



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİ BİLİM DALI**

**İSTEMSİZ HAREKETLERLE BAŞVURAN HASTALARIN ETYOLOJİK VE
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Meltem UZUN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖRÖLOJİ BİLİM DALI**

**İSTEMSİZ HAREKETLERLE BAŞVURAN HASTALARIN ETYOLOJİK VE
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Meltem UZUN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mehmet Sait OKAN

BURSA-2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Türkçe Özet.	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş	1
Genel Bilgiler.....	2
Gereç ve Yöntem.....	94
Bulgular.....	95
Tartışma ve Sonuç.....	115
Kaynaklar.....	146
Ekler.....	155
Kısaltmalar.....	160
Teşekkür.....	161
Özgeçmiş.....	162

ÖZET

Hareket bozuklukları (HB) istemsiz ve amaçsız yapılan hareketler olup, genellikle ekstrapiramidal sistem ve/veya serebellumun etkilenmesi sonucu oluşur.

Bu çalışmada Mayıs 2010- Mayıs 2011 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Nöroloji Bilim Dalı polikliniğinde hareket bozukluğu tanısı konan, yaşları 5 ay-18 yaş arasındaki değişen 52 kız, 77 erkek çocuktan oluşan 129 hasta incelenmiş ve ailelerinden izin alınarak hastalıkları ile ilintili video kamera çekimleri yapılmıştır.

Tüm hastalara bakıldığı zaman kız/erkek oranı 0.67 (52 / 77) ve yaş ortalaması 9.10 ± 5.47 yıl olarak bulundu. Başvuru yakınmalarına bakıldığında en sık tremor 31 (% 24), ikinci sırada distoni 26 (% 20.1) ve üçüncü sırada kore 20 (% 15.5) vakada görülmüştür.

Tremor saptanan hastaların altta yatan en sık sebep ilaca bağlı olup (% 32.2), bunu esansiyel tremor (% 22.8) izlemiştir. Kranial MRG vakaların 10'unda (% 32.3) anormal bulunmuştu. Tremorla başvuran vakalarda tedavi olarak en sık propranolol kullanılmıştır.

Distoniyle başvuran hastalarda altta yatan sebepler sıklık sırasıyla; HİE, sarılık, menenjit-ensefalitdir. MRG görüntüleme vakaların 13'ünde (% 50) anormal bulgular izlenmiştir. En çok kullanılan ilaçlar baklofen, L-dopa, pimozid, klonezapamdır.

Korea yakınması ile başvuran 20 vakanın altta yatan sebepler sıklık sırası ile 6 hastada Sydenham kore, 4 hastada hipoksik-iskemik ensefalopati (HİE), birinde kernikterus, 3 hastada psikojenik kore hareketleri, 2 hastada geçirilmiş menenjit/ ensefalit, birinde anti-fosfolipid antikör sendromu, bir hasta idiopatik olarak düşünülmüştür. Sydenham koresi tüm hareket bozukluklarının % 4.6'sını oluşturmuştur.

Çalışmamızda saptanan diğer hareket bozuklukları, atetoz, koreatetoz-distoni, stereotipik hareketler, tik, diskinezi, shuddering, haz

fenomeni, jitteriness, spasm nutans, istemsiz göz hareketleridir.

Hareket bozuklukları çocuklarda aktiviteyi kısıtlayan, ciddi özörlere yol açabilen bir hastalık grubudur. Etiyolojiye bakıldığında HİE, sarılık, SK, ilaçlar, psikojenik gibi önlenabilir sebepler olması nedeniyle koruyucu önlemler alınması durumunda prevalansı azalacaktır. Bu bozuklukların tedavisi zor ve bazen tedaviye dirençlidir. Tanınması bazen zor olan ve pek çok nörolojik hastalıklarla karışabilen bu hastalıklar daha çok vurgulanması gereken ve çözüm bekleyen geniş bir konudur.

Anahtar Kelimeler: Hareket bozuklukları, hiperkinetik bozukluklar, kore, distoni, atetoz, tremor, stereotipik hareket, tik, miyoklonus.

SUMMARY

The Etiological and Clinical Evolution of the Unvoluntary Movements in Children

Movement Disorders (MD) are unintentional movements, which are generally resulted from a possible harm to the extrapyramidal system and/or cerebellum. There are such common types as chorea, ballismus, dystonia, athetozis, myoclonus, tic, tremor, stereotypical movements as well as such rare types as dyskinesia, shuddering, masturbation, jitteriness, spasms nutans, and unintentional eye movements. Movement disorders appear as a secondary indication of an underlying disease

In this study, 52 female and 77 male, a total of 129, patients aged between 5 months and 18 years old who were diagnosed for movement disorder have been investigated and video-recorded through their parents' consent between May 2010 and May 2011 in Child Neurology Department of Uludag University.

Female/male ratio of the group was 0.67 (52 / 77) and average age was found to be 9.10 ± 5.46 . The most common disorders were tremor 31 (24%), dystonia 26 (20.1%) and chorea 20 (15.5%) respectively.

The average age among the patients with tremor was 11.75 (0,5-18 year old). The most frequent underlying reason was medicine induced tremor (32.2%) and essential tremor follows that with 22.8%. Cranial MRG was found to be abnormal in 10 (32.2%) cases. 9 cases were treated with propranolol and 2 with primidone.

The average age among the cases with dystonia was 8.2 (1-17). The most frequent reasons were hypoxic-ischemic encephalopathy, jaundice, meningitis-encephalitis. Cranial MRG was abnormal in 61.6% of the patients. 14 patients were given medicine. The most frequently used medicine were baclofen, L-dopa, primozid, klonezepam, and 2 patients were applied botulinum toxoid.

Six out of 20 patients with chorea disorder were thought to be Sydenham chorea, 4 hypoxic-ischemic encephalopathy, 1 kernicterus, 3 psychogenic chorea movements, 2 meningitis/encephalitis, 1 anti-phospholipid antibody syndrome and 1 idiopathic. 1 patient remained undiagnosed. One 17 year old female patient developed chorea at 13 and diagnosed for sydenham and started valproic acid treatment. 9 months later, the medicine treatment was stopped. 2 years later, when searched for chorea, previously negative anti-cardiolipin antibodies were tested positive. Chorea has relapsed in 2 patients (one sydenham, and the other AFS) 2 years later and in one patient (sydenham) 1 year later. Sydenham chorea has been detected in 4 female (66.6%) and 2 male (33.6%), a total of 6 patients. Cardiac retention was detected in only one patient as mitral failure. All the patients were treated with valporic acid, and 2 patients were provided with haloperidol.

Besides all the above, the disorders detected in our study are as follow: stereotypical movements, koreatetoz-distonia mixed type, twitching, dyskinesia, shuddering, masturbation, jitteriness, spasm nutans, unintentional eye movements. Most of them might be mistaken with seizure and paroxysmal diseases. A meticulous observation, and if necessary, video recording is required. Movement disorders limit children's activity and have the potential of causing serious defects. When looked at ethiology, as such reasons as HIE, infections, Sydenham chorea, medicine and psychogenic is avoidable, its prevalence would decrease. The treatment for these disorders is hard and sometimes resistant to treatment. These diseases are sometimes very hard to diagnose and might be mistaken for many other neurological diseases. Thus they need to be emphasized and beg for solutions.

Key words: Pediatric movement disorders, hyperkinetic movement disorders, chorea, dystonia, athetosis, stereotypic movements, tics, myoclonus.

GİRİŞ

Hareket bozuklukları çocuklarda aktiviteyi kısıtlayan, ciddi özörlere yol açabilen zor, karmaşık ve yaygın bir hastalık grubudur ve özellikle çocuklarda tanınması erişkinlere göre daha zordur. Çocuklarda sınıflaması, tanınması ve tedavisine dair yapılmış çalışmalar erişkinler kadar çok değildir. Aslında erken tanı ve tedavi ile bırakabileceği ağır sekeller önlenerek günlük hayata olumsuz olan etkisini azaltıp daha kaliteli yaşam sağlamak mümkündür. Bu konuda geniş çaplı, kontrollü çalışmalara çok gereksinim vardır.

Bu çalışmanın amacı istemsiz hareketlerin nedensel ve klinik özelliklerini değerlendirmektir. Değişik hareket bozukluklarında farklı ve çeşitli tedaviler uygulanmakta ancak yeterince iyi sonuçlar alınamamaktadır. Ayrıca uygulanan oral farmakolojik tedavi seçeneklerinin ciddi sayılabilen yan etkileri vardır. Dolayısıyla zaten hasta ve ailelerinin yaşam kalitesini düşüren hastalığın yanı sıra ilaçların yan etkiler ayrı bir sorun teşkil etmektedir.

Hareket hastalığı olan bir grup hastada zeka normal olup bunlarda hareket hastalığının getirdiği fonksiyonel yetersizliğe psikolojik ve sosyal sıkıntılarında eklenmekte ve bu durumda bu hastalardaki sıkıntıları daha da artırmaktadır.

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Nöroloji Bilim Dalına Mayıs 2010- Mayıs 2011 tarihleri arasında başvuran ve dosyalarına ulaşılabilen tüm hastalar değerlendirilerek, bu grup hastalarda tanı, buna yönelik araştırmalar, tedavi ve sonuçlar hakkında bilgi edinerek bu alandaki sorunları ve eksiklikleri ortaya koymak amaçlanmıştır.

Hareket Bozuklukları

Hareket esnasında amaçlanan hedeflere varmada zorluk, hareketin hızında düzensizlik, duruş bozukluğu, hareketi istenilen zamanda yapamama veya normal gözükken hareketin yetersizlikleri, anormal ve istemsiz hareketlerin varlığı **hareket bozuklukları** olarak tanımlanır (1). Hareket bozukluğu hastalıkları denildiğinde sinir sisteminin ekstrapiramidal bölümü akla gelir.

Ekstrapiramidal sistem (ES) terimi ilk olarak Kinnier Wilson tarafından ailevi lentiküler dejenerasyonun tartışılması sırasında kullanılmıştır (2.3). Bu sistem, motor korteks tarafından başlatılan hareketlerin koordinasyonu, otomatik hareketlerin düzenlenmesi, istem dışı hareketlerin bastırılması ve kas tonusunun düzenlenmesi ile ilgilidir (2.4). Genellikle istirahatte de mevcut olan bu istemsiz hareketler amaçlı hareketler sırasında artar veya azalırken, uykuda tamamen kaybolurlar. Sıklıkla kas tonus değişiklikleri ve duruş bozuklukları da eşlik eder. Tutulan fonksiyonel sistem ve anatomik yapılar dikkate alındığında bu hareketlerle birlikte görülen hastalıklar ekstrapiramidal sistem veya bazal ganglia hastalıkları olarak adlandırılır (1, 2).

Ekstrapiramidal sistem, piramidal ve serebellar sistemlerle birlikte motor etkinlikleri düzenleyen üç önemli suprasegmental sistemden biridir. Ekstrapiramidal sistemin asıl yapısını bazal ganglionlar (BG) adı verilen subkortikal gri çekirdekler oluşturur. Bazal ganglionlar, beyin hemisferlerinin derininde, substantia alba içerisinde yer alan beş çift çekirdek grubundan oluşmuştur. Bunlar:

1. Nukleus kaudatus
2. Putamen
3. Globus pallidus
4. Substantia nigra (STN)
5. Nukleus subtalamikustan (korpus luyssii) oluşmaktadır (4, 5).

I. Anatomi

Kaudat nükleus, lateral ventrikül tabanında, talamusun

dorsolateralinde yer alır. Nukleus lentiformis, putamen ve globus pallidus adı verilen iki ayrı yapıdan oluşur. N. Kaudatus ve putamen neostriatum/striatum adını alır. Bu iki yapı bazal çekirdeklerin temel girdi çekirdekleridir. Ayrıca amaca yönelik hareketleri başlatır ve kontrol ederler. Filogenetik olarak daha eski olan globus pallidusa ise paleostriatum adı verilir. SN, mesensefalonda krus serebri ile tegmentum arasında yer alır. Kendisini oluşturan nöronlarda bulunan melanin pigmenti nedeniyle çevresindeki yapılara göre daha koyu renkte görülür. Temel bağlantıları striatumlardır. Ventral yerleşimli bölümüne pars retikülata, dorsal yerleşimli, daha koyu renkli bölümüne ise pars kompakta adı verilir. Subtalamik nukleus (Korpus Luysii) talamusun altında, hipotalamusun üst laterale yerleşmiştir. Temel bağlantıları korpus striatum (özellikle globus pallidusla) iledir. Motor kontrol merkezleri üzerinde düzenleyici etki gösterir ve lezyonlarında vücut karşı yarısında hemiballismus adı verilen, kontrol edilemeyen şiddetli bükülme/atılma hareketleri meydana gelir (1, 7).

Bazal ganglionların kendi aralarında, beyin sapı, serebral korteks ve daha alt merkezlerle yoğun afferent ve efferent bağlantıları vardır.

Bazal ganglionların adlandırılması Tablo-1'de özetlenmiştir (4, 7).

Tablo-1: Bazal ganglionların adlandırılması.

Anatomik yapı	Aynı anlamdaki terim	İçinde bulunan kısımlar
Striatum	Neostriatum	N.Kaudatus ve Putamen
Pallidum	Paleostriatum	Globus pallidus
Medial ve lateral kısımlar		
N.Lentiformis		Putamen ve Globus Pallidus
Korpus striatum		N.Kaudatus, Putamen ve G. Pallidus
Subtalamik Nukleus		Korpus Luysii
Substansia Nigra		Pars Kompakta ve Pars Retikularis

II. Bazal Gangliyanın Patofizyolojisi (26-31)

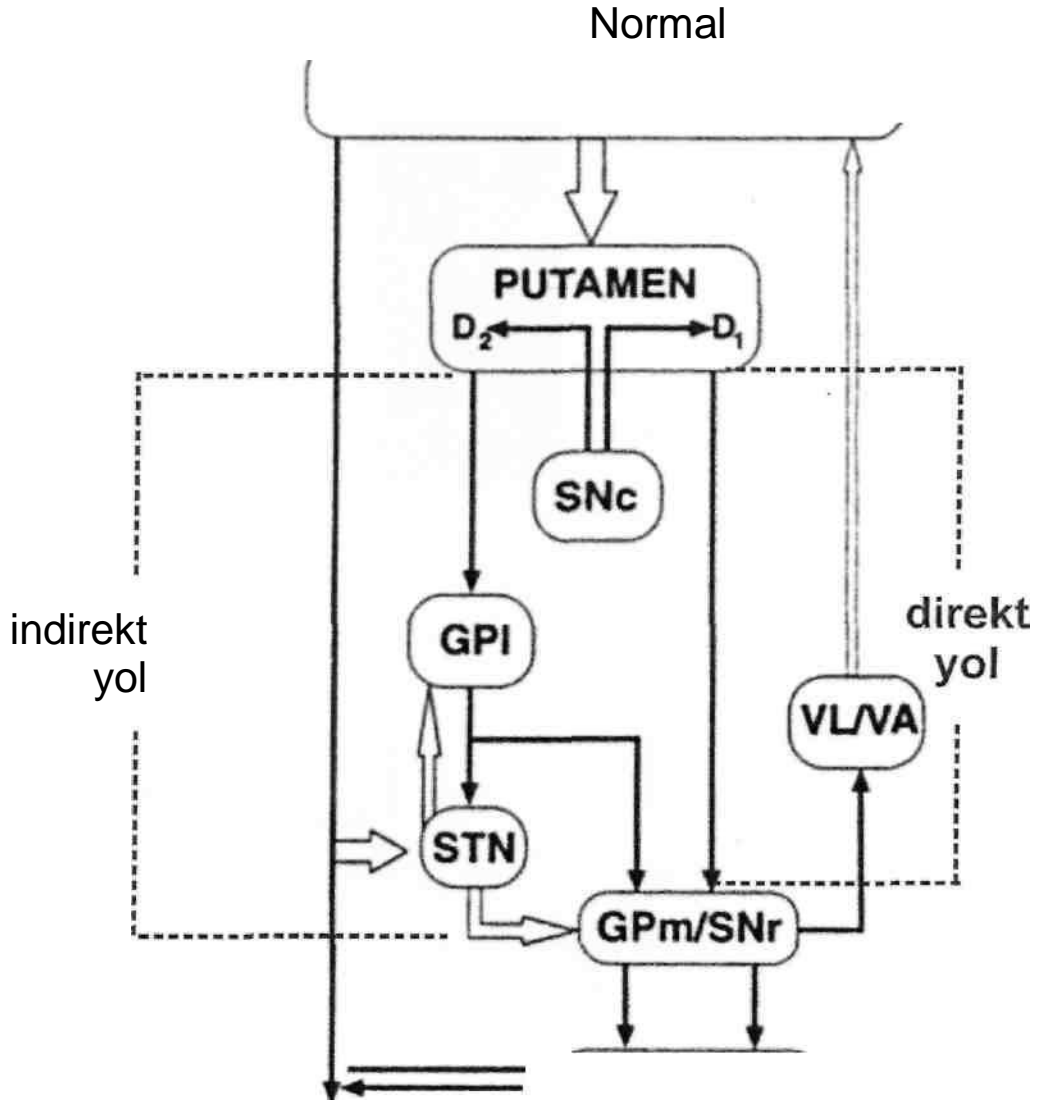
Bazal ganglionlar, birbirleri ile ve belirli kortikal, talamik ve beyin sapı yapıları ile karşılıklı bağlantıları olan subkortikal yerleşimli yapılardır. Bilgi akış yönüne göre kortikal - bazal ganglionik - talamik - kortikal devre şeklinde tanımlanan bu devrese! bağlantılar düzeninde bazal ganglionların **temel girdi bölgesini** striatum (N. kaudatus, putamen) oluştururken, **ana çıktı istasyonunu** globus pallidusun internal segmenti (GPi) ve substansiya nigranın pars retikularisi (SNr) oluşturur.

Serebral korteks ve bazal ganglionlar arasında biri **direkt** diğeri **indirekt** olmak üzere iki bağlantı vardır. Bu bağlantılardan direkt olanı korteksin aktivitesini artırırken, indirekt olanı azaltır.

1. Direkt yolun aktivasyonu GPm ve SNr 'deki nöronların GABA yoluyla baskılanmasına, bu da talamus üzerindeki baskılamanın ortadan kalkmasına, dolayısıyla talamustan presantral motor alanlara gönderilen uyarıların artışına yol açar. Böylece korteksin etkinliği artar ve istemsiz hareketler ortaya çıkar.

2. İndirekt yol GABA-encephalin nöronları aracılığıyla GPi'yi baskılar ve dolayısıyla STN'den giden uyarılar artar. Buna bağlı olarak GPm/SNr üzerindeki uyarıcı etki artar ve bunların da talamus ve beyin sapı üzerindeki baskılayıcı etkileri artmasıyla talamustan kortekse impuls gidişi dolayısı ile korteksin etkinliğini azalır. Bu yolla istemsiz kas kontraksiyonları önlenir veya hareket durdurulur.

Özetle: GPi/SNr çıktı nöronlarının aktivitesini zıt yönde kontrol eden direkt ve indirekt yollar arasındaki denge indirekt yol lehine bozulursa **hipokinetik**, direkt yol lehine bozulursa **hiperkinetik** hareket bozuklukları ortaya çıkmaktadır (3, 6, 9).



Sekil-1: Motor devre.

III. Klinik

Hareket hastalıklarının tanısında ilk adım tanımlanması, sınıflandırılması, epilepsi ve epileptik olmayan paroksizmal bozukluklardan ayırtedilmesidir. Tanının esasında iyi bir öykü, fizik ve nörolojik muayene ve mümkünse anormal hareketlerin gözlenmesi amacıyla video görüntü oldukça yardımcıdır. Ailede benzer öykü, akrabalık, hareketin başlangıcının akut yada kronik olması, ortaya çıkarıcı (ilaç, enfeksiyon, egzersiz), şiddetini artıran yada azaltan (alkol, uyku) etkenler, doğum sırasında yada öncesinde sorunlu bir durum olup olmadığı, yenidoğan

döneminde sarılık geçirip geçirmediği sorgulanmalıdır.

Hareket hastalıklarının bir kısmı bazal ganglionlarda veya serebellumda patolojik değişikliklerle birlikte görülürken, diğer bir kısmında herhangi bir patoloji saptanamaz.

Etkilenmenin yerine göre farklı görüntülerde (kore, atetoz, ballismus, distoni, miyoklonus, tik, tremor) olabilirse de ortak özellikleri vardır (3, 4, 7):

Hareketle birlikte başlar ve/veya şiddeti artar.

Stres ve heyecanla artar veya ortaya çıkar.

Genellikle uykuda kaybolur.

Tonus değişiklikleri vardır.

Bilinç değişikliği olmaz.

Hareket bozukluğu hastalığının bir özelliği ise **esansiyel** veya **idiopatik** kabul edilirken , kalan vakalarda bilinen yada bilinmeyen bir hastalığa bağlı olup **sekonder** olarak değerlendirilir. 1990 da Marsden ve Quinn sebebi bulunamayan tüm vakaları primer veya idiopatik olarak adlandırılmıştır. Erişkinlerde hareket bozuklukları genellikle primerken çocuklarda ise bunun tersine genellikle sekonderdir.

Hareket bozuklukları 1yıldan fazla sürerse **kronik**, birkaç gün sürüp, aralarda hasta normale **paroksizmal**, kronik fakat 1 yıldan az sürerse (tik) ya da herhangi bir belirti bırakmadan kayboluyorsa geçici **hareket bozukluğu** adını alır. Geçici olanlar idiopattir ve ek bir nörolojik bulgu yoktur (1).

Geçici hareket bozuklukları;

- Esansiyel palatal tremor
- Jitteriness
- Shuddering
- Geçici idiopatik infant distonisi
- Geçici paroksizmal infant distonisi
- Spasm nutans
- Beninge paroksizmal tortikollis
- Bening paroksizmal tonik yukarı bakış (tonic upgaze)

- Bening yenidoğan miyoklonusu
- Bening infant miyoklonusu
- Geçici tikler

IV. İstemsiz Hareket Tipleri

IV.A. Kore

Ekstremitede yer değiştiren. frekansı düşük, amplitüdü yüksek, ritmik olmayan, eklemden eklemeye yayılan istemsiz, hızlı, gelişigüzel hareketlerdir. Ekstremitelerin proksimalinde, boyunda, gövdede ve yüzde belirgindir. Orafarengeal kaslarda tutulabilir. Hareketler bir eklemden diğerine akar biçimde veya ani, sıçrayıcı biçimde olabilir (1,2 4,5). Kore hareket sırasında, stres veya diğer duygusal durumlarla belirginleşir. Koreik hareketlerin vücudun diğer yerlerine dağılma eğilimi vardır. Bir ekstremitede başlayan kısa süreli istemsiz bir oynama sıklıkla o ekstremitenin diğer kısımlarına veya vücudun diğer yerlerine de sıçrar. Hareketin dağılımı, beyindeki lezyonun şiddetine ve yerine göre vakadan vakaya ve zamandan zamana değişiklik gösterir.

Korea sırasında birkaç dakika içerisinde bir kas grubu çok iyi kasılma ile hemen hemen hipotonik denecek kadar zayıf kontraksiyon arasında değişen tonus özellikleri gösterebilir. Pasif hareketlere olan direnç Sydenham koresindeki gibi hipotoni ile bazı dejeneratif korelerde görülen şiddetli rijidite arasında değişebilir.

Kore subtalamik çekirdeğin zedelenmesi veya baskılanması sonucu ortaya çıkabilir. Nöropatolojik çalışmalarında, korenin çeşitli formlarında, yapısal bir lezyon gösterilememiştir. Lezyon varsa, sıklıkla striatum, subtalamik çekirdek ve ventral talamik çekirdektedir.

