), 82–90. <https://doi.org/10.1002/ana.410340115>

Jin, L., Wang, J., Wang, C., Lian, D., Zhou, Y., Zhang, Y., Lv, M., Li, Y., Huang, Z., Cheng, X., Fei, G., Liu, K., Zeng, M., & Zhong, C. (2019). Combined Visualization of Nigrosome-1 and Neuromelanin in the Substantia Nigra Using 3T MRI for the Differential Diagnosis of Essential Tremor and de novo Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, 10, 100. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00100>

Koller, W. C., & Biary, N. M. (1989). Volitional control of involuntary movements. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 4(2), 153–156. <https://doi.org/10.1002/mds.870040207>

Lenka, A., Bhalsing, K. S., Panda, R., Jhunjhunwala, K., Naduthota, R. M., Saini, J., Bharath, R. D., Yadav, R., & Pal, P. K. (2017). Role of altered cerebello-thalamo-cortical network in the neurobiology of essential tremor. *Neuroradiology*, 59(2), 157–168. <https://doi.org/10.1007/s00234-016-1771-1>

Louis, E. D. (2001). Etiology of essential tremor: Should we be searching for environmental causes? In *Movement Disorders* (Vol. 16, Issue 5, pp. 822–829). <https://doi.org/10.1002/mds.1183>

Louis, E. D. (2023). *Essential tremor* (pp. 389–401). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98817-9.00012-0>

Louis, E. D., Agnew, A., Gillman, A., Gerbin, M., & Viner, A. S. (2011). Estimating annual rate of decline: Prospective, longitudinal data on arm tremor severity in two groups of essential tremor cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 82(7), 761–765. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.229740>

Louis, E. D., Broussolle, E., Goetz, C. G., Krack, P., Kaufmann, P., & Mazzoni, P. (2008). Historical underpinnings of the term essential tremor in the late 19th century. *Neurology*, 71(11), 856–859. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000325564.38165.d1>

Louis, E. D., & Ferreira, J. J. (2010). How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. In *Movement Disorders* (Vol. 25, Issue 5, pp. 534–541). <https://doi.org/10.1002/mds.22838>

Louis, E. D., Ford, B., & Barnes, L. F. (2000). Clinical subtypes of essential tremor. *Archives of Neurology*, 57(8), 1194–1198. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.8.1194>

Louis, E. D., Ford, B., & Frucht, S. (2003). Factors associated with increased risk of head tremor in essential tremor: a community-based study in northern Manhattan. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 18(4), 432–436. <https://doi.org/10.1002/mds.10395>

Louis, E. D., Ford, B., Frucht, S., Barnes, L. F., X-Tang, M., & Ottman, R. (2001). Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. *Annals of Neurology*, 49(6), 761–769. <https://doi.org/10.1002/ana.1022>

Louis, E. D., Gerbin, M., & Galecki, M. (2013). Essential tremor 10, 20, 30, 40: clinical snapshots of the disease by decade of duration. *European Journal of Neurology*, 20(6), 949–954. <https://doi.org/10.1111/ene.12123>

Louis, E. D., Jurewicz, E. C., & Watner, D. (2003). Community-based data on associations of disease duration and age with severity of essential tremor: implications for disease pathophysiology. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 18(1), 90–93. <https://doi.org/10.1002/mds.10302>

Louis, E. D., Michalec, M., & Gillman, A. (2014). Shaky drawing: what is the rate of decline during prospective follow-up of essential tremor? *BMJ Open*, 4(4), e004626. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004626>

Louis, E. D., & Ottman, R. (2006). Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. *Movement Disorders*, 21(11), 1980–1986. <https://doi.org/10.1002/mds.21102>

Meara, J., Bhowmick, B. K., & Hobson, P. (1999). Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age and Ageing*, 28(2), 99–102. <https://doi.org/10.1093/ageing/28.2.99>

Muthuraman, M., Heute, U., Arning, K., Anwar, A. R., Elble, R., Deuschl, G., & Raethjen, J. (2012). Oscillating central motor networks in pathological tremors and voluntary movements. What makes the difference? *NeuroImage*, 60(2), 1331–1339. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.088>

O'Connor, R. J., & Kini, M. U. (2011). Non-pharmacological and non-surgical interventions for tremor: A systematic review. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(7), 509–515. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.12.016>

Ong, Y. L., Deng, X., & Tan, E. K. (2019). Etiologic links between environmental and lifestyle factors and Essential tremor. In *Annals of Clinical and Translational Neurology* (Vol. 6, Issue 5, pp. 979–989). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/acn3.758>

Paris-Robidas, S., Brochu, E., Sintès, M., Emond, V., Bousquet, M., Vandal, M., Pilote, M., Tremblay, C., Di Paolo, T., Rajput, A. H., Rajput, A., & Calon, F. (2012). Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain : A Journal of Neurology*, 135(Pt 1), 105–116. <https://doi.org/10.1093/brain/awr301>