Subtalamik çekirdekten çıkan uyarıların azalması GPm'nin daha az uyarılmasına neden olur. Pallidustan talamusa giden uyarılar da baskılayıcı olduğundan pallidusun daha az uyarılması talamusun daha az baskılanması anlamına gelir ve bunun sonucunda talamokortikal yollar daha az baskılanır ve kortikal aktivite artar (6).

Nedenleri çok fazla olup kalıtsal hastalıklar gibi birincil nedenler veya infeksiyonlar, ilaç reaksiyonlar gibi ikincil nedenlerdir (1, 56, 61).

Ayrıca benign ailevi şekli de tanımlanmıştır. Çocuklarda sıklıkla inflamatuvar (syndenham koresi), infeksiyöz (viral ensefalit), iyatrojenik veya yapısal (holoproensefali) kaynaklıdır. Oysa erişkinde ek olarak nörodejeneratif (Huntington koresi) hastalık veya STN'a yakın lezyonun sonucu görülebilir.

Atetozda anormal kas aktivitesinden kaynaklanır, bir postürü sağlamak veya devam ettirmek için gerekli kas kontraksiyonunun, görevli olmayan kaslara da yayılması sonucu gelişir. Kompleks, solucanvari, düzensiz, amaçsız hareketlerdir. Ekstremitelerin distalinde ve yüzde belirgindir. Atetoz, hem kore hem de distoniye eşlik eden bir bozukluktur bu nedenle genelde koreatetoz deyimini kullanılır (2).

Tablo-2: Korede etyoloji.

KALITSAL NEDENLER	Ataksi telenjektazi Beningn herediler kore Hallervorden-Spatz hastalığı Huntington hastalığı Wilson hastalığı Kalıtsal metabolik hastalıklar Glutarik asidemi Propionik asidemi Homosistinüri Fenilkeotnoüri Sülfatoksidadz eksikliği Pirüvat dekarboksilaz eksikliği Mitokondriyal ansefalomyelopati Lesch-Nyhan sendromu Nöroakantositoz Paroksizmal koreatetoz
ENDOKRİN NEDENLER	Hipertiroidi Hipoparatiroidi, psödohiperparatiroidi Kore gravidarum
İLAÇLAR	Antikolinerjikler Antikonvülsanlar (fejirohaibital, difenilhidantoin, karbamazepin) Antidopaminerjik ajanlar Antihistaminikler SSS stimulanları (amfetamin, metilfenidat, pergolid) Dopamin agonistleri Lityum Oral kontraseptifler
İMMÜN/ ENFEKSİYÖZ NEDENLER	Behçet hastalığı Primer antifosfolipid antikor sendromu Sydenham koresi SLE Bakteriyel endokardit Viral enfeksiyonlar HSV, HIV, EBV, suçiçeği, kızamık, kabakulak, kızamıkçık Lyme hastalığı Mikoplazma enfeksiyonları
VASKÜLER NEDENLER	Bazal gangliyonları tutan iskemik veya hemorajik inme AVM Moyamoya sendromu
METABOLİK NEDENLER	Hipokalsemi Hipo/hiperglisemi Hipomagnesemi Hipo/hipernatremi Böbrek yetmezliği
NEOPLASTİK NEDENLER	Primer/ metastatik beyin tümörleri Primer SSS lenfoması
NUTRİSYONEL NEDENLER	Vitamin B12 eksikliği
TOKSİK NEDENLER	Karbonmonoksit Manganez Organik fosfor
DİĞERLERİ	Serebral felç Kafa travması Kardiyopulmoner bypass (açık kalp ameliyatı sonrası gelişen kore) Bronkopulmoner displazi

Bening kalıtsal kore: Çocukluk çağında başlayan, herediter geçişli bir tablodur. Otozomal dominant değişken ekspresyonlu geçişin yanı sıra resesif ve X'e bağlı geçişler de tanımlanmıştır. DNA linkage analizleri ile, ilgili genin 14. kromozomun uzun kolunda lokalize olduğu bildirilmiştir. Bu bölgede bulunan tiroid transkripsiyon faktör 1 geninin (TTF-1) aday gen olabileceği düşünülmüştür. Bu genin, tiroid, akciğer ve striatum gelişmesi için esansiyel olduğu bildirilmiştir (18).

Familiyal olguların yanı sıra nadiren sporadik olgular da tanımlanmıştır (130). Diğer kronik seyirli kore tablolarında mental kötüleşme görülürken bu tabloda mental etkilenme ve kas güçsüzlüğü yoktur. Kore genellikle 1 yaş civarında başlar, ilerleyici değildir (1). Adolesan veya erken erişkin yaşlarda spontan düzelmeler olabilir. Koreik hareketler gövde, boyun ve üst ekstremiteleri tutar, hasta yürürken öne doğru eğilir, sık sık düşer. İstem dışı hareketlerin şiddet ve sıklığı aynı aile içindeki bireylerde farklılık gösterir; hareketler stres ve yorgunlukla artar, uykuda kaybolur. Hastanın motor gelişiminde de gecikme görülür. Yazma güçlüğü, okulla ilgili sorunlara yol açabilir. Bazı olgularda aksiyal distoni, tremor, alıcı tipte işitme kaybı saptanabilir.

Hastalarda nörofizyolojik incelemeler ve kranyal görüntüleme normaldir. Tanıda, aile öyküsünün olması, korenin yanı sıra mental etkilenmenin olmayışı yardımcıdır. Bazı olgularda, Huntington koresinde olduğu gibi, DNA analizlerinde, triplet tekrarlarının olduğu (36-39 kez), izleyen jenerasyonlarda daha ağır klinik görüldüğü bildirilmiştir. Bazı olgular daha sonra idyopatik torsiyon distonisi, myoklonik distoni, Huntington koresi tanısı almıştır.

Genelde tedavi gerekmez. Gerekirse fenitoin, karbamazepin, haloperidol, prednisolon kullanılır.

Sydenham Koresi: Romatizmal ateşin majör bulgularından biridir. Romatizmal ateşli hastaların 1/3'ünde, streptokok enfeksiyonunu izleyen 2-7 ay içinde görülür. En sık 5-15 yaşlar arasında rastlanır; 10 yaşından sonra kızlarda, erkeklere göre 2 kat daha siktir (1, 12). Buda hormonların etkisini düşündürmektedir. Olguların %26'sının, ailelerinde romatizmal ateş

öyküsü vardır. Aile öyküsü % 13-26 bulunmuştur. Olguların %75'inde kardit vardır.(4). Artrit nadirdir.

Başlangıçta davranış değişiklikleri (irritabilite, huy değişiklikleri), beceriksizlik ve yazıda bozulma görülür. Huzursuzdurlar, sık sık ellerindekini düşürürler, yüzlerinde acaip mimikler görülür. Bu belirtilerden günler, haftalar sonra kore gelişir. Nadiren kore akut başlangıçlıdır. Hareketler jeneralize ve asimetriktir, olguların %20'sinde tek taraflıdır. İstem dışı hareketler ekstremiteler ve yüzde görülür, stresle artar, uykuda kaybolur (1, 4). Hasta bu hareketleri amaçlı gibi göstermek ister. Kore, istemli hareketleri bozar, hastanın yürüyüşü, konuşması bozulur. Hastalarda istem dışı hareketlerin yanı sıra hipotoni ve kas güçsüzlüğü vardır. Kas güçsüzlüğü, bir kontraksiyonu sürdürmeyi engeller; hastanın parmakları sıkması istenirse; sürekli sıkamaz, sıkıp gevşemeler birbirini izler (süt sağma belirtisi). Hastadan,ellerini başının üstüne kaldırması istendiğinde avuç içleri dışa bakacak şekilde hiperpronasyon gelişir (pronator belirtisi). Hastadan ellerini öne doğru uzatması istendiğinde el bileğinde fleksiyon,metakarpofalengeal eklemlerde hiperekstansiyon gelişir (kore eli). Dizartri. çiğneme ve yutmada bozulma görülebilir. Nadiren nöbetler, serebellar ve piramidal bulgular ile papilödem görülür (11-13). Nöropatolojik incelemelerde, yalnız bazal gangliyonlarda değil, korteks ve serebellumda nöron kaybı, arterit, minimal perivasküler hücreyel infiltrasyon gösterilmiştir.

Tanıda klinik bulgular, öyküde streptokok enfeksiyonu, akut romatizmal ateş olması yardımcıdır. Streptokok enfeksiyonu ile kore görülmesi arasında geçen süre uzun olduğundan, tanı anında, olguların %25'inde streptokok enfeksiyonuna ait serolojik testler negatiftir. %90'ında da farengeal sürüntüden alınan kültürlerde üreme yoktur. Kranyal BT de kaudat nukleusta hipodansite, MR da ise T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintensite şeklinde geri dönüşümlü anormal bulgular görülebilir. SPECT ile aktif dönemde talamus ve striatumda hiperperfüzyon görülür. Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları ile, striatumda geri dönüşümlü glikoz metabolizmasında artış gösterilmiştir. Ancak bu bulgular

tanı koydurucu değil, destekleyici niteliktedir. Akut romatizmal ateşli hastaların serumunda ve koreli hastaların beyin omurilik sıvısında kaudat nukleus ve subtalamik nukleusta bulunan, sitoplazmik antijenlere karşı gelişmiş antinöronal antikörlerin varlığı gösterilmiştir (14). Antikörler, A grubu hemolitik streptokok enfeksiyonuna yanıt olarak olur; bazal gangliyon nöronlarındaki bilinmeyen bir epitopla reaksiyon verir. Benzer bulgular PANDAS'lı olgularda da bildirilmiştir. Olgularda klinik bulguların düzelmesi ile antikör titresinde düşme; tekrarlaması halinde ise serum antikör titrelerinde artış görülür.

Ailevi yatkınlık sözkonusu olduğundan genetik faktörlerin rol oynadığı, kızlarda daha sık görüldüğü için hormonların da etkisi olduğu düşünülmektedir (13).

Ayırıcı tanıda hafif olgular tik bozukluğu, davranış bozukluğu, primer psikojenik problemlerle karışır.

Davranış değişikliği ile birlikte elektroensefalografide (EEG) diffüz yavaşlama tanıda yardımcıdır. Korenin aile öyküsünün yokluğu, streptokok enfeksiyonu olmaksızın akut korenin varlığı etiolojide diğer nedenleri, özellikle lupus'u araştırmayı gerektirir (1,13,15,17).

Tedavide öncelikle streptokok enfeksiyonlarına karşı benzatin penisilin profilaksisi (1.200.000 Ü/ 21güne bir), hasta 21 yaşını dolduruncaya dek uygulanmalıdır.

Öncelikle hasta heyecan, ses ve ışık uyaranlardan uzak bir ortamda rahat ettirilmelidir. Bazen sadece bu tedbirlerle hareketler büyük oranda azalır veya kaybolur. Düzelme genellikle haftalar, aylar içinde gelişir, ancak koreik hareketler yıllarca devam edebilir. Tam iyileşme olmayabilir, duygusal labilite yıllarca kolay kolay geçmeyebilir. Korenin kontrolünde farklı derecede başarı oranı gösteren değişik ilaçlar kullanılır. Bunlar diazepam (nonsedatif dozlarda) kısmen hızlı bir iyileşme sağlar, oluşturduğu diskinezi oldukça nadirdir. Fenotiazinler bir dereceye kadar etkindirler ancak dozları kademeli olarak artırılmalıdır.

Buturifenonlar (haloperidol) çok etkindir ancak doz çocuk asemptomatik olana kadar veya rijidite gibi ters reaksiyonlar gelişene

kadar tedrici olarak artırılmalıdır (16). Bu dozda aylarca tedavi verildikten sonra azaltma tedrici yapılmalıdır. Fenotiazinler ve buturifenonlarda ilacın oluşturduğu diskinezi olasılığı vardır

Valproik asit de hastaların birçoğunda yararlı olarak kullanılmaktadır.

Sıklıkla iyileşme 24-48 saat içerisinde gelişir. 1-2 günlük diazepam denemesi uygun görülmektedir. Bunu takiben gerekirse haloperidol veya valproik asit bu ilacın yanına eklenebilir.

Karşılaştırmalı bir çalışmada valproat (20 mg/kg/gün 2 dozda) ve karbamazepin (15-20 mg/kg/g 2 dozda) ile haloperidole (3mg/g, 2 dozda) göre korenin daha yüksek oranda ve daha hızlı kontrol altına alındığı vurgulanmıştır. Son yıllarda immun patogeneze göz önüne alınarak, hastalara, immunomodülatuar tedaviler denenmeye başlanmıştır. Metil prednisolon tedavisini izleyen veya baştan beri uygulanan prednisolon tedavisi ile Sydenham koreli hastalarda düzelme olduğunu bildiren az sayıda olguda yapılmış çalışmalar vardır (5,6). Cardoso ve arkadaşları, nöroleptik veya valproat tedavilerine yanıt vermeyen ya da yan etkilerin gelişmesi sonucu tedavisi kesilmek zorunda kalınan hastalara, 5 gün süre ile IV metil prednisolon 3-7 ay süresince uygulamışlar; tüm olgularda IV steroid verilmesini izleyerek belirgin düzelme olduğunu ve düzelmenin oral tedavi ile daha arttığını vurgulamışlardır. Yazarlar iki olguda Cushing sendromu geliştiğini belirtmişler; dirençli Sydenhamlı koreli olgularda steroid tedavisinin etkili, bir seçenek oluşturduğunu vurgulamışlardır. Garvey ve arkadaşları, Sydenham koreli 18 olguda IVIG (1gr/kg/gün, 2 gün), plazmaferez (45ml/kg dozda 5 veya 6 kez) veya prednisolon (1 mg/kg/g P0 10 gün verilmiş, 10 günde azaltılarak kesilmiş) tedavilerini uygulamışlar, hastalarda korenin şiddetini 1.,2.,3 ve 12. ay sonunda değerlendirmişlerdir. Düzelme açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık olmamasına rağmen, IVIG ve plazmaferez sırasında görülen düzelmenin, daha hızlı ve daha belirli olduğunu vurgulamışlardır.

Kore tablosu remisyon, ekzaserbasyonlarla haftalar, aylar boyu sürebilir (4). Sydenham korede, prognoz iyidir. Bulgular, genellikle 3-9 ay

içinde spontan düzelir; nadiren 1 yıldan uzun sürer. İlk atağı izleyen iki yıl içinde, olguların % 10-20'sinde geç rölaps görülebilir (13). Erişkinde gebelik veya oral kontraseptif kullanımı bu riski daha da artırır. Bazen geç rölapsları ekzaserbasyonlardan ayırt etmek güç olabilir.

Huntington Hastalığı (HH): Huntington hastalığı otozomal dominant geçişli, kalıtsal kore nedenleri içinde en sık görülendir; ancak çocukluk çağında nadir rastlanır. Prevalansı 5-10 /10⁵ arasında değişir. Hastalık hareket bozukluğu (kore) ve psikiatrik bozukluklarla karakterlidir (1). Başlangıç 35-40 yaşlar arasındadır. Olguların %10'u 20 yaşından önce semptomatik hale gelir (Jüvenil Huntington hastalığı). Başlangıç yaşı aileler arasında değişkenlik gösterir, babası hasta olan bireylerde, annesi hasta olanlara göre hastalık daha erken başlangıçlıdır.. Hastalık, 4p16.3. lokalizasyonundaki bir gen aracılığı ile otozomal dominant kalıtılır. Çocukluk çağında başlangıç gösteren hastaların %70-80'inde, hastalık babadan kalıtılmıştır. Hastalık, geni kodlayan bölgedeki triplet (CAG) tekrarının genişliğine bağlıdır. Hasta ne kadar çok sayıda triplet taşıyorsa hastalık o kadar erken başlangıçlıdır ve daha ağır seyrederek (131). Triplet tekrar sayısı, birbirini izleyen kuşaklarda artış gösterir; bu yüzden hastaların çocuklarında hastalık daha erken başlangıçlıdır. Huntington tanısı alan hastaların bazen başlangıçta kore dışı hareket bozukluğu (distoni, parkinsonizm, ataksi) ile başvurdukları ve bunlarda koreik başlangıç gösterenlere göre daha uzun triplet ve daha erken yaşta semptomların başladığı görülmüştür (9).

Patolojik olarak kaudat nukleusta ağır atrofi gelişir, kaudat nukleus baş kısmının lateral ventrikül içine yaptığı konveksite konkav hal alır. Atrofi frontal korteksi de kapsar. Temel patoloji, nöronal kayıp ve astrogliozistir. Çocuklarda da benzer bulgular gözlenir. Striatumda GABAerjik nöronlarda ve kortekste de III, IV, VI. tabakadaki piramidal nöronlarda selektif bir kayıp vardır.

Çocuklarda klinik bulgular, gelişim geriliği, kognitif gerileme ,davranış problemleri, rijidite, tremor, kore, ataksi, miyoklonus gibi hareket bozuklukları şeklindedir (1). Çocuklarda koreden daha sık olarak

parkinsonizm bulgularına (rijidite, bradikinezi, tremor) rastlanır. Rijidite, göz hareketlerinde yavaşlama, okulomotor apraksi, nöbetler erken bulgulardır. Hasta beceriksizdir. Piramidal, serebellar bulgular, disartri görülür. Nöbetlere, olguların %30-40'ında rastlanır, kontrol altına alınması güçtür. Kore, Sydenhamda görülene benzer, gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarını tutar.

Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) erken dönemde T2 ağırlıklı kesitlerde striatumda hiperintensite, geç dönemde, nukleus kaudatus başında atrofi, ventriküler dilatasyon görülür. PET çalışmalarında, bazal gangliyonlarda lokalize hipometabolizma gözlenmiştir. Moleküler testler tanı koydurucudur (32) .

Tedavi semptomatiktir. Bradikinezi ve rijidite için kullanılan L-Dopa veya dopamin agonistleri kore veya psikoza uyarabilir. Kore için, haloperidol, valproat, karbamazepin, diazepam kullanılabilir. İnsan fetal striatum dokusunun intrastriatal transplantasyonu, nöroprotektif büyüme faktörlerinin in vivo/ ex vivo gen tedavisi şeklinde uygulanması umut verici yeni tedavi yöntemleridir (33)

Prognoz kötüdür. Hastalık hızlı, progresif gidiş gösterir, genelde 18 yıl içinde hastalar kaybedilir.

Nöroakantositozis: Otozomal resesif geçişli, nadir görülen, sistemik bir hastalıktır. Geni, 9q21 lokalizasyonunda bulunur. Patolojik olarak, striatum ve globus pallidumda belirgin nöron kaybı ve gliozis görülür. Medulla spinalis önboynuz hücrelerinde de benzer değişiklikler gözlenir. Bazen talamus ve substansia nigra da olaya katılır. Sinir biyopsisi kronik aksonal nöropati ile uyumlu değişiklikler gözlenir (1).

Genelde, erişkin çağda başlamaşına rağmen (ortalama baslama yaşı 35) çocukluk çağında başlayan olgular da tanımlanmıştır. Kore, diğer hareket bozuklukları (rijid-sendrom, distoni, tik), demans, psikiatrik bozukluklar, epilepsi, dil ve dudakta sürekli ısırma ya bağlı şelf mutilasyon, aksonal polinöropatiye bağlı olarak arefleksi, ekstremitelerde nörojenik amyotrofi görülür. İstem dışı hareketler, başlıca, yüz, dudak, dil, farenks ve larinks tutar, Kanda akantositoz (%15) tanı için gereklidir. ENG/EMG,

aksonal nöropatiyi gösterir. Serum CPK düzey yüksektir. Kaslarda fonksiyonu bozulmuş chorein proteinin birikimi sonucu oluşan inklüzyonlar saptanır. Kraniyal MRda kaudat nukleusta anormal sinyal artışı ve kortikal atrofi görülür (34).

Tedavi semptomatiktir.

Pantotenat Kinaz ile Birlikte Olan Nörodejenerasyon (PKAN):

Önceleri Hallervorden-Spatz sendromu (HS) olarak bilinen, sendrom bugün beyinde demir birikimi ile olan nörodejenerasyon (NBIA: Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) grubu içinde tanımlanmaktadır. NBIA, yinde fokal demir birikimi ile giden progresif seyirli ekstrapiramidal bozuklukları içeren bir tanımlamadır. PKAN, otozomal resesif geçişli pantotenat kinaz enzimidaki mutasyona bağlı gelişen nörometabolik bir hastalıktır. PANK2 enzimi 20. kromozomun kısa kolunda kodlanır, bu bölgedeki mutasyonlar dokuya özgü koenzim A eksikliği oluşturur ve nöronal mitokondrilerdeki lipid metabolizmasında değişikliklere neden olur (138, 146). Hastalık çocukluk çağında başlayan ilerleyici hareket bozukluğu (distoni, disartri, koreatetoz), demans, piramidal bulgular, optik atrofi, retinopati ile karakterizedir. Kranial MR da globus pallidusta T2 ağırlıklı MR kesitlerinde ortada T2 hiperintens alanın etrafında hipointens bir alan görülür (kaplan gözü bulgusu). MR spektrometrede globus pallidum ve periastrial beyaz madde içinde nöronal akson kaybı gösteren N-asetil aspartat (NAA) peak'inde ve NAA/kreatinin oranında düşme izlenmiştir. Hastalık fatal seyirlidir, tedavi semptomatiktir.

Kardiyak Cerrahi Sonrası Gelişen Kore: Koreatetozla birlikte olan postoperatif ensefalopati, çocukluk çağında yapılan açık kalp ameliyatlarından sonra görülen önemli bir nörolojik komplikasyondur. Pulmoner bypass ve derin hipotermi uygulanan, çocuk hastaların %1'inde görülür. Patogeneizde intraoperatif gelişen serebral perfüzyon bozukluğu sonucu oluşan hipoksi-iskemi sorumlu tutulmaktadır. Akut dönemde kore (yüz, dil, ekstremitelerde), okulomotor apraksi, oromotor fonksiyon bozukluğu, hipotoni, ağır konuşma ve yutma bozukluğu görülür. Semptomlar operasyonu izleyen 2 gün -2 hafta içinde gelişir. Olguların

yarısında bulgular 1-4 hafta içinde düzelir; diğerlerinde değişen şiddette devam eder. Koreatetoid ansefalopatili 15 olgunun uzun süreli izlemlerinde, motor fonksiyon bozukluklarının yanı sıra kognitif işlevlerinde bozulma, davranış problemlerinin de geliştiği dikkat çekmiştir (36) Bu da etkilenmenin, yalnız bazal ganglionlarda olmadığını, korteksi içine alacak şekilde daha yaygın olduğunu düşündürmektedir. Bir hastada, bu görüşü destekleyecek şekilde kranyal SPECT incelemesinde subkortikal gri cevherin yanısıra, serebral kortekste de perfüzyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Akut dönemde ağır klinik gösteren olguların %40'ı solunum problemlerinden kaybedilir. Geç dönemde ağır sekel izlenen olguların, akut dönemde vücut ısısı daha düşük olan, daha siyanotik olgular olduğu belirtilmiştir. Steroid tedavisi ile iyi yanıt bildiren çalışmalar vardır.

Bronkopulmoner Displazi ile Birlikte Olan Kore: Ağır bronkopulmoner displazisi olan prematür bebeklerde, koreyi andıran ekstremiteler, boynu tutan anormal hareketler görülür. Anormal dil hareketlerine bağlı olarak tüm hastalarda beslenme güçlüğü vardır. Hareketler 3. ay civarında başlar, 15-30. ayda hareketler kaybolur veya kalıcı olur (1). Patogenezde kronik hipoksi sorumlu tutulmaktadır. Bazı olgularda klonazepamın yararlı olduğu gösterilmiştir.