Pathak, A., Redmond, J. A., Allen, M., & Chou, K. L. (2014). A noninvasive handheld assistive device to accommodate essential tremor: A pilot study. *Movement Disorders*, 29(6), 838–842. <https://doi.org/10.1002/mds.25796>

Phibbs, F., Fang, J. Y., Cooper, M. K., Charles, D. P., Davis, T. L., & Hedera, P. (2009). Prevalence of unilateral tremor in autosomal dominant essential tremor. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(1), 108–111. <https://doi.org/10.1002/mds.22113>

Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. In *Movement Disorders* (Vol. 30, Issue 12, pp. 1591–1601). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>

Putzke, J. D., Whaley, N. R., Baba, Y., Wszolek, Z. K., & Uitti, R. J. (2006). Essential tremor: predictors of disease progression in a clinical cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(11), 1235–1237. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.086579>

Qayyum, A., Kelvin, R., & Chou, L. (n.d.). *Essential Tremor in Clinical Practice*. <http://www.springer.com/>

Rajput, A., Robinson, C. A., & Rajput, A. H. (2004). Essential tremor course and disability: A clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology*, 62(6), 932–936. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000115145.18830.1a>

Reimão, S., Pita Lobo, P., Neutel, D., Guedes, L. C., Coelho, M., Rosa, M. M., Azevedo, P., Ferreira, J., Abreu, D., Gonçalves, N., Nunes, R. G., Campos, J., & Ferreira, J. J. (2015). Substantia nigra neuromelanin-MR imaging differentiates essential tremor from Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(7), 953–959. <https://doi.org/10.1002/mds.26182>

Shah, H., & Louis, E. D. (2006). The image of essential tremor: Current neuroimaging and clues to disease localization, pathogenesis, and diagnosis. In *Magnetic Resonance Imaging in Movement Disorders: A Guide for Clinicians and Scientists* (Vol. 9781107026360, pp. 238–245). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139207294.018>

Shahed, J., & Jankovic, J. (2007). Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. In *Parkinsonism and Related Disorders* (Vol. 13, Issue 2, pp. 67–76). <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.05.033>

Song, P., Zhang, Y., Zha, M., Yang, Q., Ye, X., Yi, Q., & Rudan, I. (2021). The global prevalence of essential tremor, with emphasis on age and sex: A meta-analysis. *Journal of Global Health*, 11. <https://doi.org/10.7189/JOGH.11.04028>

Sur, H., Ilhan, S., Erdoğan, H., Öztürk, E., Taşdemir, M., & Börü, Ü. T. (2009). Prevalence of essential tremor: A door-to-door survey in Şile, Istanbul, Turkey. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15(2), 101–104. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.03.009>

Tan, E.-K., Lee, S.-S., S, F.-C., & Lum, S.-Y. (2008). Evidence of increased odds of essential tremor in Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(7), 993–997. <https://doi.org/10.1002/mds.22005>

Tanner, C. M., Goldman, S. M., Lyons, K. E., Aston, D. A., Tetrud, J. W., Welsh, M. D., Langston, J. W., & Koller, W. C. (2001). Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology*, 57(8), 1389–1391. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.8.1389>

YAŞLILIK VE SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARA GENEL BAKIŞ

MERVE BOZ BAYRAKTAR³

Giriş:

Yaşlılık ve Nörolojik Hastalıklar:

Her türün kendine has bir yaşam süresi olup yaşlanma canlıların erişkinliğe ulaştıktan sonra giderek bazı metabolik değişikliklerin olduğu fonksiyonlarında gerilemeyle seyreden bir süreçtir. Yaşlanma otuzlu yaşlardan başlar ve hayat boyu devam eder ve 65 yaş yaşlılık durumu için başlangıç kabul edilmekle birlikte günümüzde biyolojik yaş daha çok önem arz etmektedir (1).

Yaşlanma ile birlikte beyinde de ateroskleroz süreci devam eder ve aterosklerotik değişikliklerle beyin perfüzyonunda %20'ye varan oranda azalma gerçekleşir. Bu değişiklikler nedeniyle inme riskinde artış ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olur. (2).

Yaşla birlikte özellikle 60'lı yaşlardan sonra beyindeki nörotransmitter madde yollarında da değişiklikler olmakta ve bu durumda depresyon, ekstrapiramidal sistem bozuklukları ,inme ve

³ Uzm. Dr., Gölbaşı Şehit Ahmet Özsoy Devlet Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Ankara / Türkiye Orcid: 0000-0002-5712-0121

Alzheimer gibi hastalıklara yatkınlığı artırmaktadır (3). İnme için en önemli etkenlerden birisi yaş olup inme hastalarının büyük çoğunluğu 65 yaş üzerindedir ve 55 yaş üzeri kişilerde on yılda bir inme riski iki kat artar (4).

İNME:

Tanım:

Serebrovasküler hastalıklar beynin bir alanının, beslenme bozukluğu veya kanaması nedeniyle, belirli bir süre ya da daimi olarak hasar gördüğü hastalıkları içermektedir. Serebrovasküler hastalıklar başlıca dört ana bölüme ayrılabilir ve bunlar henüz klinik olmadan beyin damar hastalığı, bölgesel beyin fonksiyon bozukluğu ile giden beyin damar hastalığı, vasküler demans ve hipertansif ensefalopati olarak adlandırılabilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre inme; santral sinir sistemi veya retinada bölgesel iskemi veya hemoraji nedeniyle birdenbire olan nörolojik fonksiyon bozukluğudur ve en az 24 saat sürelidir (5).

Epidemiyolojisi:

Koroner arter hastalıkları dünyada birinci sıra ölüm nedeni olup ardından %11,8 ile inme ikinci gelmektedir (6). Ülkemizde ise inme insidansı 177/100.000; inme prevelansı ise 254/100.000 olduğu çalışmalarda gösterilmektedir (7).

Gerek hemorajik gerekse iskemik inme prevelansı yaşla birlikte artmaktadır. 65 yaş ve daha büyük kişilerde iskemik inme görülme sıklığı 300/100.000, hemorajik inmede ise 116/100.000 ; 65 yaş ve daha küçüklerde ise iskemik inme görülme sıklığı 176/100.000 ve hemorajik inmede ise 90/100.000 olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (8).

İNME SINIFLAMASI:

İnme pek çok nedeni olan bir hastalık grubudur. Bunlar arasında kalp ve damar hastalıkları, metabolik hastalıklar ve daha pek çok etyolojik neden sayılabilir. İnmenin nedeninin belirlenmesi ve sınıflandırılması etkin ve doğru tedavi planlanması için çok önemlidir. Ana olarak iskemik ve hemorajik olarak iki alt gruba ayrılan inmelerin %80-85'i iskemik, %15-20 civarı ise hemorajik inmedir.

1996 yılında TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) çalışmasında iskemik inmelerin alt gruplara ayrılmasında klinik pratikte yol gösterici olarak kullanılmaktadır (10). TOAST'a göre inmeler büyük arter aterosklerozu (emboli/trombüs), kardiyoembolik inme ,küçük damar oklüzyonu (lakün), diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme ve nedeni belirlenememiş iskemik inme olarak alt gruplara ayrılmaktadır.

Büyük Arter Aterosklerozu:

Tüm iskemik inmelerin hemen hemen %50'sinden büyük arter sklerozu sorumlu olmak üzere büyük arter sklerozunda hemen hemen daima ateroskleroz risk faktörü mevcuttur (11). İnfarkt alanı serebral veya serebellar herhangi bir lokalizasyonda olabilir ve beyin görüntülemesinde bir atar damar besleme alanında 1,5 cm ve daha büyük infarkt görünümü inme nedeninin büyük arter aterosklerozu olduğunu düşündürür. Ayrıca anjiyografi veya karotis-vertebral arter doppler ultrasonografi (USG) görüntülemesinde semptomla ilişkili damarda %50'den büyük bir darlık veya tıkanıklık durumu tanıda önemli bir bilgidir (10) .

Kardiyoembolizm:

Tüm iskemik inmelerin hemen hemen %15-20'si kardiyoembolik olup iskemik inme sebebi kardiyoemboliktir

diyebilmek için en az 1 adet kardiyemboli odağı göstermek gerekir. Serebral görüntülemesinde bir atar damar besleme alanında geniş infarkt bölgesi veya birden fazla alanda infarkt alanları meydana gelmiş olabilir.

Küçük Damar Oklüzyonu (Lakün) :

Çoğunlukla yaşlı, yüksek arteriyel tansiyon veya diyabetes mellitus (DM) hastalıkları mevcutlarda rastlanan bu inme tipi iskemik inmelerin %25'ini içerir. Etiyolojide küçük damar oklüzyonu olduğunu söyleyebilmek için semptomları açıklayan tarafta damarsal görüntülemeye %50'den daha az darlık olmalı ve kardiyemboli yapabilecek bir etken bulunmamalıdır (12).

Diğer Belirlenen Nedenlere Bağlı İskemik İnme:

Otoimmün nedenler, genetik nedenler, kan hastalıkları, travmanın da içinde olduğu pekçok nadir nedenler %5'ten daha az bir kısmı oluşturur. Klinik olarak inme düşünülmeli ve beyin görüntülemesinde de tespit edilmelidir (10).

İskemik İnme Risk Faktörleri:

İskemik inmede en önemli risk faktörü yaş olmakla birlikte cinsiyet ,ırk ,aile öyküsü ve genetik diğer değiştirilemeyen risk faktörleri arasındadır. Hipertansiyon, DM, prediyabet, metabolik sendrom, sigara, alkol, diyet ve beslenme , fiziksel inaktivite , obesite, uykuda solunum bozuklukları ,migren, hiperkoagülabilite, kronik inflamasyon, postmenapozal hormon tedavileri, oral kontraseptif kullanımı gibi diğer nedenler değiştirilebilir risk faktörleri arasındadır (13,14,15,16).