Sistemik lupus eritematozusta kore: Kore, sistemik lupus eritematozusun çok nadir bir semptomudur fakat bazen tek semptomu da olabilir ve yıllarca böyle devam edebilir. Kadınlarda erkeklere göre 8:1 oranında daha sık görülür ve hastaların %50'si 16 yaşın altındadır. Romatizmal kore ile lupus koresi klinik olarak aynıdır. Lupusun lökopeni, lenfopeni, trombositopeni ve sedimantasyonda artma gibi laboratuvar bulguları ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (15). Tedavide bazı otörler lupusun tedavisi dışında, bazen de kore tedavisi veya prednisolon verilmesini önermektedir (16).

Antifosfolipid sendromunda kore (AFS): Kore, antifosfolipid sendromunun bir belirtisi olabilir. Bu sendromda tekrarlayan arteriyel veya venöz trombozlar, trombositopeni, antifosfolipid veya antikardiolipin antikorlarında artış görülür (1). Daha çok erişkin hastalığı olmakla birlikte

çocuklarda bildirilmiş vakalar da vardır (17). SLE ile ayırıcı tanının yapılması gerekmektedir.

IV.B. Ballismus

Ballismus, ekstremitelerin proksimal kaslarının şiddetli ve istemsiz fırlayışlarıyla karakterizedir ve korenin daha şiddetli hali olarak tanımlanır. Çocuklarda çok nadirdir. Subtalamik veya nükleus kaudatus tutulumu vardır. Romatizmal koreye, vasküler lezyonlara, enfeksiyonlara veya tümörlere bağlı olarak görülebilir (1,4). Febril hastalıklar ortaya çıkarabilir. Hiperlipoproteinemide de bildirilmiştir. Diskinetik CP de de gözlenmektedir. Şiddetli ballismusta CK, transaminazlarda artış saptanmıştır. Taşikardi, dehidratasyon, periferik perfüzyona yol açacak kadar şiddetli olabilmektedir. Ayırıcı tanının status epileptikus, ensefalit, ağır romatik ateşle, metabolik hastalıklarla yapılması gereklidir. Benzodiazepin, karbamezepin ve fenitoin tedavide kullanılmaktadır.

IV.C. Atetoz

Atetoz ekstremitelerin distalinde ve peroral kaslarda yavaş, istemsiz, kıvrılma, bükülme hareketleri ile karakterize, el ve ayak parmaklarının herhangi bir pozisyonda tutulamaması, yazma hareketi şeklinde olan istemsiz harekettir. Distoninin bir variantı olarak kabul edilebilir. Stres ile artar, uyku ile kaybolur. Genellikle neonatal hiperbilirubinemi, iskemi veya travma sonucu bazal gangliada oluşan lezyonlara ikincildir. Serebral palsi hastalarında atetoz genellikle kore ile birlikte görülür ve koreatetoz adını alır. Bunun yanı sıra izole bir hareket bozukluğu olarak da görülebilir ve zekayı etkilemez (2)

IV.D. Distoni

Distoni, altta yatan durağan veya ilerleyici özellikteki bir hastalığa bağlı olarak; agonist ve antagonist kasların, istem dışı ve sürekli kasılması sonucunda ortaya çıkan; süreli veya yineleyen, gövde veya ekstremitelerde bükülme, duruş bozukluğu ile karakterli bir hareket bozukluğudur. Vücudun yalnız bir bölgesinde veya tüm vücudu etkileyecek şekilde ve farklı şiddetlerde ortaya çıkabilir (1, 3, 5, 19) Kore, tremor ve miyoklonus ile kıyaslandığında distonik kasılmaların daha uzun süreli

olduğu görülür (100 milisaniye-2 saniye). Distoni terimi ilk kez 1911 yılında Oppenheim tarafından kullanılmıştır (1). Çocuklarda tiklerden sonra görülen en sık hareket bozukluğu olduğu düşünülmektedir

Yorgunluk, stres ile artış; istirahat ve uyku ile rahatlama görülmektedir. Hareket ve posture bağlı olarak şiddetinde değişiklik olabileceği gibi; yalnızca amaca yönelik hareket sırasında ve ilgili kaslarda ortaya çıkabilir. Örneğin yazma eylemi sırasında, el ve kolda ortaya çıkan distoni (yazıcı krampı) başka hareketler sırasında izlenmez. Diğer taraftan ayak ve bacakta izlenen distoni hasta ileriye doğru yürümeye başladığında belirgin olurken, geriye doğru yürümesi istendiğinde kaybolur. Distoni özellikle fokal distonilerde, sensoryel uyarılar, ters yönde yapılan hareket ile, rahatlama sağlanabilmektedir (1).

Bu hastalarda vazomotor işlev bozuklukları, ağrı ve disesteziler vardır. Distonilerde kas tonusunun hipertoni ve hipotoni arasında değişmesi önemli bir özelliktir (4,21). Bazen status şeklinde siddetli olur ve rabdomyoliz, myoglobini, renal yetmezlik ve ölüm gelişebilir.

Distoni tanımlanırken başlangıç yaşı, tuttuğu bölge, etiyoloji, genetik özelliği olup olmadığı, şiddeti, oluşma özelliği ortaya çıkaran, azaltan artıran durumlar sorgulanmalıdır (67).

Tanı, tedavi ve genetik danışmaya yönelik olarak, değişik şekillerde distoni sınıflandırması yapılmaktadır (20).

Vücudun Etkilenen Bölgesine Göre Distoni Sınıflaması

• Fokal distoni

Vücudun bir bölgesi etkilenmiştir.

Üst yüz kaslarının tutulumu (blefarospasm)

Alt yüz kaslarının tutulumu (oromandibüler distoni)

Boyun kaslarının tutulumu (spasmodik tortikollis)

Vokal kordların tutulumu (spasmodik disfoni)

Kol kaslarının tutulumu (yazıcı krampı)

• Segmental distoni

Birbirine komşu olan iki veya daha fazla vücut bölgesi etkilenmiştir.

--Kranial kasların tutulumu (yüz, çene, dil ve vokal kordların

distonisi)

- Kranial, servikal ve brakial kasların tutulumu
- Bilateral brakial kasların tutulumu
- Aksiyel kasların tutulumu (boyun ve gövde kasları)

- **Multifokal distoni**

Birbirine komşu olmayan iki veya daha fazla vücut bölgesi etkilenmiştir

- Bir veya iki kol ve bir bacak tutulumu
- Kranial kas ve bacak tutulumu

- **Hemidistoni:**(bir taraf kol ve bacağın tutulumu)

- **Jeneralize distoni**

Bacakları da içeren çok sayıda vücut bölgesi etkilenmiştir.

- Her iki bacak ve/veya gövde ve en az bir diğer bölge tutulumu
- Bir bacak ve gövde ile birlikte en az bir diğer bölgenin tutulumu

Başlangıç Yaşına Göre Distoni Sınıflaması

- Çocukluk yaşta başlayan distoni (0-12 yaş)
- Ergen yaşta başlayan distoni (13-20yaş)
- Erişkin döneminde başlayan distoni (21 yaşından sonra)

Başlangıç yaşı ve etkilenen vücut bölgesi birlikte değerlendirildiğinde; erken başlangıçlı distonilerin sıklıkla alt ekstremitelerden fokal başladığı ve jeneralize distoniye dönüştüğü; buna karşılık riskin erişkin yaşta başlayan distonilerin yüz. kranyum kaslarında ve kollarda fokal olarak başladığı ve çok ender olarak yayılım gösterdiği bilinmektedir.

Distoni Epidemiyolojisi

Distoni prevalansı, hafif vakaların tanınmasında ve diğer hareket bozukluklarından ayırt edilmesinde zorluk olması nedeniyle, iyi bilinmemektedir. Primer distoni jeneralize distoni 0.2-5/100000, fokal distoni ise 3-29/100000 sıklığında görülmektedir (42). Fokal distoniler içerisinde servikal distoni en sık görülendir.

Üç binden fazla sayıda distoni hastasının incelendiği bir çalışmada hastaların %71'i primer distoni, %29'u sekonder distoni tanısı alırken, çok

küçük bir oranda kalıtsal metabolik herediter hastalık distoni nedeni olarak tanımlanmıştır.

Distoni Patofizyolojisi (22, 32, 33)

Serebral palsi hastalarının en az %10'unda, çoğunluğu distoni olmak üzere hareket bozuklukları görülebilmektedir. Spastik çocukların önemli bir kısmında değişik derecelerde distoni vardır .

Distoniye neden olan anatomik bölgenin ağırlıklı olarak bazal ganglionlar olduğu belirlenmiştir. Özellikle kaudat nukleus, putamen veya talamusun duyuşal parçasının rolü vardır. D2 reseptörleri baskılayıcı fonksiyon gösterdiklerinden bunların bloke edilmesi indirekt yolun uyarılmasına ve bu da distoni oluşumuna neden olabilir.

Fizyolojik çalışmalar distonik hastalarda, talamokortikal inhibisyon mekanizmasının yetersiz kaldığını, bunun da striatum, substansiya nigra **retikulata** ve globus pallidus arasındaki etkileşimin bozulmasından kaynaklandığını düşündürmektedir (25).

Bunun yanı sıra, dopa yanıtı distonide substansiya nigra pars kompaktada dopamin sentezinin yetersizliği; erişkinlerde görülen göreve yönelik hareket ile ortaya çıkan distonilerde duyuşal korteks fonksiyon bozukluklarının ve serebellar fonksiyon bozukluklarının da distoni nedeni olabildiği gösterilmiştir. Pirimer torsiyon distonisi hastalarında metabolik bir bozukluk, görüntüleme yöntemleri ile bir anormallik gösterilemediği gibi, patolojik olarak ışık mikroskopunda da anormallik saptanmamıştır. Bütün bu nedenlerle distoniye neden olan anatomik lezyonun yeri, eşlik eden diğer bulguların yeterince değerlendirilmesi sonucunda belirlenebilir (25).

Bazal ganglion, serebral korteks çalışmalarında kolin asiltransferaz aktivitesinde, gamma aminobutirik asit ve glutarik asit seviyesinde değişiklikler saptanmamıştır. Norepinefrin konsantrasyonu lateral ve posterior **hipotalamusta**, **mamiller** cisimde, **subtalamik** nukleusta ve locus serileusta belirgin ve değişmez şekilde azalmıştır (1).

Doğumdan sonra çekilen MRG bazal gangliada veya talamusta tespit edilen lezyonlar ileride ortaya çıkacak olan diskinetik serebral palsinin habercisi olabilir (25).

Distonide kortikospinal ve kortikobulbar yollarda zedelenme vardır. Bu nedenle distoni istemli hareketlerle ilgili bir bozukluktur ve ekstremitelerin pasif olarak hareket ettirilmesiyle ortaya çıkmaz. Spastisitede hareketin hızına bağlı olarak görülen tonus artışı distonide görülmez.

Distoni Etiyolojisi

Etiyolojilerine göre distoni iki ana başlık altında toparlanabilir (73, 74).

• Primer distoni

Distoni dışında (tremor eşlik edebilir), başka bir nörolojik bulgunun (spastisite, güçsüzlük, ataksi, mental gerilik, göz hareketlerinde bozukluk, retina anormallikleri vb.) olmadığı, belirlenebilen bir dış neden ve bilinen herediter ve/veya dejeneratif hastalık belirlenemeyen ve görüntüleme yöntemleri ile beyinde bir anormalliğin gösterilemediği durumlardır. Primer torsiyon distonisi en iyi bilinen ve tanımlanmış olan distonidir.

DYT-1 distoni: primer torsiyon distonisi (Oppenheim's distoni)

DYT-6 distoni

DYT-7 distoni: Erişkin başlangıçlı, servikalde izlenir

Sporadik distoniler: Genellikle erişkin başlangıçlı ve fokaldır

• Sekonder distoni (124, 125)

Sıklıkla bazal ganglionların ve/veya dopamin sentezinin etkilendiği çeşitli bozukluklar sonucunda ortaya çıkarlar. Bir kısmı herediter özellik gösterirken, bir kısmında ilaç alımı, travma, perinatal beyin zedelenmesi, ensefalit ve nörodejeneratif hastalık öyküsü vardır. Atipik başlayıp hızlı ilerleyen, küçük yaşlarda kranial kaslardan veya üst ekstremitelerden başlayan distoni ve hemidistoni olan hastalarda; spastisite, güçsüzlük, arefleksi, parkinsonizm vb. eşlik eden nörolojik bulguların varlığında; laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile anormalliklerin gösterilmesi durumlarında, sekonder distoni düşünülmelidir.

Distonilerin %71 i primer,%29 u sekonder, çok az bir kısmında herediter/metaboliktir. Bunlar:

---- Kalıtsal ancak dejeneratif olmayan distoniler (distoni plus send)

Dopa yanıtlı distoni (DYD), DYT5
Dopamin agonist yanıtlı distoni
Tirozin hidroksilaz mutasyonları
Hızlı başlangıçlı distoni-parkinsonizm (DYT-12)
Diğer bioplerin eksikliği durumları
Myoklonus-distoni sendromu (DYT-11)

---Kalıtsal ve dejeneratif distoniler

Otozomal dominant	Jüvenil parkinson hastalığı Huntington hastalığı Machado Joseph hastalığı (SCA3) Dentatorubropallidoluysian atrofi Diğer spinoserebellar dejenerasyonlar Ailesel bazal ganglion kalsirikasyonları
Otozomal resesif	Wilson hastalığı Nieman Pick tipC Jüvenil nöronal seroid lipofuksinozis GM1 veGM2 gangliozidozis Metakromatik lökodistrofi Ataksi telenjektazi Hallervorden Spatz sendromu Nöroakantositoz Hartnup hastalığı Homosistinüri Glutarik asidemi Metilmalonik asidemi
X resesif geçişli	Lubag distoni (distoni-parkinsonizm DY'D) Mohr Tranebjaerg sendromu Lesch-Nyhan sendromu
X dominant geçişli	Rett sendromu
Mitekondrial	Leigh sendromu Leber hastalığı

Sağırlık-distoni-retardasyon-körlük

sendromu

-----Etiyolojisi bilinmeyen dejeneratif hastalıklar

Parkinson hastalığı

Progressif supranukleer palsi

Kortikobasal ganglionik dejenerasyon

-----Edinsel distoniler

İlaç alımı: Dopamin reseptör blokerleri. nöroleptik ilaçlar, antikonvulsanlar,

Toksinler; karbondioksit, karbondisülfid, manganez, metanol, siyanid

Kafa travması, perinatal beyin zedelenmesi, elektrik şoku, strok, hipoksi

Ensefalit, enfeksiyöz ve postenfeksiyöz nedenler

Sjogren sendromu

Otoimmün nedenler; multipl. Skleroz, antifosfolipid sendromu,

Metabolik; Hipoparatiroidizm

Tümörler

Periferik yaralanmalar

-----Psikojenik distoni

-----Distonik özellik gösteren diğer hareket bozuklukları

Tik, paroksizmal diskineziler (DYT 8,9,10)

Distoni Kliniğı

Primer distoni hastalarında distonik postür ve hareketler dışında (tremor olabilir) nörolojik anormallik yoktur.

İlaç alımı, toksine maruz kalma, perinatal hasar geçirilmiş ensefalit, baş boyun travması, ani başlangıç ve hızlı ilerleme olması, adülte bacaklarda başlaması, çocuklarda bulber tutulum, istirahatte gelişmesi, hemidistoni şeklinde olması, postural reflekslerin kaybı, amiyotrofi, güçsüzlük, spastistite, ataksi, refleks değişiklikleri, anormal göz

hareketleri, retina bozuklukları, mental yıkım, nöbetlerin varlığı, parkinsonizm bulguları, optik ve retina bulguları eşlikediyorsa, organomegali, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi sistemik bulguların olması sekonder distoniyi düşünölmelidir (73).

Distonik postür. vücut parçasının esas aksı boyunca burkulması veya fleksiyonu şeklinde gözlenir ve distonik hareketler ortaya çıkmadan çok önce belirginleşebilir ve yıllarca o şekilde kalabilir. Distoni, etkilenen vücut bölümünde görüntü ve işlev bozukluğuna neden olur.

Servikal distonide baş pozisyonu tortikollis, lateropulsiyon şeklinde olabilir. Gövdenin etkilendiğı anterokollis, retrokollis, laterokollis, antepulsiyon, retropulsiyon distonilerde skolyoz veya gövdenin aşırı şekilde öne (camptocormi), yana (Pisa sendromu) bükölmesi şeklinde olabilir (133).

Distoni yineleyici özellikte, belirli bir kas gurubunun kasılması şeklinde ve sıklıkla aritmiktir. Ulnar deviasyon, planlar fleksiyon veya vokal kordların adduksiyonu, gözlerin yumulması başın bir tarafa çevrilmesi şeklinde olabilir (21). Ritmik hareketler şeklinde olduğunda tremor ile, hareketler hızlı olduğunda miyoklonus, yavaş olursa atetoz ile karışabilir. Bazı hastalarda ritmik hareketlerden yıllar sonra distoni belirginleşebilir.

Tablo-3: Genetik özellikleri belirlenebilen distoniler.

İsim	Lokus	Protein	Kalıtım	Klinik adı
DVT-1	9q34	Torsin-A	OD	Primer torsiyon distonisi
DYT-2	?	?	OR	
DYT-3	Xq13.1	?	XR	Lubag (Distoni-parkinsonizm)
DYT-4	?	?	?	
HYT-5	14q22.1	GCHI	OD	Dopa yanıtlu distoni
	11p11.5	TH	OR	
DYT-6	8p21	?	OD	
DYT-7	?18p	?	OD	Ailesel servikal distoni
DYT-8	2q33	?	OD	Paroksizmal nonkinesijenik diskinezi
DVT-9	1p21	?	OD	Paroksizmal diskinezi-spastisite
DYT-10	16p11	?	OD	Paroksizmal kinesijenik diskinezi
	16q13	?	OD	
	16p12	?	OD	
DYT-11	7q21	E-sarkoglikan	OD	PKD-infantil konvülsiyon Myoklonus-distoni
BYT-12	19q	?	OD	Hızlı başlangıçlı distoni parkinsonizm
DYT-13	1p36	?	OD	Kraniyal-servikal-brankiyal

En iyi bilinen kalıtsal distoni DYT1 distoni olup distoni dışında başka bir nörolojik bulgu yoktur ve bütün ırklarda benzer klinik tabloya neden olmaktadır (75). Primer torsiyon distonisi genellikle bir ekstremiteden veya bölgeden; çocuk yaş grubunda sıklıkla alt ekstremitede erişkin yaşlarda üst ekstremitede ve boyun kaslarında, spesifik hareket distonisi şeklinde başlar. Yürürken ayağın içe ve aşağı doğru eğilmesi, bu nedenle ayaklarının birbirine çarpması, tökezleme veya yazma, müzik aleti çalma eylemi sırasında parmaklarda ve kolda kasılma şeklinde başlar. Erken dönemlerde ilgili kas grubunun harekete başlaması ile ortaya çıkar ve istirahat ile kaybolur, Zaman içerisinde spesifik olmayan bir hareketin başlaması, daha ileri vakalarda herhangi bir hareket ile distoni belirginleşmeye başlayıp istirahat ve uykuda kaybolurken; ileri vakalarda istirahat halinde bile distoni gözlenir, her zaman uykuda rahatlama vardır. İlerleyen distoni önce komşu segmentlere ve gövdeye yayılır. Aynı tarafta kol ve bacağı etkileyebilirse de, bu durumlarda idiyopatik distoniden çok sekonder distoni düşünülmelidir.

Servikal distoni hastalarının %75'inde ağrının eşlik ettiği bildirilmiş olmakla birlikte, distoni hastalarında ağrı olağan değildir. Posterior servikal

kasların ağrı liflerinden zengin olması, bu nedenle bu bölgedeki kasların sürekli kasılması ağrıya sebep olabilir. Bu hastalarda ağrının diğer bir nedeni de distoniye bağlı olarak gelişen servikal osteoartrit radiküler ağrıya sebep olmasıdır. Yorgunluk, stres ve emosyonel değişiklikler distoniye artırırken, istirahat, uyku ve hipnoz rahatlamaya neden olur. Distonik adelenin veya bir bölgenin dokunarak uyarılması, veya kasılan adelerin ters yönünde hareketi ile distoninin rahatladığı gösterilmiştir (24).

Primer torsiyon distonisinde sabahdan akşama geçen süre içerisinde distonide belirgin değişim nadir tanımlanmaktadır .

ITD teşhis kriterleri özetlenecek olursa; distonik postür ve hareketler, perinatal öykü ve gelişim normal, kognitif, piramidal, serebellar veya duyuusal anormalliklerin yokluğu, ilaç vs distoniye yol açacak bir sebep olmaması, laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerinin normal olmasıdır.

Distoni Tanısı

Jeneralize pirimer distoni hastalarında DYT1 geninde GAG delesyonunun gösterilmesi ile distoni tanısında büyük bir aşama olmuştur. O zamana kadar sekonder nedenlerin dışlanması ile primer torsiyon distonisi tanısı kolaylaşıyordu. Tüm DYT1 distoni hastalarında aynı GAG delesyonunun gösterilmesi, taramaları kolaylaştırmış ve tüm pirimer torsiyon distonisi hastalarında yapılması gereken ilk test haline gelmiştir.

Primer torsiyon distonisinde distoni dışında bir nörolojik bulgunun olmayışı tanı kriteridir. DYT1 testi negatif olan hastalarda diğer tetkikler yapılmalıdır (73).

Klinik bulgularla yapısal bir anormallik düşünölen hastalarda beyin MRG incelemesi ve diğer laboratuvar tetkikleri yapılırken; metabolik hastalık veya diğer herediter hastalıkların düşünöldüğü durumlarda;

L-dopa deneme tedavisi,

Seruloplasmin, Kayser Fleischer halkası taraması,

Beyin MRG incelemesi

Antifosfolipit antikörları.

Genetik testler (Huntington hastalığı, SCA3, mitokondri hastalıkları)

Lizozomal enzim taramaları

Alfa fetoprotein
Periferik yaymada akantosit araştırması
Lipit elektroforezi
Serum laktat ve piruvat düzeyleri
Kan ve idrarda aminoasit taraması, idrarda organik asit taraması
Deri, kas, sinir, kemik iliği biyopsisi
Beyin omurilik sıvısı analizi
EMG, sinir iletim hızları,
EEG incelemeleri yapılmalıdır .

Psikojenik hareket bozukluğu ekarte edildikten sonra en ayırıcı tanı yapılması gereken Wilson hastalığıdır. Bu nedenle serum seruloplasmin düzeyi ve Kayser Fleischer halkasına bakılmalıdır.

Yalnızca distonisi olan bir hastada, distoni başlangıcı 26 yaşından küçükse, önce DYT1 testi yapılmalıdır. Sonuç negatif çıkarsa, dopa yanıtı distoniyi dışlamak için L-dopa tedavisi denenmelidir. Sonuç negatif bulunursa Wilson hastalığı araştırılmalıdır. 26 yaşından sonra başlayan distonilerde ise öncelikle Wilson hastalığı araştırılmalı ve kranial MRG yapılmalıdır (116, 121).

Distoni Tedavisi

Distoni tedavisini etyolojik ve semptomatik tedavi olarak düşünmekte yarar vardır. DYT1 distoni dahil distonilerin büyük çoğunluğunda tedavi semptomatiktir. Çocukluk veya adölesan başlangıçlı segmental veya generalize distoni hastalarında genellikle ağızdan ilaç tedavisi kullanılmaktadır. Dopa yanıtı distonilerde düşük doz L-dopa/karbidopa birleşimi ile dramatik yanıt alınmakla birlikte, DYT1 distonilerde genellikle iyi yanıt alınamaz, hatta kötüleştirici etkisi de olabilir. Bu nedenle primer jeneralize distoni hastalarında, acil durumda L- dopa/karbidopa birleşimi kullanılabilir de, DYT1 GAG delesyonunun hızlı bir şekilde çalıştırılması uygun olur (73, 122).