Akut İnmede Tanı Yöntemleri:

Görüntüleme:

Akut iskemik inmeden kuşkulandığında önemli olası tanıları dışlamak ,tedavi seçimini ve olabilecek akut komplikasyonları belirleyebilmek adına bazı tetkikler hızlı bir şekilde yapılmalıdır (17). İskemik alanın büyüklüğü, lokalizasyonu , hemorajik odak ve eşlik eden büyük damar tıkanıklığı varlığı akut tedavi ve uzun dönem tedavi planını etkilemektedir. Günümüzde artık yeni görüntüleme teknikleri ile geri döndürülebilir etkilenen alan ve serebral hemodinami hakkında fikir sahibi olunabilmektedir (18,19).

BT:

Kontrastsız BT,akut dönemde uygulanabilecek intravenöz trombolitik tedavi kontrendikasyonlarının belirlenmesi için oldukça önemli olup parankimal hemorajinin ekarte edilmesini sağlamaktadır ve hızlı ve nispeten kolay yorumlanabilir bir tetkik olduğundan da görüntülemeye en yaygın kullanılan yöntemdir. (17,18). Serebral iskemide BT de ilk birkaç saat içerisinde iskeminin şiddetine ve süresine göre değişebilmekle birlikte bazal ganglionların belirginliğinde azalma, insula altı ve konveksitelerin üzerinde beyaz cevher ve kortikal yapılar arasındaki yoğunluk farkının kaybı, sulkuslarda silinme görülebilir (18). BT’de tespit edilebilen bir diğer önemli bulgu ise tıkalı damardaki dansite artışıdır ; hiperdens orta serebral arter işareti buna örnek olarak verilebilir.

BT anjiyografi (BTA), intrakraniyal ve ekstrakraniyal damarların inme olayı esnasında hızlı ve noninvazif olarak değerlendirilebileceği önemli bilgiler vermektedir (18).

BT serebral perfüzyon görüntülemesi ise beyin kan akımı, kan akım hacmi ve ortalama geçiş süresi gibi bölgesel hemodinami ve penumbra dokusunun sınırlarının belirlenmesi hakkında önemli bilgiler vermektedir (19).

MR:

Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme yeni oluşan infarktlar için en tanı koydurucu tetkik olup hiperakut zamanlarda dahi tanı koydurmada çok başarılıdır (18). Diğer MR sekansları ile birlikte değerlendirildiğinde lezyonun büyüklüğü, yeri ve zamanının belirlenmesini sağlamakta hatta durumun nedeni hakkında da bilgiler vermektedir (19). MR'da hemorajinin de evresi belirlenebilir (18,19).

MR anjiyografi ile hem intrakranial hem ekstrakranial damarlar hakkında veriler elde edilebilir , perfüzyon MR ile penumbra alanı detaylıca değerlendirilebilir.

Doppler Ultrasonografi (USG):

Transkraniyal doppler USG, intrakraniyal damarların darlığı ve tıkanıklığının tespitinde faydalı olmakla birlikte ekstrakraniyal veya kalp nedenli pıhtı kaynaklarını tespit edebilen küçük işaretler sağlayabilmektedir (18). Nedeni belirlenemeyen genç inme grubundaki PFO'su olan hastalarda sağdan sola şantın düzeyini belirleyebilmek adına kontrastlı çekim de yapılabilmektedir (21). Karotis-vertebral USG, damarsal yapıları görüntülemeye ve kan akımını ölçmede güvenli, hızlı uygulama, non-invaziv bir yöntem olup MRA görüntü bilgileriyle veriler kombine edildiğinde DSA ile benzer bilgiler sunabilmektedir (17).

DSA:

Birçok serebrovasküler hastalığın tespit edilmesinde altın standart yöntem olup gerekli hastalarda ileri değerlendirme için yol gösterici olabilmektedir (20).

Kardiyovasküler Değerlendirme:

Akut inmede kalp nedenli durumlar sık görülmekte olup akut inme nedeninin belirlenerek tedavi düzenlenmesi yapılabilmesi açısından kardiyak inceleme önemlidir. Bu nedenle tüm inme ve geçici iskemik atak tanısı konulan hastalarda elektrokardiyografi (EKG) ve ritm holter ve ekokardiyografi muhakkak yapılmalıdır (18,19).

Serolojik, Genetik İnceleme:

Tüm inme hastalarında; tüm metabolik kan testleri, pıhtılaşma fonksiyon bozukluğuna ilişkin tüm genetik ve hematolojik testler yapılmalı ve daha çok genç erişkin inmelerde romatolojik hastalıklar sık görülmekte olup otoantikör paneli muhakkak çalışılmalıdır (19,22,23).

İskemik İnmede Tedavi:

Akut Tedavi:

Rekanalizasyon:

İntravenöz/intraarteriyel trombolitik tedavi ve girişimsel mekanik tekniklerle kan akımının yeniden sağlanmasını amaçlayan yöntemleri içermektedir.

İntravenöz (IV) Trombolitik Tedavi:

İV trombolitik tedavi ile damarı kapayan pıhtının eritilerek kan akımının yeniden sağlanması amaçlanmakta olup yeni başlayan iskemik inme ile gelen hastalarda ilk 4,5 saate kadar intravenöz

rekombinant doku plazminojen aktivatörü (rtPA) tedavisinin verilebilmektedir (24,25). IV rtPA öncesi kan şekeri ve trombosit değerinin bilinmesi yeterli olmakta olup tedaviye en kısa sürede başlanmalıdır (26). Toplam doz 0,9 mg/kg olup %10'u bolus, diğer kısmı ise bir saat içinde infüzyon olarak uygulanabilir. Tedavi sonrası hastalar en az 24 saat yoğun bakım veya inme ünitesinde hayati bulguları ve nörolojik değerlendirmesi yakın takip edilmeli ve olası bir kötüleşmede ilk etapta intraserebral hemorajiden şüphelenilerek beyin görüntülemesi yapılmalı ve koagülasyon parametreleri çalışılmalıdır (26,27). Etkinliği kanıtlanmış bir tedavi olan rtPA'nın tecrübeli merkezlerde kontrendikasyonları açısından da değerlendirilerek verilmesi gerekir (28). Yapılan çalışmalar kişilerin tedavi cevaplarında pekçok etkenin varlığını göstermekte olup bazı hastalarda daha çok yan etki görülebilirken bazı hastalarda belirgin fayda görebilmektedir. Bu farklılığı etkileyen en önemli etken iskemik alandaki penumbra hacmidir (29). Önemli bir dezavantajı da proksimal damar hastalıklarında kısmi rekanalizasyon sağlayabilmesidir. IV rtPA sonrası 2 saat içerisinde proksimal orta serebral arter tıkanıklıklarının ancak %20- 30'u, internal karotis arter tıkanıklıklarının %10'u, baziler arter tıkanıklıklarının ise %30'u tam rekanalize olmaktadır (26).

İntraarteriyel Trombolitik Tedavi:

İV trombolitik yönteminin proksimal damarlarda kan akımının yeniden sağlanmasındaki başarı düşüklüğünden ötürü bir başka tercih olarak görülmekte olup lokal olarak düşük dozda trombolitik ilaç uygulanabilmektedir (26). Bir çalışmada direk olay bölgesine trombolitik yapılanlarda orta serebral arter tıkanıklığında inme başlangıcı sonrası 6 saatte trombolitik ilaç verilen ve verilmeyenler kıyaslandığında tedavi grubunda 2. saatte %66 oranında revaskülarizasyon sağlanırken, diğer grupta bu oran %18'de kalmıştır. Tedavi alan hastaların prognozu sonraki takiplerde de daha olumlu gittiği görülmüştür (30).

Endovasküler Tedavi:

Farmakolojik tedaviye sekonder hemoraji riski ve farmakolojik yöntemle dirençli trombüsler farklı yöntemlerin kullanılması gereğini doğurmuştur. Pıhtının mikrokater, balon anjiyoplasti, lazer ya da USG dalgaları ile damar içerisinde temizlenmesi işlemleri uygulanabilecek yöntemlerden bazılarıdır. Endovasküler trombektomi işleminde de trombüsün cihazlar kullanılarak çıkarılması amaçlanır. Akut stentleme ile rekanalizasyonun sağlanması ve tromboaspirasyon ile pıhtının temizlenmesi de başka mekanik rekanalizasyon yöntemlerindendir (26). Güncel bilgilerle akut iskemik inme hastalarında 6 saate kadar endovasküler tedavi yapılabilmektedir hatta 2017 tarihli DAWN ve DEFUSE-3 çalışmalarına göre ise uygun vakalarda 24 saate kadar işlem yapılabilir (31).

Erken Sekonder Profilaksi:

Tekrarlayan emboli durumunu önlemek, unstabil intraarteriyel tromboza bağlı progresyonu sınırlamak ve kısmi tıkanıklıklarda kan akımının devamını sağlamak için antikoagülan ve antiagregan tedaviler kullanılmaktadır (26).

Antikoagülan ilaçlar erken ikincil korumada uzun süredir kullanılmakla birlikte etkinliklerine dair bilgiler kısıtlıdır. Erken zamanda başlanan düşük molekül ağırlıklı heparin ve heparinoidler derin ven trombozu risklerinde düşüş sağlamasıyla birlikte iskeminin tekrarlaması ve ölüm oranlarında olumlu bir etki göstermemektedir (32). Yüksek riskli kardiyak etiyolojilerde ve unstabil büyük atar damar darlık veya tıkanıklıklarında İV heparin tedavisinin yararlı olabileceği düşünülmekte ancak hemorajik dönüşüm ihtimali yüksek olan büyük infarktli hastalarda ve hemorajik transformasyonun mortal olabileceği düşünülen hastalarda heparin tedavisinden mümkün oldukça kaçınılması gerekir (26).