Dopa yanıtı distoni (DYT5) hastalarında 300mg dozda L- dopa/karbidopa birleşimi yeterli olmakla birlikte, günlük 600mg doza kadar çıkılabilir, yanıt alınamıyorsa daha yüksek dozlara çıkılması yararsız

olacaktır. Çocuklar için belirlenmiş bir doz yoktur (73,74).

Antikolinerjikler, primer torsiyon distoni hastalarında %40-50 oranında orta dereceli iyileşme sağlamaktadır. Doz yavaşça artırılarak tolere edilebilecek en yüksek doza çıkılmalıdır. Triheksifenidil ile 30-60mg/gün dozda maksimum yarar sağlanır. Ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme, hafıza kaybı, konfüzyon, halusinasyon şeklinde dozla ilişkili yan etkileri olabilir. Yan etkileri için pridostigmin kullanılabilir.

Antikolinerjiklerin etkili olmadığı veya yan etkilerinin görüldüğü hastalarda baklofen tedavisi denenmelidir. Ağızdan kullanıldığında yeterli yanıt alınamayan, jeneralize pirimer veya sekonder distoni hastalarında intratekal baklofen infüzyonu yararlı olabilir (123).

Klonazepam, diğer benzodiazepinler, karbamazepin, meksiletin, intravenöz metil prednizolon, tetrabenazin ek yada tek başına kullanılacak ilaçlardır.

Özellikle erişkin ve fokal distoni hastalarında, ağırlı distoniler nedeniyle botulinum toksin A tedavisi çok yararlı olabilmektedir (75).

Sözü edilen tedavi yöntemleri ile iyi yanıt alınamayan, jeneralize distoni özellikle hemidistoni hastalarında pallidotomi ve derin beyin stimülasyonu (DBS) yararlı olmaktadır. Pallidotomi irreversibl bir yöntem olduğundan, DBS ön planda düşünülmektedir. DBS tedavisinin etkili olmadığını belirten çalışmaların yanı sıra; DYT1 mutasyonu pozitif ve negatif pirimer jeneralize distonilerde umut verici bulan çalışmalar vardır. Sekonder distonilerde olumlu yanıt daha düşüktür. Ciddi komplikasyonları ve maliyet yüksekliği nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.

DYT1 Distoni

Klasik pirimer jeneralize distoni, DYT1 distoni; önceki yıllarda Oppenheim distonisi, pirimer torsiyon distonisi ve distoni mürkülörüm deformans adları ile anılmıştır. Kromozom 9q34.1 lokalizasyonunda TOR1A geninde GAG delesyonu sonrası ortaya çıkar ve otozomal dominant geçiş özelliği gösterir. Penetransı %30-40 olarak bildirilmektedir. TOR1A geni torsin A proteinini kodlar ve bu proteinin substansiya nigra pars kompaktada bol miktarda eksprese edildiği gösterilmiş olmakla birlikte fonksiyonu tam olarak

anlaşılamamıştır. Pirimer distoni hastalarında diğer tetkiklerden önce DYT1 mutasyonu çalışılmalıdır (73).

Ashkenazi yahudilerinde ekstremitte başlangıçlı pirimer distoni hastalarında DYT1 mutasyonu sıklığı %90 civarındadır. Yahudi olmayan pirimer distoni hastalarında bu oran %40-60'dır. DYT1 distonisi genellikle küçük yaşlarda, fokal başlar, sıklıkla jeneralize olur. Bir bacakta yürürken ortaya çıkan anormal anormal kasılma veya hareket sıklıkla ilk belirtidir. Hastalar ayaklarının takılması, birbirine çarpması şeklinde anlatabilirler. İlginç tarafı koşarken veya geriye yürürken, istirahat ve uyku halinde kaybolur. Primer torsiyon distonisinde gün içinde değişiklik olmaz, ciddi distoniler bile derin uykuda rahatlama gösterirler.

Dopa Yanıtlı Distoni

Tedavi edilebilir distoni olması nedeniyle her zaman akılda tutulması gerekmektedir. İlk tanımlayanın adıyla Segava hastalığı olarak bilinir ve günlük dalgalanım gösteren kalıtsal ilerleyici bir distonidir.

Dopa yanıtlı distoni (DYD) çocukluk çağı başlangıçlı distonidir. Sıklıkla 5-6 yaşlarında görülür. Yaşamın ilk yılında vakalarda bildirilmiştir, Gün içerisinde giderek kötüleşen, uyku ile düzelme gösteren, yürüyüş bozukluğu ile karakterlidir. 10 yaşın üstünde üst ekstremitede ön kolun fleksiyon ve pronasyonu şeklinde distoni ve postural tremor ilk belirtidir. DTR de artış, ekstansor plantar yanıt gibi distoni dışında nörolojik bulgular sıklıkla eşlik etmektedir. 4 ekstremitede görülebilir ancak gövdeyi tutmaz. Eşlik eden piramidal bulgular ve distoniye bağlı ataklarda izlenen makaslama nedeniyle, erken dönemde sıklıkla serebral palsi tanısı almaktadırlar. DYD'nin distoni, erişkin başlangıçlı parkinsonizm, erişkin başlangıçlı oromandibüler distoni, spontan remisyona giren distoni şeklinde de olabileceği bildirilmiştir (1).

Otozomal dominant DYD nin 14. kromozomda (DYT5) bulunan Guanozin trifosfat cyclohidrolase 1 (TPCH1) genindeki mutasyon sonucu ortaya çıktığı belirlenmiştir. GTPCH1 tetrahidrobiopterin (BH4) sentezi için gereklidir, Tetrahidrobiopterin ise tirozin hidroksilaz (TH) fenilalanin hidroksilaz, triptofan hidroksilaz enzimlerinin kofaktörü olup, dopamin sentesinde rol oynamaktadır. Heteterozigot GTPCH1 gen mutasyonu olan

hastalarda dopamin sentezi yapılamamakta ve DYD ortaya çıkmaktadır;

Otozomal resesif DYD ise TH gen mutasyonu sonucunda ortaya çıkar ve hipotoni, bradikinezi, salya akması pitoz distoniye eşlik etmektedir. Beyin omurilik sıvısındaki tetrahidrobiopterin ve homovanilik asit (dopamin metaboliti) düzeylerinin düşük olması dopamin sentez bozukluğuna işaret etmekteyse de, BOS neopterin düzeyi DYD tanısı için spesifik bir göstergedir,

Aromatik L-amino asit dekarboksilaz enzimi dopanın dopamine ve 5 hidroksitriptofanın keratonine dönüşümünde rol oynar. Otozomal resesif kalıtım özelliği olan bu distoni, parkinsonizm, hipotoni, hiperhidrosis, miyosis ve pitosis, okulogirik krizler ile karakterli olup, infant döneminde başlar. Dopamin agonistleri ve monoamin oksidaz inhibitörlerinden yarar gördüğü için, dopamin agonist yanıtı distoni adı verilmektedir (124). Sepiapterin redüktaz enzimi BH4 biyosentezinde rol oynamaktadır. Enzimin eksikliği BOS'da anormal piterin yapımı ve ciddi düzeyde dopamin/serotonin eksikliğine neden olmaktadır. Otozomal resesif kalıtım gösterir (2p14-p12). Gün içinde değişiklik gösteren distoni, progresif psikomotor retardasyon, spastisite, mikrosefali. büyüme geriliği, tremor, ataksi, depresif veya agresif davranışlar ve okulogirik kriz tanımlanmıştır. Cilt fibroblast kültüründe sepiapterin redüktazın inaktif olduğunun gösterilmesi ile konulur. Dopa tedavisine iyi yanıt alınabilir.

DYD en sık spastik paraparezi, parapleji ve dipleji ile karıştırılmaktadır. İkisinde de alt ekstremitede izlenir ve beraberinde refleks artışı ve patolojik refleks mevcuttur. Aile ve erken doğum öyküsünün olmaması, günlük değişim gösterip göstermemesi tanıda yardımcıdır. Yine distonik/diskinetik tip serebral palsy de DYD ile benzer özellikler nedeniyle karışabilir. Pre, perinatal doğum öyküsü, Kranial MR bulguları, günlük değişkenlik olmaması ile ayırıcı tanı yapılabilir. Ancak şüpheli durumda L-dopaya yanıt değerlendirilmelidir.

DYT1 dışındaki herediter distonilerde genetik çalışma pratik olmadığından, DYD tanısı L-dopa tedavisine iyi yanıt alınması ile konulmaktadır. Tedaviye yanıt birkaç saat veya günde ortaya çıkabilirse de; birkaç haftadan birkaç aya kadar gecikebileceği akılda tutulmalıdır.

DYD çok farklı klinik tablolar ile ortaya çıkabileceğinden tüm distonik ve/veya spastik paraparezili hastalarda L-dopa tedavisinin denenmesi önerilmektedir. Düşük dozlarda L-dopa (5-30 mg/kg/gün) ile hızlı (48-72 saatte) ve belirgin bir yanıt alınması bu hastalığın en önemli özelliğidir. Tedavi hayat boyu devam etmelidir. Tedaviye karşı direnç ve tolerans gelişmesi juvenil parkinsonizmi düşündürür (1). Bazı hastalar antikolinerjik, karbamezepin ve bromokriptine yanıt vermektedir

Özetle, dopa yanıtı distonide;

- Başlangıç erken çocukluk döneminde (5yaş civarı) görülür.
- Genelde tek bir ekstremitede özellikle alt ekstremitede ortaya çıkar.
- Gövdede torsiyon olmaz ve tortikollis görülmez.
- 10 yaş üstünde postural özellikte tremor izlenebilir
- Asimetrik bir tutulum gösterir ve sol taraf daha fazla tutulur..
- Uyanırken siddetlenir
- Hiperrefleksia, Parkinson bulguları olabilir.
- L-dopa yanıtı çok iyidir.

Miyoklonus Distoni (DYT-11)

Epsilon-sarkoglikan gen (7q21) mutasyonu sonucunda oluşur. Otozomal dominant kalıtılır. Alkol yanıtı miyoklonik distoni de denir. 5 yaş civarında ense, omuz ve kollarda miyoklonus başlar ve 8 yaşa doğru distonik semptomlar (sıklıkla tortikollis veya yazıcı krampı) kliniğe eklenir. Ani bir gürültü ve taktik uyanlarla gelişebilir. Beraberinde psikiyatrik problemler, obsesif-kompulsif bozukluk, panik atak olabilir (134). Mikrosefali, kısa boy, dismorfik yüz, dil gelişiminde gerilik bazı vakalarda bildirilmiştir. Alkol, bazen Valproik asit ve trihexyphenidyle yanıt vardır. Dopa yanıtı zayıftır. Başlangıçta yavaş ilerleme gösterip sonrasında duraklama eğilimi vardır

Hızlı Başlangıçlı Distoni-Parkinsonizm (DYT-12)

Adölesan veya erken erişkin dönemlerinde ani başlangıçlı distoni ve parkinsonizm ile karakterizedir. Otozomal dominant kalıtılır (19q13). Saatler ve günler içinde ortaya çıkar ve birkaç haftada stabilize olur. Hastaların BOS'unda HVA düzeyi düşüktür. Hafif progresyon gösterebilir. L-DOPA'ya

yanıtı çok azdır veya yoktur.

X'e bağlı distoni-işitme kaybı sendromu

Erken başlayan sensorinöral işitme kaybı ve 7 yaş civarında başlayan jeneralize distoni ile karakterizedir, Mental gerilik ve kortikospinal yol tutulumu mevcuttur

Bebeklik geçici idiyopatik distonisi (infant transient idiyopatik distoni)

Bening idiyopatik distoni diye bilinir. 5 ay civarında görölür. Anormal bir postürle kendini gösterir ve bir ekstremiteye (daha sık üst ekstremiteye) sınırlı olup nadiren gövdeyi, her iki kolu, vücudun bir yarısını da tutabilir. Distoni segmentaldir. Bazı bebeklerde sadece belli pozisyonlarda ortaya çıkarken, bazılarında da uykuda bile devam edebilir. Bebek etkilenen ekstremitelerle istemli hareket yaparken distoni kaybolur ve bu tanı koymada çok yardımcıdır. Bebeğin nörolojik muayene ve gelişimi normaldir. Distoni genellikle bir yaş civarında düzelir, 3 yaşa kadar devam edebilir. Tedaviye gerek yoktur. Ailevi vakalar bildirilmiştir. Ortopedik sorunlar serebral palsi ve doğum sırası brakial paraliziyle ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Bebeklik dönemi paroksizmal idiyopatik distonisi

1-5 ay arasında görölür. Opistotonus, üst ekstremitelerde simetrik veya asimetrik distoni atakları vardır. Ataklar birkaç dakikadan 2 saate kadar uzayabilir ve günde birkaç atak olabilir., 2 yaşa kadar uzayabilir. Nörolojik muayene ve gelişimi normaldir

Tablo-4: DYD, Çocukluk başlangıçlı ITD, Çocukluk başlangıçlı Parkinson Ayırıcı Tanısı.

	DYD	ITD(çocukluk başlangıçlı)	Parkinson(çocukluk başlangıçlı)
Başlangıç yaşı	Bebeklik-12yaş	6yaş altında nadir	Nadiren 8yaş altı
Başlangıç bulgular	Kol, bacak distoni	Ayakta distoni,yürüme bozukluğu	Bradikinezi,rijidite istirahat tremoru
Ayakta distoni	Genellikle başlangıçta	% 40'ında başlangıçta	Sıklıkla
Aksiyal distoni	Nadir	%15 de	%65 de
İstirahatte tremor	Geç dönemde	Nadir	Erken bulgu
Hiperrefleks	Yaygın	-	-

Fokal Distoniler

Bu tip distonilerde vücudun sadece bir bölgesi tutulur ve distoni tutulan vücut bölgesine göre adlandırılır. Sık karşılaşılanlarından aşağıda bahsedilecektir.

- **Blefarospazm:** Palpebral ve periorbital kasların, tekrarlayıcı ve istemsiz kasılmaları sonucu oluşan göz kapanması şeklinde ortaya çıkan bir fokal distonidir. 50-60 yaş arasında başlar ve kadınlarda erkeklere oranla 3 kez fazla görülür. Kasılmalar daima bilateraldir. Yalnızca göz kırpm frekansının artması şeklinde hafif olabileceği gibi, işlevsel körlüğe yol açacak kadar sık ve şiddetli göz kapanmaları şeklinde de seyredebilir. Uykuda kaybolan kasılmalar, emosyonel stres, okuma, yukarı veya aşağı bakış sırasında ve parlak ışıkta artar. Bazı manevralarla kasılmanın şiddeti azaltılabilir ya da durdurulabilir. Esneme, alna bastırma, çiğneme, şarkı söyleme gibi hastadan hastaya değişen bu manevralara "duyusal hile"

(sensory trick) adı verilir. Blefarospazm çoğu hastada idyopatiktir. Ancak beyinsapı, diensefalon ve striatum lezyonlarına bağlı semptomatik blefarospazm da görülebilir.

- **Oromandibulolingual Distoni:** Çiğneme ve dil kaslarının istemsiz, distonik kasılmalarıdır. Ağırlıklı olarak tutulan kasa göre alt yüz bölgesinde şekil ve işlev bozukluğu ortaya çıkar; çene konuşma veya yeme esnasında kilitlenip açılmaz ya da ağız istemsiz olarak açılır, hasta ağızını kapatamaz, çene öne veya yana kayabilir. Benzer şekilde dilde yanlara, yukarı ve aşağı doğru kasılma olur, bazen dil ağız içinden dışarı çıkabilir. Platisma kasının tutulumu sonucu boyunda kasılmalar görülebilir. Masseter kaslarının tutulumu trismus ve bruksizme (diş gıcırdatma) yol açar. Dudaklarda büzülme, bazen ağız köşelerinde yanlara doğru çekilme görülebilir. Kasılmalar bazen ağırlıdır. Çiğneme ve yutma zorluğuna bağlı olarak beslenme bozukluğu gelişebilir. Bazı harflerin telaffuzunu zorlaştırır, dolayısıyla konuşma bozulur. Bu hastalar ciklet çiğnemek, dil altına leblebi koymak, çeneye dokunmak gibi manevralarla kasılmaların şiddetini azaltabilirler.

Oromandibulolingual distoni blefarospazm ile birlikte görüldüğünde, kranyal sinirlerce innerve edilen kasların distonisi anlamında kranyal distoni (Meige's sendromu) olarak adlandırılır.

- **Larengeal Distoni (Spazmodik Disfoni):** Larenks kaslarının distonisidir. Sıklıkla 30-50 yaşları arasında ortaya çıkar, kadınlarda erkeklerden fazla görülür. Tuttuğu kas grubuna göre iki tipi vardır ve klinik olarak bunları birbirlerinden ayırmak çoğu kez mümkündür. Adduktor tip larengeal distoni vokal kordların aşırı adduksiyonuna bağlıdır. Hasta konuşurken zorlanır, ses boğuk, kısık çıkar, hasta normal başladığı bir cümlenin sonuna doğru boğulur gibi olur, sık sık nefes almaya gereksinim duyar. Larengeal distonilerin çoğu bu tiptedir. Abduktor larengeal distoni ise posterior krikoaritenoid kasların konuşma sırasında anormal kasılmaları sonucu vokal kordların uzun süre açık kalması nedeniyle gelişir. Hasta ses çıkarmakta zorlanır, adeta fısıldar tarzda konuşur. Buna karşın gülme, esneme gibi aynı kas gruplarının aktivasyonunu gerektiren eylemlerde sorun

yaşanmaz. Bu nedenle larengeal distoniye "eyleme özgü" (task-specific) distoniler sınıfına koyanlar da vardır. Nadiren her iki kasın birlikte kasıldığı da görülür. Yakınmalar emosyonel stres ile artar. Diğer çoğu distonik sendromun tersine yakınmaları hafifleten etkili duyuşal hile yoktur.

- **Servikal Distoni (Spazmodik Tortikollis):** Boynun ve başın normal postürünü koruyan ve hareketini sağlayan kasların distonisidir. Daha çok 40 yaşın üzerinde görülür ancak gençlerde de olabilir. Kadınlarda erkeklerden 2 kat fazladır. Yakınmalar hasta olan tarafta hafif bir gerginlik ve çekilme hissi ile başlayıp aylar bazen yıllar içinde yerleşebilir. Ağırıklı olarak tutulan kasın işlevine göre baş karşı tarafa dönebilir (tortikollis), yana (laterokollis), öne (anterokollis) veya arkaya (retrokollis) doğru eğilebilir. Bazen bunların kombinasyonları görülebilir. Tutulan taraftaki omuz hafif eleve olur. Kasılmalar sıklıkla ağrılıdır. Baş sağlam tarafa doğru çevrildiğinde distonik olan tarafın aktivitesinin aşırı olması nedeniyle postürü korumak mümkün olmaz ve baş distonik tarafa doğru yavaşca döner. Bu esnada tremor da görülebilir (distonik tremor). Hasta alna, çeneye, enseye elini koyarak yakınmalarını azaltabilir. Kasılmalar herhangi bir motor aktivite esnasında artabilir, uykuda ise kaybolur.

Eyleme Özgü Distoniler ("task"-spesifik distoniler): Yalnızca belli bir motor işlev esnasında ortaya çıkan distonilerdir. Aynı kasların kullanımını gerektiren başka bir eylemde görülmezler. Genellikle üst ekstremitte tutulur ve en sık görülen formu yazıcı krampıdır. El ve önkol kaslarını tutan kasılmalar yalnızca yazı yazarken ortaya çıkar. Başlangıçta kalem parmaklar arasında istemsiz olarak kuvvetlice sıkılır, bilek ve dirsek arasında gerginlik ve kasılma hissedilir. Zamanla parmaklarda hiperekstansiyon veya hiperfleksiyon, bilekte pronasyon, supinasyon, ulnar ya da radyal deviyasyon gelişir. Buna bağlı olarak yazı şekli iyice bozulur, okunamaz hale gelir. Hastalar bazen diğer elleri ile yazmaya alışır. Fakat %20 oranında zamanla o tarafta da benzer semptomlar gelişebilir. İstirahatte hiçbir yakınma yoktur, makas kullanmak, örgü örmek, kağıt para saymak gibi aktiviteler rahatlıkla yerine getirilebilir. Bu hastaların çoğu kalın kalemle veya kara tahtaya yazı yazarken ciddi sorun yaşamazlar.

Eyleme özgü distoniler, müzisyen, terzi gibi günlük pratiği sınırlı bir kas grubunun uzun süreli ve tekrarlayıcı aktivasyonuna dayanan meslek sahiplerinde de görülebilir. Yakınmaların şiddeti nedeniyle meslek değiştirenler dahi vardır.

Paroksizmal Diskineziler: Distonik kasılmaların eşlik edebildiği paroksizmal diskineziler zaman zaman, ataklar halinde ortaya çıkar. Paroksizmal diskineziler son yıllardaki veriler ışığında dört grup halinde sınıflandırılmıştır. Her grup kendi içinde idyopatik ve semptomatik olarak ikiye ayrılır. Semptomatik paroksizmal diskinezi nedenleri arasında multipl skleroz, kafa travması, hipoparatiroidizm, perinatal hipoksik ensefalopati, serebral infarkt, hipoglisemi, ensefalitler, diyabet, hipertiroidizm ve anoksi gibi nedenler sayılabilir.

Paroksizmal Kineziyojenik Diskinezi (PKD, paroksizmal kineziyojenik koreoatetoz, paroksizmal kineziyojenik distoni): PKD en sık rastlanan paroksizmal hareket bozukluğudur. Genellikle 5-15 yaş arasında başlar. İstemsiz hareketler daima belli istemli bir hareket girişimini izleyerek ortaya çıkar. Hiperventilasyon ve stres atakları kolaylaştırabilir. Bir ya da birden çok ekstremiteyi tutan istemsiz hareketler ekstremitelerin distonik kasılmaları şeklinde olabileceği gibi koreoatetoid veya ballistik de olabilir. Ataklar genelde beş dakikadan kısa sürerler, ancak gün içinde onlarca kez tekrarlayabilirler. Epileptik nöbetlerle karışabilen PKD atakları sırasında bilinç kaybı olmaz ve atak aralarında nörolojik muayene normaldir. Erkeklerde daha fazla görülen primer (idyopatik) PKD vakalarının çoğu otozomal dominant kalıtımla geçer, ancak sporadik olanları da vardır. Bazı ailelerde PKD lokusunun 16. kromozom üzerinde olduğu bildirilmiştir. Antikonvülf ilaçlara iyi yanıt vermesi PKD'nin önemli bir özelliğidir. PKD ve benign familyal infantil konvülsiyonlar aynı hastada veya aynı ailelerdeki farklı bireylerde birlikte görülebilir.

Paroksizmal non-kineziyojenik diskinezi (PNKD, paroksizmal non-kineziyojenik distoni, paroksizmal non-kineziyojenik koreoatetoz): PKD'de olduğu gibi genellikle ekstremitelerde ve bazende yüzde distonik, koreoatetoid veya ballistik kasılmalar vardır. PKD'den asıl önemli farkı

atakların kendiliğinden başlaması, istemli bir hareket girişimini takip etmemeleridir. Ataklar daha seyrek ancak daha uzundur; günde 3-4 defa gelen ve 5 dakikadan uzun süren atakların sona ermesi bazen 4-5 saati alır. Yorgunluk, stres, açlık ve heyecan atakları kolaylaştırabilir. Çocukluk çağında biraz daha sık olmakla beraber her yaşta görülebilir. Erkeklerde kadınlara oranla daha siktir. İdyopatik olan PNKD'lerin çoğu otozomal dominant kalıtımla geçer. PNKD sporadik de olabilir, ancak bu olguların psikojenik distoniden ayrımı son derece zordur. Birkaç ailede PNKD lokusunun 2. kromozom üzerinde olduğu bildirilmiştir.