En sık kullanılan antiplatelet etkili tedaviler asetilsalisilik asit (AA), klopidoğrel ve dipiridamol 'dür (33). Çalışmalarda AA'nın tekrarlayan inmeyi %20 oranında azalttığı tespit edilmiştir (34). Klopidoğrel tedavisi de hem akut tedavi hem de sekonder korumada iskemik inmede önerilmektedir. İlk başvuruda orta-şiddetli inmelerde ilk 6 saatte verilen 300 mg'lık yükleme dozunun güvenilir ve işe yarar olduğu gösterilmiştir. Akut tedavide 300-600 mg bir yükleme dozu, ardından 75 mg/gün devam dozu önerilmektedir (34,35). Dipiridamol AA ile kullanıldığında iskemik inmeden korunmada iyi bir kombinasyon oluşturmakta ancak ilaca bağlı hemoraji ve baş ağrısı ihtimallerinden ötürü daha seyrek kullanılmaktadır (36,37). Tekrarlayan inme riski akut dönemde en yüksek olduğundan, özellikle akut dönemde antiagregan tedavilerin kombine kullanımları faydalı olabilir. Bundan dolayı, kardiyembolik olmayan minör iskemik inmede ilk 21 gün ikili antiplatelet tedavilerin kullanılması tercih edilebilmektedir (38).

Uzun Dönem Tedavi:

İskemik inme geçirilmesinin ardından tekrarlama durumu yaklaşık olarak %8-15 arasındadır (26). Tekrarlayan inme durumunun önüne geçmek için yapılan tedaviler arteriyel tansiyon ve kolesterol yükseklikleri ,DM ve sigara kullanımı gibi istenmeyen durumları kontrol altına almak, antiagregan tedavi, antikoagülan tedavi, almak ve müdahale edilebilen durumlara yönelik girişimsel tedavilerdir (39).

Antiagregan Tedavi:

Kardiyembolik iskemik inme dışındaki inmeler veya geçici iskemik atak (GİA) meydana gelenlerde inme rekürrensini önleyebilmek için antiagregan tedavi önerilmektedir (Sınıf I, KD: A) (40).

Tüm dünyada en sık kullanılan tedavilerden biri olan AA trombositlerdeki siklooksijenaz 1 enzim sentezini geri dönüşümsüz olarak etkisiz hale getirerek etki gösterir. AA , iskemik inmeden korunma kanıtlanmış fayda olarak fayda göstermekte olup hemorajik inme riski çok düşük kalmaktadır (39). AA tedavisi altında iskemik inme geçirilen durumlarda ise doz artırmanın yararına dair kesin bilgi yoktur (Sınıf IIb, KD: B-R) (40).

Fosfodiesteraz enziminin blokasyonu ile adenosin difosfatın (ADP) trombosit içine alınmasını durdurarak hem vazodilatasyon hem antiagregasyon sağlayarak etki eden dipiridamol bir diğer antiagregan tedavidir. Ülkemizde bulunmayan bir form olan uzun etkili dipridamol ve AA kombinasyonu tekrarlayan iskemik inmeden korunmada Food and Drug Administration (FDA) kurumunca onaylanmıştır fakat tolerasyonunun az olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (39).

ADP'nin uyardığı trombositlerin bir araya toplanmasını inhibe ederek etki eden tiklopidin ve klopidoğrel tiyenopiridinler olarak sınıflandırılmakta olup AA ile farklı mekanizmalarla etki gösterdiklerinden kombine kullanılabilirler (39). Tiklopidin belirgin nötropeni ve trombotik trombositopenik purpura gibi ölümcül seyredebilen yan etkileri nedeniyle kullanımı oldukça nadirdir (41). Tiklopidine alternatif olarak geliştirilip yarı ömrü 8 saat olan , daha az GİS yan etkisi nedeniyle AA'ya alternatif olabilen klopidoğrel 400 mg ağızdan yükleme dozu ile 2 saatte trombositlerin ortalama %40 kadarını inhibe edebilmektedir. Günlük 75 mg idame dozda tedavi sonrası 4-6 günde ise trombositlerde yeterli inhibisyon meydana gelmiş olur. (42). Küçük iskemik inme ve geçici iskemik atak durumlarında ilk 3 hafta AA ile kombine kullanılabilir ancak uzun dönem ikili kombinasyon hemoraji riski nedeniyle rutin kullanımda önerilmez (39,41).

Antikoagölan Tedavi:

Başlıca kardiyembolik inmede olmak üzere pıhtılaşma bozuklukları, serebral venöz tromboz ve ekstrakraniyal arter diseksiyonlarında da antikoagölan tedaviler kullanılabilir (39). Kardiyembolik inmelerin %45'i nonvalvüler AF nedenli olup AF inme riskini yaklaşık olarak beş kat artırır ve AF tespit edilen kişilerde inme olasılığını tahmin edebilmek için CHADS2 ya da CHA2DS2-VASc skalaları kullanılır. (39,43).

Faktör II, VII, XI, X, protein C ve protein S inhibisyonu sağlayan, vitamin K antagonisti Varfarin kullanımında amaç Normalized Ratio (INR) değerlerini 2-3 arasında tutarak antikoagölan etkiyi sağlamaktır (41). Etkinliği kanıtlanmış olan varfarinin terapötik dar aralık, ilaç ve besin etkileşimleri ve düzenli laboratuvar kontrolleri gerektirmesi gibi dezavantajları vardır (44).

Vitamin K antagonisti olmayan apiksaban,dabigatran,rivaroksaban gibi yeni oral antikoagölanlar (YOAK), INR takibi için sürekli kan testi yapılmasına ihtiyaç duyulmaması, besinlerle veya başka tıbbi ilaçlarla etkileşmemesi gibi avantajlara sahiptir ancak endikasyonları sadece nonvalvüler AF'dir (39).

Cerrahi ve Endovasküler Tedavi:

Semptomatik Hastalarda Karotis Endarterektomisi :

Karotis endarterektomisinin kısa süre içinde semptomatik olan ve ileri düzeyde karotis darlığı olan vakalarda tekrarlayan inmeden korunmada faydalı olduğu gösterilmiştir (26). European Stroke Organisation (ESO)'nuna göre semptomatik hastalarda %70-99 oranında karotis darlığı olanlara endarterektomi önerilmekte olup perioperatif istenmeyen olay riski %6'dan daha düşük olmalı ve işlemin inme sonrası ideal olarak 2 haftalık süre zarfında yapılması tercih edilmektedir. Yine ESO'ya göre %50-69 arası karotis

darlıklarda da endarterektomi endike olabilmekle birlikte yakın zamanlı serebral semptomu olan erkek vakalar daha çok fayda görür ve bu düzeydeki cerrahi hastalarında perioperatif istenmeyen olay ihtimali %3'ün altında olmalıdır. %50'nin altındaki darlıklarda ise endarterektomi önerilmez. Endarterektomi yapılan hastalar işlem öncesi ve sonrası antiagregan tedavi altında olmalıdır (26).

Semptomatik hastalarda karotis endarterektomi ve karotis arter stentlemesi ile ilgili son çalışmalar 70 yaş ve üzeri hastalarda endarterektominin daha iyi olduğunu, daha genç hastalarda ve özellikle 60 yaş altında ise sonuçların benzer olduğunu göstermektedir (45,46).

Karotis Arterinin Stentlenmesi

Karotis arterinin stentlenmesi (KAS), revaskülarizasyon endikasyonu olan ancak değişik nedenlerden ötürü cerrahinin zor olduğu karotis stenozu olan hastalarda alternatif bir yöntemdir (26). Karotis endarterektomiyi riskli kılıp KAS'ın daha uygun olabileceği durumlar; anatomik nedenler, geçirilmiş ipsilateral endarterektomi öyküsü, boyun bölgesinde radikal cerrahi veya radyoterapi öyküsü, kontralateral karotis oklüzyonu ve trakeostomi sayılabilir. 80 yaş üzeri olmak, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, acil kardiyak cerrahi ihtiyacı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı da diğer nedenler arasında yer almaktadır (26,47). Endarterektomi açısından yüksek riski olan, %50 üzeri darlığı olan semptomatik ve %80 üzeri darlığı olan asemptomatik hastalarda KAS yapılabilir(26,48).

Kaynakça

Karan M. Akif, (2013). Yaşlanma ve Yaşlı, Nöroloji Temel Kitabı. 2. Baskı P. 1517

Ropper AH, Brown RJ, Ropper A (2009) Morphologic and physiologic changes in aging nervous system. Principles of Neurology, 9th ed. McGraw Hill, Boston, P. 580

Small, S. A., Stern, Y., Tang, M., & Mayeux, R. (1999). Selective decline in memory function among healthy elderly. Neurology, 52(7), 1392-1392

Gurvit H., Bilgic B. (2013) Nöroloji Temel Kitabı 2. Baskı P. 938, DOI: <http://dx.doi.org/10.20515/otd.51945>

Breadly WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J Bradley. Neurology in Clinical Practice. 5th ed. (Çeviren: E. Tan), Veri Medikal Yayıncılık, 2008, s.1165-1166 // Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke, 21: 637-676, 1990

Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. Neuroepidemiology 2015;45(3): 161-76.

Kumral E. (2009). Serebrovasküler hastalıkların epidemiyolojisi. Edt Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. (s. 37-50). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.

Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, Barker -Collo S, Norrving B, Mensah GA, et al. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. Neuroepidemiology 2015;45(3):190-202

Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke Epidemiology: Advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics* 2011;8(3):319-29

Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet*, 337: 1521-1526, 1991

Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a Multicenter Clinical Trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24: 35–41, 1993

Goldstein M, Barnett HJM, Orgogozo JM, Sartorius N, Symon L, Vereshchagin NV: Stroke-1989: Recommendation of stroke prevention diagnosis and therapy. Report of WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders. *Stroke*, 20: 1407-1431, 1989

Boehme AK, Ekenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res* 2017;120(3):472-95.