Paroksizmal egzersizin neden olduğu diskinezi (PED): PED uzamış egzersiz sonrası ortaya çıkan paroksizmal hareket bozukluğudur. 5-15 dakika koşma veya yürüme, ekstremitelerin uzun süre pasif hareketi sonucu gibi egzersizler istemsiz hareketleri ortaya çıkartabilir. Genellikle çocukluk çağında başlayan hastalığın atak sıklığı ayda 1-5'den, günde 1-2'ye kadar değişebilir. Soğuk, stres veya menstruasyon ile ataklar artabilir. İstemsiz hareketler esas olarak bacağı veya ayağı tutar; ancak kollarda, yüz, boyun ve/veya gövdede olabilir. Bazı ailelerde lokusunun 16. kromozom üzerinde olduğu bildirilmiştir.

Paroksizmal hipnojenik diskinezi (PHD): PHD, non-REM (genellikle 2. evre) uyku esnasında istemsiz hareketler ile karakterizedir. Hastalar uykudan genellikle ağlayarak uyanırlar ve ataklarını hatırlarlar. İlave semptom olarak istemsiz vokalizasyon, düzensiz solunum ve taşikardi görülebilir. Yorgunluk, stres ve menstruasyon ile ataklar sıklaşabilir. PHD, çocukluk çağında başlar ve genellikle erkeklerde siktir. Atak sıklığı yılda 4-5 kezden gecede 4-5 kereye kadar değişebilir. Atak süresi genellikle kısadır (20-50 sn / 2 dk). Yaşla atak sıklığı genellikle azalmaz ve hastalarda diğer paroksizmal diskineziler de olabilir. PHD'nin lokusu 20. kromozom üzerinde olarak bildirilmiştir.

Hemifasyal Spazm: Gerçek anlamda bir distoni olmamakla birlikte benzerliğinden dolayı bu bölümde ele alınan hemifasyal spazm yüzün bir yarısında görülen, sürekli ya da ara ara ortaya çıkan, semi-ritmik kasılmalardır. En fazla göz etrafında görülen kasılmalar sıklıkla aynı taraf

yanağa, üst-alt dudağa ve platismaya yayılır. Tek taraflı oluşu ve yayılım özelliği nedeniyle blefarospazmdan ayrılır. Kasılmalar mimik hareketleri sırasında artar, uykuda devam edebilir. Zamanla tutulan tarafta kas zaafı ve kontraktür ortaya çıkabilir.

Semptomatik Distoniler

Altta yatan bir hastalığın bulgusu olarak gelişirler. Semptomatik distoni tanısını düşündüren bulgular şunlardır;

—Etiyolojiyi açıklayacak bir öykünün bulunması (kafa travması, ilaç kullanımı, Perinatal beyin zedelenmesi, ensefalit vb)

—Distoni dışında anormal nörolojik bulguların varlığı

—Hareket ile ortaya çıkan distoni yerine istirahat distonisinin varlığı

—Konuşmanın erken dönemde etkilenmesi

—Hemidistoninin varlığı

—Beyin görüntülemesinde anormal bulgularının varlığı

—Anormal laboratuvar bulgularının olmasıdır.

- **Wilson Hastalığı** (Hepatolentiküler dejenerasyon)

Wilson Hastalığı (WH), bakır metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak karaciğer ve beyinde dejeneratif değişikliklere yol açan, 13. kromozomun uzun kolunda değişik mutasyonlarla karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren nadir görülen bir hastalıktır (1). İnsidansı 1/30.000-40.000 dir. Gen sıklığı %0.56 ve taşıyıcı sıklığı 1/90'dır, ilk defa 1912'de Kinner Wilson tarafından tanımlanmıştır. Bakırı taşıyan seruloplazmin'le birleşiminde ve safra ile atılımında azalma görülür (1). Serumda düzeyi yükselen bakır karaciğer, beyin ve korneada birikerek hastalığa neden olur. Genellikle siroz bulgularının izlendiği hastalıkta nörolojik ve psikiyatrik bulgular değişkendir. Başlangıç yaşı 12 yaş altıdır. 4 yaşında da bildirilen vaka vardır. Hafif tremor, dizatri, yazma bozukluğu, ataksik yürüyüş veya distonik hareketler şeklinde sinsi başlayabilir.

Nukleus lentikularis, substantia nigra, globus pallidum ve corpus striatum en sık birikimin olduğu bölgelerdir (3, 4). Serebellar tutulumda en

fazla dentat nukleus etkilenir. Histopatolojik olarak; ödem, vasküler değişiklikler, nekroz ve spongioform dejenerasyon izlenir.

4 nörolojik tabloda görülür:

Distonik tip; jeneralize veya fokal distoni, fasiolingual ve farengeal tutulum var.

Psödo sklerotik tip; dizatri, intansiyonel tremor, asteriks şeklinde tremor

Rijid akinetik tip; juvenil parkinsonu taklit eder, çocuklarda nadirdir.

Koreik tip; çocuklarda nadirdir

Hepatik nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar görülebilir. Semptomlar 6-40 yaşında başlar. Karaciğer hastalığı, hepatit, akut hepatik yetmezlik ve kronik siroz olmak üzere üç formda bulunabilir. Tüm WH'lı hastaların %25'inde beyinle ilişkili semptomlar bulunur ve bu hastaların yaklaşık yarısında nörolojik semptomlar gelişmeden aylar yada yıllar önce davranışsal bozukluklar gelişir. 10 yaşından daha küçük çocuklarda karaciğer bulguları daha hakim olup nörolojik bulgular görülmeyebilir. 10 yaşından sonra da hafif karaciğer hastalığı bulguları ile birlikte nörolojik bulgular olabilir.

İlk nörolojik bulgu konuşmanın bozulması yürümenin bozulması şeklinde olup, distoni, rijidite, postural anormallikler mevcuttur. Ricus sardonicus (yalancı gülme) görülebilir. Hastaların 1/3 ünde psikiyatrik sorunlar ve mental gerilik gelişebilir. Davranış bozuklukları, demans ve paranoik bozukluklar ile gelebilir. Frontal bölgede kortikal ve subkortikal tutulum gösteren olgularda sık görülür (6).

Serumdaki yüksek bakırın korneaya çökmesi sonucu, korneada kahverengi-yeşil bir halka (Kayser- Fleischer) izlenir. Bu hastalık için belirleyicidir. Bu bulgu nörolojik bulguları bulunan hastaların çoğunda vardır.

Serum bakır 60mgr/dl nin altındadır. Serumda bakırı bağlayan ve taşıyan seruloplazmin seviyesi düşük (20mgr/dl nin altında, ancak hastaların %5 inde normaldir). İdrarda bakır atılımı fazladır (200mg/24saat nın üstünde).

Tanı kriterleri:

1. Serumda seruloplazmin düşük olması ve kayser-fleisher halkasının varlığı

2. Serumda seruloplazmin düşük olması ve karaciğer biyopsisinde doku bakırının yüksek olması

Kranial CT'de putamen, nükleus kaudat, dentate ve serebellar kortekste hipodensite, ventriküllerde dilatasyon izlenir.

Kranial MR da bazal ganglionlarda özellikle lentiküler nükleusta, beyin sapında, serebellumda ve beyaz cevherde T1 de hipointensite ve T2 de hiperintensite genelde simetrik lezyonlar gözlenir. Özellikle frontal lobda atrofi de izlenir. Tedavi sonrası bu anormallikler azalır yada kaybolur

Tedavide: Bakır şelasyonu yapan ajanlar (penicilamine, trientine), çinko takviyesi, Vit E gibi antioksidanlar kullanılır (111). Kc transplantasyonu da yapılmaktadır.

- **Metabolik ve Dejeneratif Hastalıklar (124, 125)**

Distoni doğuştan metabolizma hastalıklarının sık bir bulgusudur. Bazı vakalarda klinik tablonun önemli bir bölümünü oluştururken bazende geç veya geçici bir bulgusudur.

Distoninin görüldüğü metabolik hastalıklar:

2 yaş altında;

- Biotinidaz eksikliği
- Metilmalonik asidüri,
- Glutarik asidüri tip 1 ,
- Glukoz transporter 1 eksikliği
- Pelizaeus-merzbacher hastalığı
- Lesch-nyhan sendromu
- Molibden kofaktör eksikliği
- İnfatil nöronal seroid lipofüksinozis
- İnfantil GM2 gangliozidozis
- Niemann pick
- Glikolizasyon defektleri
- Mitekondrial ensefalomyelopati

2. yaş üstü;

- Glukoz transporter yetmezliği
- Biotin eksikliği

- Metilmalonik ve propionik asidemi
- Glutarikasidüri
- Homosistüniri
- Wilson hastalığı
- Mitekondrial ensefalomyelopati
- Fukosidozis
- Metakromatik lökodistrofi
- Niemann pick tip C
- Gaucher tip 3
- Lesch Nyhan sendromu
- Huntington hastalığı
- Ataksi telenjektazi
- Juvenil GM2 gangliozidozis
- Hallervorden Spatz sendrom

Distoni bazen de dejeneratif hastalıklarda da gözlenmektedir. Bunlar;

- Ataksi telenjektazi
- Ataksi okulomotor apraksi
- Seroid lipofüksinozis
- Hallerwerden Spatz hastalığı
- Huntington hastalığı
- Pelizaeus Merzbacher hastalığı
- Rett sendromu
- Vitamin E eksikliği

Distonili hastalarda metabolik ve dejeneratif hastalıkları tespit etmek için idrar, kanda aminoasit, Tandem MS, idrarda organik asitler, kanda ve BOS 'da laktik asit, pirüvik asit, kanda yada kas, sinir biyopsilerinde enzim çalışmaları, kranial MRG, genetik çalışmalar yapılmalıdır.

Distonide Tedavi

Distoni tedavisini etyolojik ve semptomatik tedavi olarak düşünmek gerekir. Semptomatik distonilerde tedavi nedene yöneliktir. İdyopatik

distonilerde ise distoninin tipine göre antikolinergik, antidopaminerjik, baklofen, benzodiazepin grubu ilaçlar ve botulinum toksini kullanılmaktadır.

Distonilerin büyük çoğunluğunda tedavi semptomatiktir. Çocukluk veya adölesan başlangıçlı segmental veya generalize distoni hastalarında genellikle ağızdan ilaç tedavisi kullanılmaktadır. çocukluk çağında ve alt ekstremitelerde başlayan distonilerde ilk düşünülmesi gereken ilaç L-dopa preparatlarıdır. Bu tip hastalarda dopaya yanıtı distoniyi dışlamak için mutlaka L-dopa ile bir tedavi denemesi yapılmalıdır.

DYD'de düşük doz L-dopa/karbidopa birleşimi ile dramatik yanıt alınır. 300mg dozda L-dopa/karbidopa birleşimi yeterli olmakla birlikte, günlük 600mg doza kadar çıkılabilir, yanıt alınamıyorsa daha yüksek dozlara çıkılması yararsız olacaktır. Çocuklar için belirlenmiş bir doz yoktur (53,54).

DYT1 de ise L-Dopa'ya genellikle iyi yanıt alınamaz, hatta kötüleştirici etkisi de olabilir. Bu nedenle primer jeneralize distoni hastalarında, acil durumda dopa/karbidopa birleşimi kullanılabilirse de, DYT1 GAG delesyonunun hızlı bir şekilde çalıştırılması uygun olur.

Antikolinergikler, primer torsiyon distoni hastalarında %40-50 oranında orta dereceli iyileşme sağlamaktadır. Doz yavaşça artırılarak tolere edilebilecek en yüksek doza çıkılmalıdır. Bu grup ilaçların distonideki etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. **Triheksifenidil** ile 30-60mg/gün dozda maksimum yarar sağlanır. Ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme, hafıza kaybı, konfüzyon, halusinasyon. şeklinde dozla ilişkili yan etkileri olabilir. Yan etkileri için pridostigmin kullanılabilir.

Antikolinergiklerin etkili olmadığı veya yan etkilerinin görüldüğü hastalarda baklofen tedavisi denenmelidir. Bazı çocuklarda oldukça dramatik yanıtlar elde edilebilir.

GABA sistemi üzerinden etkili bir başka ilaç olan baklofen nöronal eksitabiliteyi azaltır. Baklofen genellikle ekstremitelerde tercih edilir. Yorgunluk, kas zayıflığı ve sedasyon en sık rastlanan yan etkileridir. Ağızdan baklofen yada antikolinergik ilaçlara yeterli yanıt alınamayan, jeneralize primer veya sekonder distoni hastalarında intratekal baklofen infüzyonu

yararlı olabilir (23).

Kullanılabilecek diğer ilaçlar (ek tedavi veya tek başına), benzodiazepinler, (klonazepam, diazepam) olup merkezi sinir sisteminde inhibitör bir nörotransmitter olan GABA'nın etkisini artırır.

Özellikle erişkin ve fokal distoni hastalarında; hastanın çok zor durumda olması veya ağrılı distoniler nedeniyle botulinum toksin A tedavisi çok yararlı olabilmektedir. Etkisini nöromüsküler ileti bloğu yaratarak gösterir. Toksin distonik kasılmadan sorumlu olan kas içine enjekte edilmekte, etkisi 1-2 haftada başlayıp 3-6 ay sürmekte ve daha sonra uygulama tekrarlanmaktadır. Diğer ilaçlardan yarar görmeyen jeneralize distonilerde de, en aktif kas EMG ile saptanıp botulinum toksini uygulanabilir. En önemli yan etkisi toksinin komşu kaslara yayılarak geçici zaaf oluşturmasıdır. Tekrarlanan uygulamalarda, nadir de olsa toksine karşı oluşan antikorlar nedeniyle etkinlik azalabilir.

Klinik etkilerini antidopaminerjik bir mekanizmayla gösteren klasik nöroleptiklerin hemen hepsinin distoniye neden olma olasılığı bulunmasına rağmen, paradoksal olarak bazı distonilerde bu grup ilaçlar yararlı olmaktadır. Son yıllarda geliştirilen ve düşük ekstrapiramidal yan etki profilleri nedeniyle atipik nöroleptik diye adlandırılan **klozapin, olanzapin** gibi ilaçlar diğer ilaç tedavilerine dirençli fokal ya da jeneralize distonilerde kullanılmakta ve bazen başarılı sonuçlar alınmaktadır. **Tetrabenazin** de gerek fokal gerekse jeneralize distonilerde, dopamin antagonisti olarak kullanılan bir diğer ilaçtır.

Paroksizmal diskinezilerin tedavisinde genellikle ilk seçenek antiepileptiklerdir (**karbamazepin, valproat, fenitoin, benzodiazepinler**, vb.). Antiepileptiklere cevapsız vakalarda karbonik anhidraz inhibitörleri (**asetozolamid**), L-dopa ve nöroleptikler denenebilir.

Sözü edilen tedavi yöntemleri ile iyi yanıt alınamayan, jeneralize distoni özellikle hemidistoni hastalarında **pallidotomi** ve **derin beyin stimülasyonu (DBS)** yararlı olmaktadır. Pallidotomi irreversibl bir yöntem olduğundan, DBS ön planda düşünülmektedir. DBS tedavisinin etkili olmadığını belirten çalışmaların yanı sıra; DYT1 mutasyonu pozitif ve negatif pirimer jeneralize distonilerde umut verici bulan çalışmalar vardır. Sekonder

distonilerde olumlu yanıt daha düşüktür. Ciddi komplikasyonları ve maliyet yüksekliği nedeniyle kullanımı kısıtlıdır

IV.E. Tremor

Tremor vücudun bir veya birden fazla bölgesinde ortaya çıkan istemsiz, hiperkinetik, ritmik sallama hareketleridir. Antagonist kaslarda aynı zamanlı kontraksiyon vardır. Bu hareketler tik ve myoklonustan farklı olarak düzenli bir amplitüd, kuvvet ve hızda oluşur. Genel popülasyonda tremor insidansı 1.5/10000 olarak bildirilmekle birlikte çocukluk çağına ait veri yoktur. Pediatrik hareket hastalığı kliniğinde, hastaların % 19'unda tremor tek ana bulgudur (2, 135).

Tremorun mekanizmasının serebellum, beyin sapı ve korteks arasındaki döngü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1). Erişkinlerde yapılan çalışmalara göre de tremor santral kaynaklıdır. Bazı olgularda EMG normaldir ve bu durum kasların istemli harekette olduğu gibi uyarıldığını düşündürmektedir.

Tremor için değişik sınıflamalar mevcuttur. Fiziksel özellikleri; sıklığı, lokalizasyonu (baş, çene ,dirsek,vokal kord, üst ve alt ekstremiteler, vücut), günlük değişkenliğine, hareketle ilişkisine (istirahat, postural, kinetik), frekansına (düşük: 4Hz'den az; orta:4-7Hz; yüksek:7Hz'den fazla)ve genliğine (ince, kaba) göre sınıflandırılır (2,3)

Hareketle İlişkisine Göre Patolojik Tremorlar

1- İstirahat (Statik) tremor: İstemli kas aktivitesi olmaksızın oluşan, frekansı 4-10 Hz. arasında değişen, hareket esnasında belirgin olarak azalan veya kaybolan, ekstremiteleri yeni bir pozisyonda sabit tutunca yeniden başlayan tremordur. En sık ellerde ve ekstremitelerin distal kısımlarında görülür. Hareketin niteliğinden dolayı bazen para sayma ya da hap yapma tremoru olarak da adlandırılır.

Erişkinde Parkinson hastalığında en iyi gözlenirken . çocuklukta nadir olup; dopa yanıtı distoni, Wilson hastalığı, Juvenil Parkinson, Juvenil Huntington, Hallervorden Spatz, beyin tümörü gibi hastalıklarda görülebilir (135,136). Diğer nedenler ise; fenotiazin ve butirofenon toksisitesi, idiosinkrazik ilaç reaksiyonu ve kurşun zehirlenmesidir (6). Çocukluk çağında

primer parkinsonizm nadir olup en sık ilaçlar, hidrosefali, kafa travması, ensefalit gibi nedenler sonucu ortaya çıkar (3).

Tedavide en yararlı ilaçlar antikolinerjikler, L-dopa preparatları ve dopamin agonistleridir. Cerrahi girişimlerden talamotomi ve subtalamatomi de tremora karşı oldukça etkilidir.

2-Postural tremor: Genellikle 6-10 Hz frekansında olup, vücudun bir bölümü yerçekimine karşı yükseltildiğinde ortaya çıkar (hastanın kollarını ileriye doğru uzattığında). Frekansı ve genliği altta yatan nedene göre değişir. Frekans çok genç olanlarda daha yavaş (6 Hz) iken, orta yaşlarda 9-10 Hz'e ulaşır ve 70 yaş üzerinde tekrar 6 Hz'e düşer. İki nedeni vardır: Esansiyel tremor ve uzamış fizyolojik tremor (stres altında, amfetamin, bronkodilatatörler ve valproat gibi ilaçların yan etkisi sonucu, hipoglisemi ve tirotoksikoz gibi metabolik bozukluklar) (136).

3-Hareket (aksiyon, kinetik veya intansiyonel) tremoru: Bir ekstremiteyi aktif olarak kullanırken, hareket esnasında ortaya çıkar Genelde yüksek frekanslıdır ancak genliği az ya da çok olabilir, genlik hareket esnasında hep aynı kalır. Amaca yönelik hareketlerde ortaya çıkan serebellum disfonksiyonuna veya özellikle dentato-rubro-talamik yolun fazla kullanımına bağlı olarak oluşan tremorlardır (2, 136).

Bir hareket tremoru olan **intansiyonel tremorun** en büyük özelliği istemli hareket esnasında ortaya çıkması ve hedefe yaklaşırken tremorun genliğinin çok artmasıdır. Örneğin parmak-burun testinde hasta parmağını burnuna yaklaştırdıkça tremorun genliği artar ve hasta hedefi bulamaz. İntansiyon tremoru düşük frekanslı, kaba bir tremordur ve kural olarak serebellum ve bağlantılarının tutulması sonucu ortaya çıkar. Dizartri ve nistagmus tremora eşlik edebilir.

Wilson hastalığındaki tremor, özellikle üst ekstremitelerde kanat çırpma şeklinde olup (**flapping tremor**), hareket, istirahat, kinetik tremor veya bunların bileşimi şeklinde veya sadece dil tremoru olarak da ortaya çıkabilir. Göreve özgü(**task spesifik**) diye adlandırılan özel bir tipi vardır. Tedavisi oldukça güçtür. İzoniazid veya talamatomi yararlı olabilir.

4-Rubral tremoru (mezensefalik tremor, Holmes tremoru): Özelliği,

istirahatte görülmesi ve hareketle belirgin olarak artmasıdır. Bu sebeple istirahat, postüral ve aksiyon tremorunun bir kombinasyonudur. Frekansı düşük (2-5Hz), kaba, düzensiz bir tremordur ve proksimal kaslar distal kaslardan daha fazla etkilenir. Rubral tremor orta beynin tegmentum bölgesindeki red nukleus veya bağlantıların, süperior serebellar pedinküldeki lezyonların sonucu ortaya çıkar, en sık multipl skleroz ve serebrovasküler hastalıklarda görülür. Tremora ek olarak hemen daima hemiparezi, kranyal sinir felci gibi diğer orta beyin hasarı bulguları vardır. Rubral Tedavisi oldukça güçtür. L-dopa, izoniazid, klonazepam, klozapin ve talamatomi tedavi seçenekleri arasındadır. bilinmektedir (4,6).

Klinik Seyre Göre Tremor

1-Geçici Tremor

Fizyolojik Tremor

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda görülebilen, düşük amplitüdü, hızlı frekanslı, normal koşullar altında fark edilmeyen tremordur. Aksiyonda ve istirahatte görülmez. 9 yaşın altındaki çocuklarda, frekansı erişkinlerden daha yavaştır (klasik 6 Hz). Daha sonra frekans değişmeye başlar ve 16 yaşına kadar çocukların çoğunda tremor frekansı erişkinlerinkine ulaşır (8-12 Hz) (4).

Artmış fizyolojik tremor fizyolojik tremorla aynı frekanstadır ancak genliği daha büyüktür. Ekstremitelerdeki kas tonusunda artma sonucu gelişen titremeler şeklinde görülür. Tipik olarak opiatlar, sedatif ve alkol kesiminde, kafein (kahve, kola, çay) içeren maddelerin alımında, toksik ajanlarla (bizmut, kurşun, arsenik) veya astma tedavisinde kullanılan metil ksantinler, beta adrenerjik ilaç kullanımıyla hiperadrenerjik durumda gelişir. Stres, anksiyete, aşırı yorgunluk, korku, heyecan, egzersiz ve hipoglisemi katekolaminlerin salınımına bağlı olarak fizyolojik tremorda artışa neden olabilir. Kortikosteroidler, trisiklik antidepresanlar, valproat ve lityum gibi ilaçlar tremora neden olabilir (Tablo-5) (2, 5). Ayrıca ateş, tirotoksikoz, feokromasitoma tremoru artırabilir.

Her ne kadar frekansı esansiyel tremorla benzerde olsa (4-11 Hz), fizyolojik tremor pozisyonel durumda, sistemik hastalıklarda (hipoglisemi,

tirotoksikoz) veya ilaç alımından sonra ortaya çıkan, aralıklı olarak etken ortadan kaldırılmadığında tekrarlayan bir durumdur. Esansiyel tremorlarda genellikle aile öyküsü olması, tremorun ataklar halinde değil aynı şiddette süreklilik göstermesi ile ayırt edilse de, esansiyel veya diğer etkenlere bağlı tremorlar fizyolojik tremorları artırmaları nedeniyle ayırımları zordur. Deneysel çalışmalarda bu tip tremorda santral nedenden çok periferik mekanizmaların etkili olduğu gösterilmiştir (37, 38).