O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376(9735):112-23.

O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;388(10046):761-75.

Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013:

a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 2016;15(9):913-24.

European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2008;25(5):457-507.

Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, Demaerschalk BM, vd. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* Mart 2013;44(3):870-947.

Dora B, Önal MZ, Arsava EM, Yılmaz Ö, Kutluk K, Uzuner N. Diagnostic Procedures: Guidelines Of Turkish Society Of Cerebrovascular Diseases – 2015. *Turk J Cerebrovasc Dis.* 2015;21(2):74-9.

McCarty JL, Leung LY, Peterson RB, Sitton CW, Sarraj A, Riascos RF, vd. Ischemic Infarction in Young Adults: A Review for Radiologists. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* Ekim 2019;39(6):1629-48.

Xiao L, Yan YH, Ding YF, Liu M, Kong LJ, Hu CH, vd. Evaluation of right-to-left shunt on contrast-enhanced transcranial Doppler in patent foramen ovale-related cryptogenic stroke: Research based on imaging. *World J Clin Cases.* 07 Ocak 2022;10(1):143-54.

George MG. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults – a Focused Update. *Stroke.* Mart 2020;51(3):729-35.

Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Svendsen JH, vd. Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study. *BMJ.* 08 Mart 2012;344:e1257.

Tsivgoulis G, Kargiotis O, Alexandrov AV. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a bridge between two centuries. *Expert Rev Neurother*. 03 Ağustos 2017;17(8):819-37.

Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, vd. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 25 Eylül 2008;359(13):1317-29.

Arsava EM. Akut İskemik İnme Tedavisi. In: Emre M, editor. *Nöroloji Temel Kitabı*. 1st ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013

T.C. Sağlık Bakanlığı TCSB. Akut İskemik İnme Tanı Tedavi Rehberi [İnternet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü; 2020 [a.yer 25 Şubat 2024]. Erişim adresi: <https://www.zotero.org/>

Sorgun MH, Işıkay CT. Akut İskemik İnmede İntravenöz Trombolitik Tedavi. *Ank Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecm*. 01 Şubat 2012;65(2):103-6.

Donnan G. Comment on ITAIS. *Int J Stroke*. Şubat 2009;4(1):49-53.

Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, vd. Intra-arterial Prourokinase for Acute Ischemic StrokeThe PROACT II Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 01 Aralık 1999;282(21):2003-11.

Jadhav AP, Desai SM, Jovin TG. Indications for Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Neurology*. 16 Kasım 2021;97(20_Supplement_2):S126-36.

Wang X, Ouyang M, Yang J, Song L, Yang M, Anderson CS. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 22 Ekim 2021;2021(10):CD000024.

Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, vd. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. Aralık 2019;50(12):e344-418.

Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, vd. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 19 Temmuz 2018;379(3):215-25.

Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, vd. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 24 Temmuz 2004;364(9431):331-7.

Kamarova M, Baig S, Patel H, Monks K, Wasay M, Ali A, vd. Antiplatelet Use in Ischemic Stroke. *Ann Pharmacother*. Ekim 2022;56(10):1159-73.

Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, vd. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 18 Eylül 2008;359(12):1238-51.

Tornyos D, Komócsi A, Bálint A, Kupó P, El Abdallaoui OEA, Szapáry L, vd. Antithrombotic therapy for secondary prevention in patients with stroke or transient ischemic attack: A multiple treatment network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. 17 Ağustos 2022;17(8):e0273103.

Kunt R, Öztürk V. Akut ve Kronik Dönemde İskemik İnmede Medikal Tedavi. Türkiye Klin Nöroloji - Özel Konular. 2018;11(2):55-66.

2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association | Stroke [İnternet]. [a.yer 26 Şubat 2024]. Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.000000000000158>

Uzuner N, Kutluk K, Balkan S. İnme Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2016.

Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated with Clopidogrel | NEJM [İnternet]. [a.yer 26 Şubat 2024]. Erişim adresi: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200006153422402>

Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, vd. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. Temmuz 2014;45(7):2160-236.

Dzeshka MS, Lip GYH. Non-vitamin K oral anticoagulants in atrial fibrillation: Where are we now? Trends Cardiovasc Med. Mayıs 2015;25(4):315-36.

Howard G, Roubin GS, Jansen O, Hendrikse J, Halliday A, Fraedrich G, vd. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. Lancet Lond Engl. 26 Mart 2016;387(10025):1305-11.

Dorigo W, Fargion A, Giacomelli E, Bassoli G, Pulli R, Pratesi G, vd. A Matched Case–Control Study on Early and Late

Results of Carotid Endarterectomy Performed in Young Patients. World J Surg. 01 Ocak 2018;42(1):263-71.

American College of Cardiology Foundation, American Society of Interventional & Therapeutic Neuroradiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, Bates ER, vd. ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting). J Am Coll Cardiol. 02 Ocak 2007;49(1):126-70.

Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, vd. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med. 07 Ekim 2004;351(15):1493-501.