Tablo-5: Fizyolojik tremoru artıran ilaçlar

BETA-ADRENERJİKLER Metaproterenol,teofilin,terbutalin,epinefrin,albuterol
DOPAMİN AGONİSTLER Levodopa,anfetamin
PSİKOTİKLER Nöroleptikler,lityum,metilfenidat,TSA
ANTIİPİLEPTİKLER VA, KBZ,lamotrijin,topirammat,tiagabin
ENDOKRİN İLAÇLAR Tiroksin,hipoglisemik ilaçlar,steroid,
DİĞER Simetidin

Etyolojisine Göre Tremorlar

1. Primer Tremorlar

Herhangi bir neden tanımlanamayan, normal biyokimyasal ve radyolojik incelemeleri olan hastalardaki tremor primer /idiopatik olarak değerlendirilir.

- **Esansiyel Tremor**

Esansiyel tremor (ET) en sık görülen hareket bozukluğu olup hastaların %95'inde üst ekstremitelerin distalinde ve postural tiptedir, bazen hareketle, sesle artabilir veya ortaya çıkabilir. Normalde istirahatte yoktur. Yorgunluk, aşırı ısı ve emosyonel gerginlikte artar ve uykuda görülmez. Tremora neden olacak sistemik bir hastalık, toksin ve ilaç alımı öyküsü

yoktur. Herhangi bir nörolojik anormallik eşlik etmez. Görüntüleme normaldir. Otozomal dominant kalıttır. Bu bozukluktan sorumlu genin 2p22-25'e lokalize olduğu bildirilmiştir (39).

Çocuklarda prevalansı bilinmemektedir. Erişkinlerdeki epidemiyolojik çalışmalarda her 1000 kişide 3-40 arasında rapor edilmiştir. Erkeklerde daha siktir. ET herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte semptomların genellikle puberte civarında ortaya çıktığı, olguların %19'unun 20 yaş altında başladığı ve başlangıç yaşının aynı aile içinde değişkenlik gösterebileceği bildirilmiştir. Başlangıç yaşı yaklaşık 3.8 yaş olarak bildirilmiştir (1, 4). Ailevi olanlarda tremor erken yaşta başlar.

Esansiyel tremorda temel anormallik istemli kas kontraksiyonu sırasında motor ünit aktivitesindeki ritmik değişiktir. Mekanizması tam bilinmemesine rağmen, serebellum, beyin sapı ve korteksi içeren "feedback" döngüleriyle ilgili olduğu düşünülmektedir (137) Ciddi periferik sinir nöropatili hastalarda bile kas gerilim refleksi olmamasına rağmen esansiyel tremor görülebilir. Çocukluktaki esansiyel tremor, serebellar bozukluğa bağlı tremorla oldukça karışır, ikisi de hareket ve bilinçli hareketle artar. Serebellar tremor, distalden daha çok proksimal kasları etkilemesi, ataksi ve diğer serebellar bulguların daha ön planda olması ile ayrılır. Esansiyel tremorun alkole yanıt vermesi ayırıcı bir özelliktir.

Esansiyel tremorun genelde amplitüdü düşüktür ve frekansıda 8-10dur. Başlangıç yavaş ve sinsidir. Bazen tremor sürekli iken bazen de yazarken veya çizim yaparken ortaya çıkar. Yazı yazma, elle yeme ve su içme gibi işlevler güç olabilir veya yapılamaz (7) Genelde ellerde sınırlı olmakla birlikte (fleksiyon, ekstansiyon, prono-supinasyon), üst ekstremitte distalini ve nadiren baş, boyun ve alt ekstremiteleri etkileyebilir, sıklıkla asimetriktir, dominant elde hakimdir ve başlangıçta tek taraflı olabilir. Zaman geçtikçe tremor daha belirginleşir, hastaların tremoru kontrol etmesi zorlaşır ve daha görünür hale gelir. ET, zamanla ilerleyici özellik gösterir, amplitüdü artar, sıklığı azalır (1, 7)

Esansiyel tremor tanısı için aşağıda bildirilen kriterlerin bulunması gereklidir.

Her iki el ve ön kolda sürekli ,hareketle tremor olması (**dinlenmede olmaması**)

- 1) Bir seneden uzun süren tremor
- 2) Hiçbir nörolojik patolojisinin bulunmaması
- 3) Distoni bulgusu olmaksızın izole baş tremoru olması
- 4) Normal zeka
- 5) Tremora sebep olabilecek ilaç kullanmamak
- 6) Fizyolojik tremorun artmasına sebep olabilecek sistemik bir hastalığı (hipertiroidi vb.) bulunmamak
- 7) Nörolojik görüntülemenin normal olması (ailevi olmayan olgularda)
- 8) Perinatal döneme ait anormallikler olmaması veya psikomotor gelişimde gerilik bulunmaması.

Aşağıda bildirilen ikincil kriterler ise vakaların %50'sinden fazlasında bulunur ve **tanıyı destekler**.

- 1- Aile hikayesinin bulunması
- 2- Alkole olumlu yanıt vermesi

Dışlayan bulgular;

- 1.Nörolojik bulgular
- 2.Atipik seyir
- 3.Toksin,ilaca maruziyet
- 4.Dil,yüz ve bacakta tremor

Esansiyel tremor'un çeşitli alt grupları belirtilmiştir. Hareketle belirginleşen dinlenme ve postural tremor kombinasyonu, sesle izole tremor, çiğneme ile ve dilde belirginleşen tremor şeklinde olabilir.

Primer yazma tremoru; İlk kez 1979'da 12 yaşındaki bir kız çocuğunda aktif ön kol pronasyonu ile oluşan tremor olarak bildirilmiştir. Bu tremoru fokal distoni varyantı olarak değerlendirenlerde var.

Ayırıcı tanı: Artmış fizyolojik ve ET'un ayırımı bazen klinik olarak güçtür. ET'da tremor sürekli vardır, amplitüd değişkenlik gösterebilir. ET serebellar bir hastalığın başlangıç bulgusu olarak görülebilir (Serebral palsi'nin inkomplet formu veya anksiyetenin bir bulgusu olarak).

Aile hikayesi yoksa yada ET kriterlerine tüm uyumlu değilse

sekonder tremor düşünölmelidir hidrosefali,ilaçlar,sendromlar,endokrinolojik hastalıklar, besin maddelerinin eksikliği, metabolik hastalıklar vs).

Tedavi: Belirgin bozukluğa neden olan ET vakaları dışında farmakolojik tedavi önerilmez (109).

Beta adrenerjik olan **propranolol** ise diğer ilk basamak tedavi ilacıdır. Günlük doz 40-60 mg/gün olarak verilebilir (137) Hastaların yarısından fazlasında semptomatik yarar sağlar. Dramatik düzelme az oranda görülür. Hastaların bir kısmı ilaca cevapsızdır. Propranolol etkisine karşı zamanla direnç gelişebilir. Kalp yetmezliği, A-V blok, astım ve göreceli olarak diabette kontrendikedir. Yan etkileri baş ağrısı, sedasyon, yorgunluk, depresyon ve baş dönmesidir.

Diğer tercih edilen ilaç **primidon**dur. Propranololdan daha etkili bir ilaç olmasına rağmen başlangıçtaki akut yan etkileri ve yüksek dozlarda gelişen ilaç intoleransı nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Yan etkileri bulantı, kusma, ataksi ve sedasyondur. İlaça kural olarak çok düşük dozlarda başlanmalıdır. Primidon'un etkisi zaman içinde kaybolabilir. Propranolol ve primidon'a cevap vermeyen vakalarda **fenobarbital** kullanılabilir ancak etkisi çok güçlü değildir. ET tedavisinde **benzodiazepinlerin** etkisi kısıtlıdır ve muhtemelen anksiyete ve gerginliğini azaltmasına bağlıdır (109, 127).

Topiramet da tedavisinde kullanılmaktadır.

Plasebo ile çalışmalarda **gabapentinin, asetozolamidin** etkili olduğu bildirilmiştir (1).

Botulinum toksin enjeksiyonları el, yüz ve ses ile ilgili olan ET'larda kullanılmıştı. Erişkinlerde ilaca dirençli ET'larda **talamotomi, talamusun ventral intermediat nükleusunun derin beyin stimölasyonu, talamik stimölasyon** gibi cerrahi girişimler yapılmaktadır.

- **Ortostatik Tremor**

Ortostatik tremor hasta ayağa kalktıktan birkaç saniye sonra bacaklarda görölen, vücudun sallanmasına yol açan bir tremor çeşididir. Hasta ayakta durduğu müddetçe devam eder, hastanın düşmesine yol açabilir. Otururken veya destek alındığında tremor ortaya çıkmaz, yürürken azalır. Ortostatik tremor genellikle 6.-7. dekadlarda görülür ve çok hızlı

frekanstadır (15-16 Hz). Klonazepam bazen de propranolol ortostatik tremorda etkilidir. Bazı vakalarda gabapentinin etkinliği bildirilmiştir.

- **Primer Yazma Tremoru**

Sadece yazı yazarken ellerde ortaya çıkan pronasyon-supinasyon şeklinde 5-6 Hz frekanslı bir tremordur. Esansiyel veya distonik tremorun bir alt tipi olduğu düşünülmektedir. Tremora bazen distoni de eşlik edebilir. Sadece belirli bir eylem esnasında ortaya çıkan başka tremorlar da olabilir (piyano çalarken, raket tutarken vb.). Primer yazma tremorunda propranolol gibi klasik medikal tedavilerden başka botulinum toksini de faydalı olabilir.

- **İzole Ses Tremoru**

Tremor sadece sese sınırlıdır, konuşurken ses titremesi şeklinde ortaya çıkar. Bazen larengeal spazmodik distoni veya esansiyel tremor bağlamında görülebilir.

- **İzole Çene Tremoru (Geniospazm)**

Otozomal dominant geçişli sadece çenede tremor ile seyreden bir hastalıktır. İzole çene tremorunun prognozu iyidir ve ileri yaşlarda spontan düzelebilir.

- **Distonik Tremor**

Hızlı distonik kasılmalar sonucu ortaya çıkan, sıklıkla distoniye ait bükücü-döndürücü postür gibi diğer bulguların da eşlik ettiği bir tremor çeşididir. Tutulan vücut parçası istemli olarak distoninin zorla çevirdiği tarafa doğru döndürülürse tremor azalır ya da kaybolabilir. İstirahatte görülebilir, hareketle artma olabilir. Bu tür tremorda klonazepam, antikolinerjikler ve botulinum toksini kullanılabilir.

2. Sekonder Tremor

- **Hidrosefali**

Çocuklarda baş çevresi büyüklüğü ile birlikte tremor, kronik veya duraklamış hidrosefalinin tek bulgusu olabilir. İki formu vardır. Birinde, ekstremiteler, özellikle eller, esansiyel tremordaki gibi tutulur. Diğerinde tremor baş tremoru ile sonuçlanan aksiyal tremor şeklinde olup; "Boble-Head-Doll" sendromu olarak isimlendirilir (BHDS) (40). "Boble-Head-Doll" sendromun'da hareketler, 1-4 Hz sıklığında olup sıklıkla pozitif, oldukça nadir

negatiftir ve yavaştır." Bu isimlendirme; başları ağır olan ve fırlayan bir halkaya benzer boyunları olan Çin bebeklerine benzemesi nedeniyle verilmiştir. Bazı vakalarda, tremor gövde, omuzlar ve elleri tutacak kadar genişleyebilir. Hastalar hareketi istemli olarak, konsantre olarak veya bakışlarını birşeye sabitleme ile kontrol edebilirler. Uykuda ve yatar pozisyonda görülmez. Diğer bulgular optik solukluk, nistagmus, oküler flutter, ellerde istirahat ve hareket tremoru ,obesite ve kısa boydur.

"Booble-Head-Doll" sendromunda semptomlar genellikle 10 yaş öncesi başlar (3ay-3yaş), 3.ventrikül dilatasyonuna bağlı hidrosefali, aquadukt stenozu, suprasellar araknoid kistlere, 3. ventrikülün kolloid kistleri veya pleksus papillomuna ve kraniofaringiomaya bağlı olabilir (137). Hidrosefalinin cerrahi tedavisi ile hareket kaybolur, fakat hareketin oluşumu ile cerrahi girişime kadar geçen *sürede* gecikme varsa, 6 yıldan daha uzun süre devam edebilir.

Tablo-6 : Sekonder tremor nedenleri

A - Nöromusküler Hastalıklar

- Spinal musküler atrofi
- Guillain-Barre sendromu
- Charcot-Marie-Tooth Hastalığı
- Familial spastik parapareziler
- Diğer herediter sensoryel-motor nöropatiler(Roussy-Levy sendrom)
- Fenilketonüri
- Galaktozemi
- Cockayne sendromu
- Wilson Hastalığı
- Trizinomi Tip II
- Nieman Pick hastalığı Tip C

B – Endokrinolojik ve metabolik bozukluklar

- Hipertroidizm
- Pseudohipoparatiroidizm
- Porfiri
- Kwashiorkor
- Hipomagnezemi
- Hipokalsemi
- Üremi
- Diabetes mellitus
- Vit B 12 eksikliği
- Lesch-Nyhan Hastalığı
- Glutarik asidüri Tip 1
- L-2 OH glutarik asidüri
- Hallervorden-Spatz hastalığı
- Juvenil Huntington hastalığı
- Nöronal Seroid lipofuksinozis
- Olivopontoserebellar atrofi
- Pelizaeus Merzbacher sendromu

• Mitokondriyal hastalıklar (Leigh's sendromu)

C – İlaçlar

- Antiastmatik ilaçlar
- Aşırı doz demir alımı
- Risperdal
- Antiepileptikler

D – Psikojenik

E- Geçici Tremor

- Neonatal jitteriness
- Ürperme

F- Diğer

- Dopa cevaplı distoni
- İdiyopatik torsiyon distoni
- Benign ailesel kore
- Esansiyel myoklonus
- Juvenil idiyopatik parkinsonizm
- Geç başlangıçlı distoni

- **Nöropatiler ve Spinal muskuler atrofi (43-48):**

Charcot—Marie -Tooth hastalığında, HMSN tip II'de, distal spinal ulnar atrofilerde, Guillain-Barre sendromunda, kronik inflamatuvar polinöropatilerde, disgamaglobülinemik nöropati ile diabet, üremi ve amiloidoza bağlı nöropatilerde tremor bildirilmiş ve proprioseptif akımların iletiminde bir defekte bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Spinal muskuler atrofide irregüler, küçük amplitütlü tremor olabilir. Roussy-Levy sendromu, otosomal dominant geçişlidir ve tremor temel bulgu olabilir.

- **Endokrin ve metabolik bozukluklara bağlı;**

Hipoksiye neden olan solunum yetersizliğine bağlı 8-12Hz'lik tremor oluşabilir. Sıklıkla artmış fizyolojik tremor şeklindedir ve hipokapni ile kötüleşir (135). Tremor ayrıca hiponatremi, hipokalsemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit bozukluklarında görülebilir.

Vit B12 (kobalamin) eksikliği; Semptomlar yaşamın 4-6. haftasında başlar. İritabilite ve apati sıklıkla ilk bulgulardır. Solukluk, letarji, gelişme geriliği, hipotoni ve canlı refleksler oluşabilir. Tremor değişen şiddette ve sürede olup başlangıç bulgusu olabilir veya daha sıklıkla vitamin tedavisi başlandıktan sonra görülebilir. MRI'da beyin atrofisi ve bazen myelinizasyon gecikmesi ortaya çıkabilir. Tremorun görülme riskine rağmen vitamin tedavisi nöroradyolojik ve klinik düzelmeye sağlar (49, 50).

Kwashiorkorda. diare, pnömoni veya boğmaca gibi stres oluşturabilen durumlarda kaba, parkinsonda görülene benzer ve oldukça yoğun tremor ortaya çıkabilir. Sıklıkla üst ekstremiteleri etkiler, fakat bacaklar, dil ve yüz kasları tutulabilir ve asimetric olabilir. Birkaç gün ile birkaç hafta sonra kaybolur (4)

Tetrahidrobiopterin (THB4) redüktaz eksikliği: Nörolojik bulgular tipik olarak gelişme geriliği, hipotoni veya spastisite, distoni ve epilepsiyi kapsar. Yüksek fenilalanin düzeyleri sonucu ortaya çıkan rubral tremor bildirilmiştir. Düşük fenil alanin içeren diyet, BH4 desteği ve 5-hidroksitriptofan veya levodopa tedavisi ile dramatik düzelmeye gözlenir (138).

Wilson hastalığının nörolojik formu, çocuklarda başlangıçta distoni ile bulgu verebilir. Takiben ekstremitelerde tremor, disartri ve ataksi gelişir. Tremor dinlenmede, postural, kinetik veya bunların kombinasyonu şeklinde olup

sıklıkla asimetriktir. Tedavide diyetle bakır alımının kısıtlanması, çinko eklenmesi, bakır absorpsiyonunun blokajı için penisilamin ve trientin gibi bakır bağlayıcı ajanlar kullanılır (139).

Glutarik asidüri tip 1, organik asit metabolizmasının, hayatın ilk yılında genellikle akut infeksiyöz bir hastalığı takiben ortaya çıkan akut nörolojik kriz, ilerleyici hareket bozukluğu (distonik-diskinetik) ile karakterize doğuştan bir bozukluğudur. Otosomal resesif kalıtılır. Tremor istirahatte, postural veya bunların kombinasyonu şeklinde olup asimetrik veya simetrikdir. Tanı ise hipotoni, tremor, irritabilite ve makrosefali gibi muayene bulguları yanında idrar organik asit analizinde glutarik asit ve 3-hidroksiglutarik atılımının yüksek olması ile konulur. Tedavide antikolinergik ilaçlar ve oral baklofen kullanılır (140).

L-2 Hidroksi glutarik asidüri (tip II). Organik asidüri grubuna dahil olan, otosomal resesif kalıtılan kronik ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Klinik olarak hastalık hayatın ilk yıllarında başlayan psikomotor gelişme geriliği, ilerleyici serebellar ataksi, koreiform hareketler, konvülsiyon, makrosefali, konuşma bozukluğu semptom ve bulguları ile ortaya çıkar. Manyetik rezonans görüntüleme karakteristik olarak subkortikal beyaz cevher tutulumu, serebellar atrofi, dentat nukleuslarda ve putamenlerde simetrik intensite artışı görülür. Hem postural hem de kinetik tremor görülebilir. Diyet tedavisinin yanısıra karnitin, riboflavin kullanılır (140).

Mitokondriyal hastalıklar, yenidoğan dönemi dahil olmak üzere bütün yaş dönemlerinde birbiri ile ilişkisiz gözüken farklı organ ve dokuların tutulumunun varlığında, nöromusküler ve/veya diğer sistem bulgularının açıklanamayan birlikteliğinde, ilerleyici veya tekrarlayıcı klinik seyir gösteriyorsa ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Özellikle bazal ganglia tutulumunun eşlik ettiği hastalıklarda (Leigh sendromunda) nadir de olsa postural veya kinetik tremor görülmektedir (39).

Nöronal seroid lipofusinozis (NCL1) esas olarak gri cevheri etkileyen otosomal resesif olarak kalıtım gösteren bir grup ilerleyici nörodejeneratif hastalıktır. Farklı klinik alt tipleri tanımlanmış olmakla beraber, hastalık nöronlarda ve ek olarak farklı intraserebral ve ekstraserebral hücre tiplerinde

intralizozomal otoflöresan lipopigmentlerin birikimi ile karakterizedir. Klinik bulgular arasında görme kaybı, nöbetler, ilerleyici mental ve motor fonksiyonlarda kayıp vardır. Hareketle veya postural olarak tremora benzer myoklonik atmalar ortaya çıkabilir (141).

- **İlaca Bağlı**

Adrenerjik ajanlar uzamış fizyolojik tremora neden olabilir. **Beta 2 adrenerjik** agonistler; salbutamol ve terbutalin kullanımında doza bağlı bir yan etki olarak çıkar. Diğer bronkodilatator ilaçlar (aminofilin) tremora neden olabilir veya varolan ET'u artırabilir. Valproik asit kullanımında ilk bir ay içinde tremor görülebilir ve sıklıkla günlük 750 mg doz üzerinde ortaya çıkar ve doz azaltılması ile tremor azalır (6) Ventilatördeki hastaların uzun süreli sedasyonunda kullanılan propofol ve fentanil tremora neden olabilirler (40). Ayrıca immünosüpresif olarak kullanılan tacrolimus, siklosporin ve steroid tedavileri sırasında tremor görülebilir.

- **Postravmatik**

Kafa travması sonucu genellikle tremor görülür. Tremor gelişimini belirleyen faktörler, travmanın şiddeti, bilinç kaybı, koma ve nörolojik kusurun kalmasıdır. Çoğunlukla kafa travmasından sonra 3 ila 18 ay içinde tremor gelişir. Minör travmalar sonrasında da tremor görülebilir, fakat sıklıkla spontan olarak düzelir. Tedavide levodopa, beta bloker veya klonazepam kullanılabilir.

- **Parkinsonizm**

20 yaşın altında parkinsonizm bulguları juvenil parkinsonizm olarak tanımlanır. En sık görülen tremor şekli istirahat tremorudur. Çocukluk çağında primer parkinsonizm nadir olup daha çok çeşitli nedenlerle oluşan sekonder parkinsonizm görülür. En sık görülen nedenler, hipoksik iskemik ensefalopati, hidrosefali, kafa travması ve ilaçlar ve viral ensefalitlerdir.

- **Psikojenik tremor**

Psikojenik tremor en sık kollar tutar, takiben baş ve sonra bacaklarda görülebilir, sürekli veya aralıklı olabilir. Tek veya iki taraflı olabilir. Temel tanı özellikleri; ani başlaması, statik seyretmesi, selektif bozukluklarla birlikte görülmemesi, karmaşık hareketler içermesi, kendiliğinden düzelmesi, değişken özellikler göstermesi, tremor tedavisinde kullanılan ilaçlara cevap vermemesi,

dikkat ile ilişkili artma veya azalma göstermesi, plaseboya cevap vermesi, nörolojik bulguların olmaması ve basit psikoterapi ile düzelme olmasıdır. Bu özelliklerin çoğu nonspesifiktir. Tedavide psikoterapi, hafif anksiyolitik ve antidepresan ilaçlar kullanılabilir. Davranışsal tedavi ve aile danışmanlığı önemlidir. Tedavi başarısı değişkendir (142).

- **Diğer**

Klinefelter sendromlu hastalarda, postural tremor sıktır (4). Santral sinir sistemi vasküler olaylarında ve multipl sklerozis'de tremor eşlik edebilir.

Yenidoğan Jitteriness: Yenidoğan ve küçük bebeklerde genelde yaygındır. İlk günlerde normal yenidoğanların hemen hemen yarısında ağlama ve heyecanlanma ile birlikte görülür. Yüksek frekanslı, düşük amplitüdü, çene ve ekstremiteleride içeren tremora benzer hareketlerdir (4). Jitteriness, hipoksik iskemik ensefalopati, hipokalsemi, hipoglisemi, sepsis, intrakranial kanama, açık kalp ameliyatı, preeklampsili annelerden doğan bebeklerin %75inde görülebilir ve epileptik nöbet olarak yorumlanabilir. Ağlama, ani hareket veya pozisyon değişikliği ile ortaya çıkması; etkilenen ekstremitenin pozisyonunun değiştirilmesi veya tutulması ile sonlanması, anormal göz hareketlerinin olmaması ve EEG de paroksizmal bozukluk görülmemesi ile epilepsiden ayrılabilir (2). Etkilenen infantların %81'inde 9 aydan önce düzeldiği bildirilmiştir

Ürperme nöbetleri (shuddering): Titreme nöbetleri baş ve kollarda 5-15 sn süren hızlı tremorlar şeklinde görülür ve soğuktan titremeye benzer. Ataklar baş ve gövdenin fleksiyon ve ekstremitelerde katılıkla birlikte. Sıklıkla süt çocuğu veya çocukluk çağında başlar nadiren geç çocukluk döneminde görülebilir, Bu ataklar günde 100 defaya kadar görülebilir. Genellikle EEGde anormallik görülmez, iyi gidişlidir. Esansiyel tremorla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bir çalışmada jitterinesli 24 infantın 14ünde perinatal komplikasyonlar vardır. 4ünde hafif nörolojik bulgular saptanmış (sınırdaki zeka, hafif serebral palsi gibi).

İnfanıl tremor: Yüz, farenks, dilde tremor mevcuttur, B12 eksikliği, kwashiorkordan iyileşme sürecinde görülebilir. Tedaviye yanıt iyidir.

Esansiyel Palatal Tremor: 4-5 Hz sıklığında olup yumuşak damak,

farinks ve larinksin ritmik seyirmesinden oluşur, bazen hasta tarafından fark edilen bir işitsel klikle sonuçlanabilir. Nörolojik muayene normal olup tremor uykuda görülmez. Bazen hasta konsantre olursa veya bir enjeksiyon yapılması ile titremeler tümüyle sonlanır (49).

Semptomatik ve esansiyel olmak üzere 2 formu vardır. Esansiyel form çoğunlukla çocuklarda oluşur ve 6-10 yaş arasında görülür. Semptomatik form sıklıkla erişkinlerde oluşur ve hemipleji, serebellar bulgular ve diplopi ile birlikte görülür. Hastanın dinlenmesiyle sonlanır, barbiturat anestezisi veya derin koma, uyku ile bile kaybolmaz. Inferior oliv'in hipertrofisi ile birlikte serebellum ve beyin sapının lezyonları, serebellar tümör, ensefalit ve Krabbe hastalığında görülebilir (4)

Aylar veya yıllarca sürebilir, flunarizine, karbamazepin, sumatriptan enjeksiyonları, sodyum valproat, 5-hidroksi triptofan, tetrabenazin, elonazepam ve botulinum toksine cevap veren vakalar bildirilmiştir. Bazı hastalar gevşeme seanslarından ve hipnozdan yarar görebilir (49). Nadiren epilepsia parsialis continua ile birlikte palatal tremor tanımlanmıştır. Esansiyel palatal tremor tanısında fokal ve invaziv incelemelerden ve psikoterapi gibi uygunsuz tedavilerden kaçınmak gerekir.

Spasmus nutans: Nadir görülen, nedeni bilinmeyen, 2-4 Hz.lik baş hareketinden oluşan bir tremordur (4, 7) .Nistagmus, tortikolis ve baş tilti de oluşabilir. Sıklıkla yaşamın ilk yılının son yarısında ortaya çıkar ve nistagmus genellikle horizontaldir, Ailesel olgular bildirilmiştir. Şevkat yoksunluğunun neden olduğu bilinmektedir. Konjenital nistagmusla karışabilir. Spasmus nutans, spontan olarak birkaç ay içinde sonlanması, nadiren 2-3 yaşa kadar devam etmesi, genelde unilateral olması, sıklıkla nistagmus öncesi ortaya çıkması ile konjenital nistagmustan ayırt edilebilir (128). Konjenital nistagmus bilateral ve devamlıdır, ayrıca pendular göz hareketlerini kompanse etmek için baş hareketi de görülebilir (1)

Görmesi bozuk olan çocuklarda, optik sinir veya kiazmatik gliom olanlarda spasmus nutansa benzer tablo oluşabilir (4, 129). Bu nedenle nöroradyolojik çalışmalar yapılması gereklidir.

Baş tremoru: Distoninin erken bir bulgusudur. Çocuklarda nadirdir. Boble-Head-Doll sendromu ile olabilir yada spasmus nutansın bir komponentini oluşturur. Çoğunlukla da izole baş tremoru yada distoniyle birlikte görülebilir. Özgeçmişte bebeklikte shuddering benzeri atakları mevcut olup ailede tremor öyküsüne sık rastlanmaktadır. **Evet evet (Yes yes)** şeklindeki baş tremoru baş öne arkaya sallama şeklinde olup esansiyel tremor belirtisidir. **hayır hayır (No-no)** baş tremoru başın sağa sola sallanması şeklindedir ve bu da idiopatik distonik tremor belirtisidir. Baş tremorları tik ve stereotipik hareketlerle karışmaktadır, ancak ritüel olmayıp istemli durdurulamamalarıyla ayrılır. Tik ve stereotipik hareketler posturle ilişki olmayıp stresle artmaktadırlar. Francis ve ark. baş tremorlu 4 vakasının 3'ünde bebekken ürperme (shuddering) atakları bildirmiş. Yine 2'sinde aile fertlerinde esansiyel tremor ve 1'inde shuddering atağı belirtilmiş. Tedavi en iyi beta adrenerjik reseptör blokerlerinden faydalanmaktadır. Ayrıca dopamin antagonistleri, antikoliinerjikler ve gabapentinde kullanılmaktadır. Genelde 10 yaş öncesi kendiliğinden düzelmektedir

Tremorda Laboratuvar

Tremor şikayetiyle gelen hastada ;

Rutin biyokimyasal, hematolojik tetkikler

B12, folik asit düzeyi

Tiroid fonksiyon testleri

Karaciğer fonksiyon testleri, 24-idrarda bakır ve serum seruloplazmin

Öyküde şüphelenilirse ağır metal zehirlenmesi

Metabolik taramalar

Görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır.

IV.F. Tik bozuklukları

Tikler motor ya da vokal kasların istemsiz kasılmaları sonucu birden ortaya çıkan, hızlı, aralıklı, tekrarlayıcı, ritmik olmayan, basmakalıp istemsiz hareketlerdir. Genetik etmenler, bazal ganglionlar ve orta beyinle ilişkili yapılarda nöroanatomik bozukluklar, nöroendokrin, nörotransmitter ve nöromodulatör sistemlerdeki işlev sorunları, özellikle santral dopaminerjik mekanizmalar, D1 ve D2 dopamin sistemlerinin etkileşimi bozukluğunun ortaya

çıkmasından sorumlu tutulmaktadır. Tiklerin vücuttaki yeri, seyri, sayısı ve şiddeti farklılık gösterir. Tikler genellikle karşı konamaz bir yaşantı olarak yaşanır ve kısa sürelerle baskılanabilir veya ertelenebilir (8,10). Tiklerin sıklığı ve şiddeti stres, heyecan ya da çevresel değişikliklerle kötüleşebileceği gibi oyalayıcı etkinlikler sırasında azalabilir. Tiklerin uyku esnasında kaybolduğu düşünülse de son yapılan çalışmalarda, bazı hastalarda uykunun belirli evrelerinde devam ettiği gösterilmiştir .

Tikler **motor ve vokal (ses) tikler** olarak ikiye ayrılır. Sık görülen **motor tikler**; göz kırpma, baş sallama, boyun atma, surat buruşturma, omuz silkme gibi **basit** hareketler olabildiği gibi bir çok istemsiz hareketin aynı anda ortaya çıktığı **karmaşık tikler** de olabilir. Vokal tikler de benzer şekilde; basit boğaz temizleme, havlama, hırlama, burun çekme sesinden çıkarmaya, çeşitli konuşma bozukluklarından **koprolali** (küfür etme) kadar değişkenlik gösterebilir. Diğer karmaşık tikler ise **ekolali** (duyulan son sesi, kelimeyi tekrarlama) ve **ekokinezisdir** (başka birinin davranışlarını taklit etme) . Hem motor, hem de vokal tikler basit ve karmaşık olarak ayrılabilirse de bu ayrımın sınırları net değildir. Ayrıca tiklere eşlik eden tik öncesi duyumlardan söz edilmelidir. Tiklerin "tam ayarında" olduğunu hissedene dek yapma ihtiyacından ortaya çıkan bu bedensel duyumlar tiklerin gerçekleşmesiyle ortadan kalkarlar.

Tikler çok şiddetli olmadıklarında, seyrek ortaya çıktıklarında, bir başka deyişle kişinin yaşamını belirgin olarak etkilemediği, işlevselliğini bozmadığı koşullarda normal kabul edilir. Tik bozuklukları ise hastaların benlik saygılarında düşmeye, aile, okul ya da iş yaşamında bozulmaya, sosyal yaşama uyumda sorunlara neden olduğu için üzerinde önemle durulması gereken nöropsikiyatrik bir sorun olarak görülmektedir (145).

Tik bozuklukları süreleri, çeşitlilikleri ve başlangıç yaşları açısından ayrılabilirler. Bu bozukluklar DSM IV'e göre Geçici Tik Bozukluğu, Kronik motor ya da Vokal Tik Bozukluğu, Tourette Bozukluğu ve Başka Türlü Adlandırılmayan Tik Bozukluğu olarak sınıflandırılır.

Geçici Tik Bozukluğu

En belirgin özelliği bir ya da daha çok motor ve/veya vokal tiklerin en az 4 hafta en çok 1 yıl süreyle hemen her gün günde birçok kez ortaya çıkmasıdır.

Geçici tik bozukluğu yaygın görülen pediatrik hastalıklardandır. Başlama yaşı yaklaşık 7'dir. İlkokul çocuklarında yaygınlığı %4-24 arasındadır. Geçici tik bozukluğunun cinsiyetlere göre sıklığına bakıldığında erkek/kız oranı yaklaşık 2.5/1 olarak bildirilmektedir (Tablo-7) (143)

Kronik Motor ya da Vokal Tik Bozukluğu

Motor ya da vokal tiklerin 1 yıldan daha uzun süre devam etmesiyle tanı konmaktadır. Kronik motor/vokal tik bozukluğunun diğer tik bozukluklarına göre şiddetinde, lokalizasyonunda ve sıklığında sabitlik eğilimi olmakla birlikte nadiren bazı olgularda azalıp artma şeklinde dalgalanma görülebilmektedir (Tablo-8) (143)

Tourette Bozukluğu

Tourette Bozukluğu (TB); somatosensöriyel zorluklarla ilişkili olup motor ve vokal tiklerle karakterize bir kronik nöropsikiyatrik bozukluktur. Diğer tik bozukluklarından ayıran özelliği birçok motor ve vokal tiklerin bir arada bulunmasıdır. TB'nin patognomonik özelliği ya da laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Tanı anamnez ve fizik muayene bulgusuna dayanmaktadır. Klinikte erkek/kız oranı yaklaşık 4/1 iken, alan çalışmalarında bu oran daha azdır. TB'de motor tiklerin genelde başlama yaşı 5-7 yaş civarındadır. Vokal tikler genellikle motor tikler başladıktan 1-2 yıl sonra başlamaktadır (8,10). Sıklıkla TB yavaş yavaş başlar, geçici motor ya da vokal tik atakları zamanla sürekli hal alır.

TB'nin belirtileri artma ve azalmalarla seyretmektedir. Bu kronik tik bozukluğunun ilk yıllarında; genellikle belirtiler orijinal tek tikler (en sık gözlerde ve yüzde) ya da burundan kaynaklanan vokal sesler gibi belirtilerle başlamaktadır. Yüzdeki tikler (göz kırpma, burun çekme) TB'li hastaların %50-70'inde bulunmaktadır. TB'de sıklıkla çekirdek motor ve vokal tikler vardır ve diğer tikler zaman içinde ortaya çıkıp kaybolurlar ve ara sıra eşlik etmeye devam ederler. Birçok kas grubunun eşlik ettiği motor tiklerin ve vokal tiklerin birlikte katıldığı karmaşık bir tablo şeklini alabilir. Her bir hastanın tikleri farklıdır. TB'de koprallı bozukluğun başlangıcından 4-7 yıl sonra görülme olasılığı artmaktadır. Bazen şiddetli kendini yaralama (vurma, kesme gibi) davranışı içeren motor tikler eşlik edebilir. Kopraksi (sosyal açıdan kabul görmeyen

hareketler yapma) ise çok yaygın olarak görülmemektedir (%1-3). Tikler uyku esnasında ya da istemli olarak geçici bir süreliğine azalır fakat tamamen kaybolmayabilir. TB ataklar arasındaki dönemlerin sabit olmasıyla karakterizedir (146). TB'li hastalar, hem dış dünyadaki hem de kendi vücut ve davranışlarındaki duyumlara karşı aşırı duyarlı olabilirler ve bu duyumlardan fazlaca etkilenebilirler.

TB sıklıkla Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ve Obsesif Kompulsif Bozukluğun (OKB) bazı formları gibi davranışsal ve emosyonel problemlerle birliktelik gösterir. TB'de OKB görülme sıklığı tikler başladıktan birkaç yıl sonra artmaya başlar ve tik bozukluğuyla ilişkili bu bozukluk sıklıkla prepubertal yaşlarda ortaya çıkarak hastaların %30-60'ına eşlik eder. Yine TB hastalarının %50-75'inde hastalığın başlangıcından yaklaşık ortalama 2.5 yıl öncesinde DEHB tanısı aldıkları bildirilmiştir. Hiperkinetik bozukluğun eşlik ettiği TB'de akranları tarafından kabul görme, okul performansı ve benlik saygısı üzerinde olumsuz etki bildirilmiştir. Bunlara ek olarak irritabilite ve öfke nöbetlerinde artma, ilaç kötüye kullanımı, depresyon ve antisosyal davranışlar görülebilmektedir

Tablo-7: Geçici tik bozukluğu için tanı ölçütleri.

- A. Tekil ya da çoğul motor ve/ya da vokal tik
- B. Bu tikler en az 4 hafta süreyle hemen hergün günde birçok kez ortaya çıkmakta ancak ardışık 12 aydan daha uzun süreli olarak ortaya çıkmamaktadır.
- C. Bu bozukluk belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli bir diğer işlevsellik alanlarında belirgin bir bozulmaya neden olur.
- D. Başlangıcı 18 yaşından öncedir.
- E. Bu bozukluk bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi duruma bağlı değildir.
- F. Tourette Bozukluğunun, Kronik Motor ya da Vokal Tik Bozukluğunun tanı ölçütlerini hiçbir zaman karşılamamıştır.

Tablo-8: Kronik motor ya da vokal tik bozukluğu için tanı ölçütleri.

- A. Tekil ya da çoğul motor ya da vokal tikler vardır ancak hastalık sırasında kimi zaman her ikisi birlikte bulunmamıştır.
- B. Bu tikler 1 yıldan daha uzun süreli bir dönem boyunca aralıklı olarak ya da hemen hergün günde birçok kez ortaya çıkmaktadır ve bu dönem sırasında ardışık 3 aydan daha uzun süreli olarak tiklerin olmadığı bir dönem olmamıştır.
- C. Bu bozukluk belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli bir diğer işlevsellik alanlarında belirgin bir bozulmaya neden olur.
- D. Başlangıcı 18 yaşından öncedir.
- E. Bu bozukluk bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi duruma bağlı değildir.
- F. Tourette Bozukluğunun tanı ölçütlerini hiçbir zaman karşılamamıştır.

Tablo-9: Tourette bozukluğu için tanı ölçütleri.

- A. Eş zamanlı olarak ortaya çıkmasalar da hastalık sırasında kimi zaman hem çoğul motor, hem de bir ya da birden fazla vokal tik ortaya çıkmıştır.
- B. Bu tikler 1 yıldan daha uzun süreli bir dönem boyunca aralıklı olarak ya da hemen hergün günde birçok kez ortaya çıkmaktadır ve bu dönem sırasında ardışık 3 aydan daha uzun süreli olarak tiklerin olmadığı bir dönem olmamıştır.
- C. Bu bozukluk belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda önemli bir diğer işlevsellik alanlarında belirgin bir bozulmaya neden olur.
- D. Başlangıcı 18 yaşından öncedir.
- E. Bu bozukluk bir maddenin doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi duruma bağlı değildir.

Tik Epidemiyolojisi

Tik bozuklukları çocukluk çağında yaygın görülen bozukluklardandır. Genel toplumda görülme yaygınlığı %1dir. Genellikle erkek çocuklarında daha fazla görülüp, erkek/ kız oranı 2:1'dir. Epidemiyolojik çalışmalar TB sıklığını 46/1.000.000, yaygınlığını 0.5-49.5/10.000 olarak bildirilmiştir. TB'nin cinsiyete göre yaygınlığı sırasıyla erkeklerde 10.000 de 1.8-8.0 ve kızlarda 10.000'de 0-6.6 dir (143).

Tik bozuklukları her yaşta görülebilmekle beraber, 7-11 yaşları arasında başlama sıklığıdır. Irk ve sosyo-ekonomik tik bozukluğu arasında ilişki saptanmamasına karşın bazı araştırmacılar beyaz ırkta ve doğulu toplumda tik bozukluklarının daha sık olduğunu ileri sürülür .

Tik Etiyolojisi

Etiyolojisi halen kesinlik kazanmamış olsa da. genetik etmenler. bazal ganglionlar ve orta beyinle ilişkili yapılarda anatomik bozukluklar, nöroendokrin, nörotransmitter ve nöromodulator sistemlerdeki işlev sorunları, özellikle santral dopaminerjik mekanizmalar, D1 ve D2 dopamin sistemlerinin etkileşimi bozukluğun ortaya çıkmasından sorumlu tutulmaktadır (8).

TB olasılıkla ailesel geçişi olan genetik bir hastalıktır. Gilles de la Tourette ilk kez 1895'de tanımlanmış aile çalışmalarında sıklığın arttığı gösterilmiştir.

Birçok aile ağacının incelenmesi, hastalığa yatkınlığın genetik aktarıcı otozomal dominant olduğunu düşündürmektedir. Genomun 90'dan fazlası araştırılmış ancak TB'den sorumlu olabilecek bir bölge kesin olarak gösterilememiştir (8). Risk açısından TB olan annelerin oğullarının en fazla risk altında olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada olguların %16.7'sinin anneden geçiş, %13.9'unun babadan geçiş şeklinde aktarıldığı ve anneden geçenlerin daha erken yaşlarda başladığı gösterilmiştir (147). İkiz çalışmalarında monozigot ikizlerde eş hastalarının %50-70, dizigotlarda %10 olarak bildirilmiştir. Günümüzde en iyi model tek majör lokusu olan genetik geçiş olduğu bildirilmesine karşın multifaktoriyel poligenik geçiş dışlanamamıştır (143).

TB patofizyolojisinde bazal ganglia, ilgili kortikal ve talamik yapıların önemli yeri vardır. Yapılan çalışmalarda bazal ganglion asimetrisindeki bozulmaya paralel olarak davranıştaki lateralitenin de değişmiş olduğu, korpus kallosum değişikliklerinin ise doğrudan bir etiyolojik etken olmaktan çok kortikal ve subkortikal değişimlerin bir yansıtıcısı olduğunu ortaya koymuştur. Bazal ganglia, yapısal olarak birden çok paralel kortiko-striato-talamo-kortikal mini devrenin yapısını oluşturan sinir lifleri yollarını içermektedir. Leckman ve ark.'nın (8) hipotezine göre TB ve TB ile etiyolojik açıdan bağlantılı OKB (obsesif kompulsif bozukluk) formları kortiko-striato-talamo-kortikal mini devrelerinin alt gruplarının baskılanmamasından kaynaklanmaktadır. Tik bozukluğunda dopamin hiperaktivitesi endojen opiyatlarda ve adrenerjik etkinliklerde artış bildirilmektedir.

Tik Prognozu

Erken dönemde başlayan tiklerin daha olumsuz seyrettiği ileri sürülmüştür. Ancak çoğu hastada TB'nin geç ergenlik ve erken erişkinlikte belirgin olarak iyileştiği, belirtilerin sayısının azaldığı ve olası yeni başa çıkma yollarının keşfedildiği görülmüştür (144). Ailede çatışmaların olmadığı, şakacı ve arkadaş canlısı olan çocuklarda, DEHB belirtileri olmayan özellikle daha az saldırgan olan hastalarda tikler nispeten iyi seyirlidir. Yetişkin dönemde ortaya çıkan tik bozuklukları ele alındığında bu hastaların çoğunun travma, ensefalit gibi ikincil başlangıçlı olduğu görülmekle birlikte, çocukluk döneminde geçici tik bozukluğu hikayesi olan hastalar da bildirilmiştir. Tekrarlayan çocukluk çağı

tikleri olan erişkin hastalarla hastalığı yeni başlayan erişkinler karşılaştırıldığında, tik bozukluğunun görünümünün, gelişim ve prognozunun, aile hikayesinin, obsesif-kompulsif bozukluğunun eşlik etme oranları arasında farklılık görülmediğini bildiren araştırmalar da bulunmaktadır. Sonuç olarak tik bozukluklarının gidişini belirleyen değişkenler kesin olarak ortaya konulmasa da genel olarak erişkinlik dönemine gelindiğinde hastalığın (ve/ya da hastalığın etkilerinin) belirgin olarak azaldığı söylenebilir.

Tik Tedavisi

Tiklerin çoğunlukla psikotik bozuklukların içerisinde yer aldığı veya diğer hareket bozukluklarıyla (myoklonus, kore, epileptik fenomenler, kas spazmları, distoni gibi) karışabildiği unutulmamalıdır. Tikli çocukların büyük bir çoğunluğunda tedavi semptomatiktir. Ancak anne ve babanın aşırı endişeli durumlarında tedavi denenebilir. Burada da aileye tikin ilerleyici nörolojik veya zeka ile ilgili bir hastalığın belirtisi olmadığını belirterek onların kaygıları giderilebilir. Kafein alımı ve stresin tiki artırdığı bilindiğinden mümkün olduğunca bunlardan uzak durmak gerekmektedir. Hastanın başta ailesi ve okulu olmak üzere yakın çevresinin tikler hakkında eğitilmesi tiklerin belirgin bir biçimde azalmasını sağlar. Tiklerin istemsiz davranışlar olduğunu öğrenmek, çocuklarının genetik geçişli bir nöropsikiyatrik hastalığın etkisiyle böyle davrandığını kabul etmek aileleri ve öğretmenleri rahatlatarak, beklentilerini olumlu yöne çeker. Sağıltımda davranışçı ve destekleyici yaklaşımların yanı sıra, hastalık yatışma ve alevlenmelerle seyrettiğinden ilaç tedavisinin etkinliğini de değerlendirmek güçtür.

Nöroleptikler olası en etkin tedavidir. TB'de Genelde kural düşük dozla başlamak ve yavaş yükselterek doz ayarlamaktır. En iyi çalışılmış ilaçlar D2 reseptör antagonistleri olan **haloperidol** ve **pimoziddir**. Haloperidol ve pimozid kullanımı ile belirtilerde %70-80'lere varan oranlarda düzelme görülmektedir. Ancak söz konusu klasik nöroleptikler, özellikle distoni, parkinsonizm, akatizi gibi ekstrapiramidal sistem yan etkileri ve olası tardiv diskinezi riskleri nedeniyle çocuk ve ergen psikiyatristleri tarafından daha az tercih edilmeye başlanmıştır.

Başlıca farmakolojik özellikleri serotonerjik 5HT-2 ve dopaminerjik D2 antagonizması olan atipik antipsikotiklerin kullanımı yaygınlaşmış olup, bu

ilaçların başta ekstrapiramidal sistem yan etkileri olmak üzere yan etki profilleri açısından klasik nöroleptiklere göre avantajlı olduğu bildirilmiştir (143). Bu nedenlerle öncelikle **risperidon** ardından da **olanzapin** tik bozukluklarının tedavisinde araştırılan ve kullanılan diğer ajanlar olmuştur.

Etkinliği kanıtlanmamış olmasına karşın bir α_2 adrenerjik reseptör agonisti olan **klonidin** kısmi iyileşme sağlayabilir. Klonidinin başlıca rahatsız edici etkisi olan sedasyon hastaların yaklaşık %10-20'sinde ortaya çıkabilir. TB'li hastaların yaklaşık %40'ı klonidinden yarar görmektedir. TB'deki basit motor ve vokal belirtilerin azaltmasına ek olarak klonidin, dikkat ile ilgili sorunların, karmaşık motor ve vokal belirtilerin kontrolünde de yararlı görülmektedir. Birkaç gün içinde belirgin düzelmeye neden olan haloperidolden farklı olarak, klonidinin etkisi daha yavaş olarak ortaya çıkar. Terapötik doz düzeyine daha yavaş çıktığı durumlarda yararlı bir etki görülebilmesi, 3 hafta ya da daha uzun bir süreyi alabilir. Klonidine tolerans gelişmediği düşünülmekte; bu nedenle uzun süreli tedavilerde doz artışı gerekli olmamaktadır.

Diğer yandan tik bozuklukları ile sık olarak birlikte görülen DEHB ve OKB tedavi önceliği taşırlar. TB ve DEHB beraber bulunduğu durumlarda klonidin, **desipramin**, **nortriptilin** tedavi seçenekleri arasındadır. Uyarıcı ilaçların TB ile birlikte DEHB varlığında kullanımı oldukça tartışmalı olmasına karşın, uyarıcı ilaçların tikleri arttırmadığına ilişkin yayınların sayısı artmaktadır. TB ve OKB birlikte olduğunda tedavi tartışmalıdır. Seçici serotonin geri alım İnhibitörleri ile birlikte nöroleptiklerin kullanılabilceği bildirilmektedir.

Botulismus toksini enjeksiyonu: Seçilmiş fokal motor ve vokal tiklerde tercih edilebilirler.

Tedavi seçiminde ve sonucunda çocuğun uyum kapasitesi, eş zamanlı hastalıkları, başa çıkma mekanizmaları, kişiler arası ilişkileri, duygulanım durumu ve sosyal desteği belirleyici olacaktır.

IV.G. Myoklonus

Ani, kısa şok benzeri hareketlerle karakterize olan hiperkinetik istemsiz hareketlerdir.

Bu hareketler; kas kontraksiyonu sonucu oluşursa pozitif myoklonus. kas inhibisyonu sonucu oluşursa negatif miyoklonus ismini alırlar (148). En hızlı hareket bozukluğudur. Miyoklonus vücudun bir bölgesini, bir tarafını veya tümünü etkileyebilir. Tek bir atımdan veya tekrarlayan atımlardan oluşabilir. Spontan olarak veya ışık, ses, hareket benzeri bir uyarıyla ortaya çıkabilir (149). Ritmik veya aritmik olabilir, aritmik olduğu durumlarda motor tikler ile karıştırılabilir. Miyoklonus, kontrol edilememesi ile tiklerden, ayırt edilebilir. Bazı kişilerde dinlenme halinde ortaya çıkarken bazılarında da sadece belli bir eylem sırasında görülür.

Myoklonus nedenleri çok geniş bir yelpazededir (107). Uykuya dalarken olan gibi fizyolojik olabilir yada ensefalit veya ensefalopatinin bir bulgusu olarak görülebilir (1, 2, 4).

Myoklonusun yeri ve karakteri etiyojisi hakkında fikir verilebilir, Torasik kasların segmental myoklonusu spinal kord patolojisini, damakta görülen miyoklonus beyin sapı lezyonunu veya Whipple hastalığını, beraberinde opsoklonus ve/veya ataksi varsa paraneoplastik sendromları düşündürür. Ayrıca Wilson hastalığı, lizozomal depo hastalıkları gibi nörodejeneratif hastalıklarda da myoklonus görülebilir (4).

Myoklonus Patofizyolojisi

Çocuklarda ve erişkinde miyoklonus kortikal veya subkortikal gri cevherin zedelenmesi sonucunda ortaya çıkabilir (1). Enflamatuvar hastalıklar (ensefalit), nörodejeneratif hastalıklar (Tay-Sachs hastalığı, nöronal serid lipofuksinozis), mitekondrial ensefalopatiler, subakut sklerozan panensefalit, epilepsi (miyoklonik), ağır hipoksik zedelenme, displaziler, kitle lezyonları ve paraneoplastik sendromlarla birlikte miyoklonus görülebilir (150). Miyoklonusun nöronların uyarılma/baskılanma dengesinde bozulma sonucu ortaya

çıkabileceği düşünülmektedir. Tedavide kullanılan başlıca ilaçların (klonezepam, valproat), GABA üzerinden etki göstermesi (151) baskılamada bir zayıflık olabileceğini düşündürür. Diğer yandan nöronların uyarılabilirlik potansiyelinin artmış olması ve ilaçlarla baskılayıcı etkinin artırılmasıyla dengenin sağlanması da olasıdır (6).

Miyoklonus Sınıflandırılması (1).

A. Klinik olarak ortaya çıkışına göre; Öncesinde hiçbir şey oluşmadan geli-şirse **spontan**, bir hareket sırasında geli-şirse **aksiyon**, özgül bir uyarıya yanıt olarak geli-şirse **refleks** miyoklonus adını alır.

B. Anatomik yayılımına göre; bir vücut parçasını tutarsa **fokal**, birbirine komşu olmayan birden fazla vücut parçasını tutarsa **multifokal**. tüm vücudu tutarsa **generalize**. birbirine komşu birden fazla vücut parçasını tutarsa **segmental** (beyin sapı.spinal) **myoklonus** adını alır.

C. Zamansal özelliklerine göre de ritmik veya düzensiz, tekli veya tekrarlayan.

D. Nörofizyolojik kökenine göre; kortikal, subkortikal, spinal

E. Etyolojiye göre de fizyolojik, esansiyel ve semptomatik olarak sınıflandırılabilir.

Fizyolojik Miyoklonus

Uyku miyoklonusu çocuklarda ve erişkinlerde sık görülen bir durumdur. İki tipi vardır: miyoklonik sıçrama ve düzensiz tip. Miyoklonik sıçramalar genellikle uykunun başlangıcında tek ve şiddetli bir kasılmadan oluşur. Buna aynı zamanda "uyku başlangıcı" veya "hipnagogik jerk" de denmektedir. Düzensiz tip ise asenkronize, asimetrik ve dağınık kontraksiyonlarla karakterizedir. Genellikle REM (Rapid eye Movement) uykusu esnasında yüz ve/ veya el kaslarında görülür .

Kaslar yorgun olduğu zaman veya kasın tonik kontraksiyonda olduğu bazı postürlerde de fizyolojik miyoklonus görülebilir..

Bening Neonatal Uyku Miyoklonusu (BNUM)

Yenidoğanın bening uyku miyoklonusu, term yenidoğanlarda hayatın ilk haftasından itibaren görülebilir. Üçüncü haftaya kadar kasılmaların şiddet ve sıklığı artar. Kasılmalar üst ekstremitelerin distal kısımlarında, genellikle uyku

esnasında, iki taraflı ve tekrarlayıcı şekilde görülür; uykudan uyanınca durur. BNUM, 1-5 saniyede bir tekrarlayan kasılmalar silsilesi halinde 20-30 dakika sürer. Bu nedenle bazen epileptik status ile karıştırılabilir (152). Hastaların nörolojik muayenesinin, gelişiminin ve EEG'lerinin normal olması ayırıcı tanıda önemli ipuçlarıdır. BNUM ikinci aydan sonra yavaş yavaş azalır ve altıncı aydan önce kaybolur. İlginç olarak benzodiazepinlerin BNUM şiddetini arttırdığı saptanmıştır. Etiyolojide genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Ayırıcı tanıda epilepsi, *jitteriness* ve fizyolojik miyoklonus düşünülmelidir (1).

Erken Bebeklik Bening Miyoklonusu

Genellikle 1-12 ay arasında, %90'ında 3-9 ay arasında başlar ve çoğunlukla uyanırken görülür. Miyoklonus baş, omuz ve üst ekstremitelerde belirgindir. Nörolojik muayene ve EEG normaldir. Hayatın ikinci yılında ataklar kaybolur (1).

Esansiyel Miyoklonus

Esansiyel miyoklonus, genellikle gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında görülür ve aritmiktir. Hareketle birlikte artış gösterirken uykuda kaybolur. Kalıtsal olarak görülen vakalar bulunmasına rağmen sporadik görülen vakalar daha sıktır. Genellikle ilerleyici seyir göstermez (1)

Hiperekpleksi

Hiperekpleksi ses, görüntü, dokunma veya diğer ani duyuşsal uyarılara karşı aşırı tepki verilmesi ile karakterizedir. İrkilme (startle) hastalığı olarak da adlandırılır. Çoğunluğu otozomal dominant (153) olmakla birlikte otozomal resesif geçişli veya sporadik olgular da bildirilmiştir. Otozomal dominant olgularda beşinci kromozomun kısa kolunda, glisin reseptöründe mutasyon saptanmıştır. Hiperekpleksi iki şekilde görülebilir: Minör şekilde, ani bir sese karşı başta fleksiyon, üst ekstremiteleri kaldırma, ekstansiyon ve abdüksiyon; majör şekilde ise bu hareketlere ek olarak kaslarda belirgin hipertoni görülür. Burnun ucuna dokunmak dört ekstremitenin simetrik olarak kasılmasına, apneye ve hatta ölüme sebep olabilir. Bu durum kafanın ve bacakların kuvvetli fleksiyonu ile durdurulabilir. Çocuk büyüdüğü zaman bu ataklar düşmelere ve siyanoza neden olabilir. Etkilenen çocuklar 2-3 yaşında yürür ve hafif mental retardasyon görülebilir. Hiperekpleksi tanısı klinik olarak konur. Hastalığın gidişi

değişkendir: bir yaşından sonra iyileşme görülebilir veya erişkin hayatta durağan hale gelip hayat boyu sürebilir.

Tedavide klonazepam ilk seçilecek ilaçtır, atakların sıklığını ve ataklara bağlı düşmeleri azaltır. Valproat ve pirasetamla da iyi sonuçlar alınmıştır (154).

Epileptik Miyoklonus

Miyoklonik kasılmalar birçok epileptik konvülsiyon ile birlikte görülebilir. Bu kasılmalar epilepsinin hakim bulgusu olduğu zaman miyoklonik epilepsi adı verilir (2, 106).

Semptomatik Miyoklonus (155, 156)

Semptomatik myokulus nedenleri aşağıda listelenmiştir.

Genetik: La Fora hastalığı	Viral : SSPE
Lipidozlar	Herpes enfeksiyonu
Sialidoz tip 1	postenfeksiyöz ensefalit
Seroid lipofüksinozis	Toksin: Bizmut, ağır metal, ilaç
Friedrich ataksi	Diğer: Tümörler
Unvericht-Lundborg Hastalığı	Opsoklonus-miyoklonus.
Gaucher hastalığı	Karaciğer yetmezliği
Wilson hastalığı	Böbrek yetmezliği
Hereditör miyoklonik distoni	Dializ sendromu
Haloverden Spatz	Hiponatremi, hipoglisemi
Huntington hastalığı	Nonketotik hiperglisinemi
Multipl karboksilaz eksikliği	Posthipoksik
Biotin eksikliği	Travma

• Opsoklonus-miyoklonus sendromu (OMS) (157)

Başlama yaşı 4 ay ile 6 yaş arasında değişmekle beraber, ortalama 17-19. aylar arasındadır. Bu sendromda görülen dört ana semptom, huzursuzluk, tremor, oküler diskinezi ve kordinasyon bozukluğudur. Semptomlar genellikle bir viral enfeksiyon veya immünizasyonu izleyen 1-2 hafta içerisinde başlar. Çocuklar huzursuzluk ve sinirliliğin ardından yardımsız ayakta duramamaya ve oturamamaya başlarlar. Bunun ardından daha çok yatay planda olmak üzere her yönde hızlı ve düzensiz göz hareketleri görülür. Opsoklonus adı verilen bu hareketlere tremor ile yüz, gövde ve ekstremitelerde kanat çırpma şeklinde olan miyoklonik jerkler eklenir. Opsoklonus, ritmik olmaması ve her yönde olabilmesi ile nistagmustan ayrılır .

Opsoklonus-miyoklonus sendromu aşıya, viral enfeksiyonlara (Koksaki B3, kabakulak, Epstein-Barr, polio) bağılı olarak görülebilir veya paraneoplastik sendrom olabilir. Ayrıca toksik madde alımı, posterior fossa tümörleri, serebellum ve beyin sapının paraenfeksiyöz ensefaliti de ayırıcı tanıda düşünölmelidir.

Bildirilen OMS'li olguların yaklaşık %50'sinin sempatik tümörler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. OMS ile birlikte görölen sempatik tümörlerin %72'sinin nöroblastom, %27'sinin ise ganglionöroblastom olduğu bildirilmiştir. OMS bulunan nöroblastom hastalarının yaşama oranının, diğer nöroblastom hastalarına göre 4 kat yüksek olduğu dikkate alınarak OMS olan her hastanın nöroblastom yönünden araştırılması gerekir. Nöroblastom olan olguların %40'ında katekolaminler normal bulunmasına karşın, bilgisayarlı tomografi (BT) veya MRG yöntemi ile %90'ında tanı konulabilmektedir .

Metaiyodobenzilguanidin (MIBG) ile yapılan sintigrafik görüntöleme de tanıda çok yardımcıdır.

Adrenokortikotropik hormon (ACTH) (10-40 UI/d) ile semptomlarda hızlı bir düzelme sağlanır. Prednizon da tedavide kullanılmaktadır fakat etkisi ACTH'dan daha azdır. Bazı olgularda tedavinin aylar, yıllar boyunca devam etmesi gerekebilir. Aksi taktirde hastalığın tekrar etme ihtimali yüksektir. Diazepam, propranolol, azotioprin ve İVİG kullanımı ile yarar bildirilen olgular bulunmaktadır. Nöroblastom ile birlikte görölen olgularda tümörün rezeksiyonu ile semptomlar düzelebilir. Düzelmeyen veya tekrar görölen olgularda ACTH/steroid tedavisi uygulanır .

Bazı olgularda mental retardasyon, öğrenme güçlükleri, konuşmada güçlük ve ataksi sekel olarak kalabilir.

Miyoklonusta tedavi (107, 148, 149)

Miyoklonusun tedavisinde etiyoloji aydınlatılmadan tedaviye başlanmamalı ve mutlaka etiyolojiye yönelik tedavi verilmelidir. Etiyolojide tedavi gerektirmeyen benign neonatal uyku miyoklonisi ekarte edilmelidir.. Miyoklonusun tipine göre çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır .

A.Epileptik miyoklonusda; ACTH, antiepileptikler ve benzodiazepinler etkili bulunmaktadır.

B.Esansiyel miyoklonusta;

a. Primidon; 10-25mg/kg/gün 2-3 dozda,

b. Valproat; 5-10 mg/kg/gün başlangıç, 15-60mg/kg/gün idame dozunda

iki-dort eşit dozda verilir.

e. Propranolol; 0.5-1 mg/kg/gün dozunda başlanarak gerektiğinde her 5 günde bir arttırılarak idame dozu 2-6 mg/kg/güne kadar çıkılır.

d. Pirasetam; 4.8-24gr/gün 3 dozda uygulanabilir.Kortikal miyoklonusda daha etkili olmasına rağmen subkortikal miyoklonusda da etkilidir.

e. Levetirasetam; 10-30mg/kg/gün dozunda posthipoksik ve ensefalit sonrası oluşan miyoklonusda kullanılabilir.

f. Klonozepam beyin sapı miyoklonusu ve spinal miyoklonusta etkilidir.

IV.H. Ritmik Alışkanlık Modelleri (Stereotipik Hareketler)

Amaçsızca yapılan tekrarlayıcı hareket modelleri (bacak sallamak, ayakları yere vurmak, parmakları ritmik bir şekilde sert bir yüzeye vurmak..vb.) çocukların ve erişkinlerin normal hareketleri arasında bulunur. Bu davranışlar için farklı adlandırmalar kullanılmaktadır, en sık kullanılanı 'stereotipi'dir. Davranış bozukluğu olan çocuklarda daha sık olmak üzere normal çocuklarda da görülebilir. Stereotipiler tekrarlayıcı, ritmik ve istemli hareketlerdir. Geçici veya kronik olabilirler (4). Bebeklerde, özellikle erkeklerde sıktır. 6 aylık oluncaya kadar artış gösterir sonra azalır (100). Kafa sallamak, genellikle uykudan önce görülür; 9 ay civarında başlayıp, 3-4 yaşında sona erer. Benzer şekilde vücudu sallamak veya başı çevirmek gibi hareketler de görülebilir. Kör olanlarda, otistik çocuklarda veya duygusal bozukluğu olan çocuklarda kalıcı stereotipiler sık görülür. Zeka geriliği olan çocuklarda ellerini ısırma veya benzeri tarzda kendine zarar verici davranışlara rastlanır (4). Bu tip davranışlar Lesch-Nyhan hastalığı için tipiktir. Sallanma tarzında stereotipiler otizmde sıklıkla görülür. Rett sendromunda zeka geriliği, otizm, ataksi, epilepsi ve bunlara ek olarak tipik el hareketleri vardır (100): her iki eli orta hatta birleştirerek el yıkama, örgü örme veya hamur yoğurma benzeri hareketler. Zeka geriliği veya otizm olmadan da sallanma tarzı stereotipiler bulunabilir ve

DEHB ile sıklıkla ilişkilidir. Stereotipiler genellikle çocuk heyecanlandığı, huzursuz olduğu, sıkıldığı veya bir şeye aşırı konsantre olduğu zaman ortaya çıkar (101).

IV.I. Sinkineziler ve Ayna Hareketleri

Sinkinezi, vücudun başka bir kısmındaki amaçlı ve istemli hareketle birlikte görülen gereksiz ve amaçsız harekettir. Örgü örerken ayak başparmağıyla ilmek atmak, makasla bir şey keserken ağızda da hareket olması gibi. Bu hareketlerin birçoğu normal gelişimde görülen hareketlerdir ve olgunlaşma ile kaybolur. Kontralateral imitasyon sinkinezisi, vücudun bir tarafında yapılan hareketin aynı zamanda karşı tarafta da taklit edilmesidir. Bu durum 12 yaşına kadar normal kabul edilebilir (1). Bu yaşın üzerinde halen devam ediyorsa, aşırı boyutlarda ise veya belirgin bir asimetri gösteriyorsa anormaldir.

Ayna hayali hareketler bir ekstremitede ki istemli hareketin benzer veya aynısının, eş zamanlı olarak karşıda da gözlemlendiği istem dışı hareketlerdir. Genellikle üst ekstremitelerde ,özellikle el ve parmaklarda görülür. Seyrek olarak rapor edildiği ama gerçekte oldukça sık olabileceği düşünülmektedir. Bebek ve çocuklarda normaldir ve çocuk büyüdükçe azalarak on yaşından sonra kaybolur. Elektrofizyolojik olarak da çocuk ve erişkinlerde devam ettiği gösterilmiştir. Fizyolojik, herediter ve patolojik olmak üzere üç tipte olabilir. Otozomal dominant ve otozomal resessif kalıtılan ve belirli bir neden gösterilemeyenlerin yanında pek çok gelişimsel kusur veya hastalıkla birlikteliği bildirilmiştir. Angelman Sendromu, Klippel-Feil Deformitesi, servikal meningosel, gergin spinal kord, tip I ve III, korpus kallozum agenezisi, baziler invaginasyon, kondrodistrofi, Usher sendromu, epilepsi, distoni, inme, Friedreich Ataksisi, diyabet insipidus, fenilketonüri ve intrakraniyal tümör bunlar arasındadır (158).

Bir yanda istemli amaçlı bir hareket yapılırken karşı yanda da aynı hareketler görülür. Ayna hayali hareketlerin amplitudu daha düşüktür ve genellikle tekrarlayıcı hareketlerde ortaya çıkar. Saç tarama, parmakla sayı sayma, el sallama ve makas kullanma örnek olarak verilebilir. Alt ekstremitelerde de görülebilir. Uykuda nadiren gözlenebilir ve pasif hareketlerle ortaya çıkarılamazlar. Günlük işlevleri etkilemeyen hareketler olmakla birlikte

yazı yazma, çizim yapma, giyinme-soyunma, düğme ilikleme-açma, ayakkabı bağlama, yürüme ve yüzme gibi işlevlerde güçlük yaratabilirler. Seyrek olarak bu hareketleri engelleyebilecek ölçüde olabilirler.

Kesin nedeni bilinmemekle birlikte bazı varsayımlar ileri sürülmüştür. Bunlardan biri, bir hareket amaçlandığında korpus kallosum yolu ile karşı hemisfere giden inhibisyonda yetersizlik olduğu görüşüdür. Diğer medullada kortikospinal traktların çaprazlaşmasında yetersizlik olabileceği bazı liflerin çaprazlaşmayarak ipsilateral yol alacağı düşüncesidir. Kallman Sendromu ve Klippel-Feil Deformitesi'nde ayna hayali hareketlerin görülmesi bu düşüncüyü desteklemektedir. Ayrıca elektromiyografik, elektromanyetik ve fonksiyonel MR incelemeleri de aynı yönde sonuçlar vermiştir. Ayrıca spinal kordda çaprazlaşmayı önlemede önemli bir protein olan ephrin B3' ü kodlayan geni "knock out" edilmiş farelerin yüzme ve yürümede kangru gibi hareket ettiğinin gösterilmesi de bu görüşü güçlendirmektedir. Epilepsi ile birlikteliğine geçerli bir açıklama getirilememektedir. Öykü ve fizik muayene bulguları ile tanıya ulaşmak kolaydır. Birliktelikleri dikkate alarak çeşitli hastalık ve sendromların diğer öğeleri dikkatle aranmalıdır. Tedavi gerekli değildir.

IV.J. Paroksizmal Tonik Yukarı Bakış Paralizi

Dakika-saatler, nadiren günler süren yukarı bakış periyodlarıdır (1). Boyunda fleksiyon, aşağı bakarken aşağı vuran nistagmus, horizontal göz hareketleri olur. Uykuda kaybolur, yorgunlukta kötüleşir. Ateşli hastalıklarda alevlenebilir. Genelde 6-12ayda başlar, 3-4 yaşta kaybolur (78). Ataksi eşlik edebilir, nörolojik gelişim normal (77). Epilepsi, 3.ventrikül kistik gliomu, destrüktif beyin lezyonları, retinal hastalıklarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır (79). Antikonvülsanlar, asetazolamid ve ACTH tedavileri denenmiş, ancak faydalı bulunmamıştır.

V.K. Psikojen Hareket Bozuklukları

Hareket bozukluklarının %3-5 psikojeniktir. Başlangıç yaşı 9-15 olup kızlarda daha belirgindir. Sıkça görülen tremor ve distonidir (159, 160). Ani başlangıçlıdır, emosyonel stres hareket öncesi vardır, semptomlar paradoksaldir, maksimum semptomlara çok hızlı ilerler, kendiliğinden düzelir. Hareketin gözlendiği bölgeye dikkat çekince hareket bozukluğu artarken, dikkat dağıtılınca ve uykuda semptomlar azalır. Plaseboya yanıt vardır. Psikoterapiyle remüsyona girer. Bazende çocuklar evde olan bir ebeveynin hareket bozukluğunu taklit edebilir. Tanı kriterleri; ani başlangıç ve ilerleme, hareketlerde tutarsızlık, gerçek olmayan güçsüzlük ve duyu kusuru, dikkati çekince artması ancak dikkati dağıtınca da azalıp kaybolması, psikiatrik bir tanının olması, uygun tedaviye rağmen yanıtızsızlıktır. (161) Psikojen distonilerde sekonder kontraktür bile gelişebilir. Altta organik yada psikojenik bozukluk yoksa, ani başlayıp kısa sürerse prognoz daha iyidir (162).

IV.L. Diskineziler

Diskinezi, yüz, dil, dudak, çene boyun, ekstremitelerde tekrarlayıcı, istemsiz hareketlerdir. Bunlar, yüzde, dilde solucanvari hareketler, tremor, ağız dışına çıkarma, dili emme, çiğneme, çenede yana kayma öne uzatma, geniş getirme, dudaklarda buruşturma, emme, yüz buruşturma, yüzde tikler , baş boyunda, ekstremitelerde değişik şekilde izlenen hareketlerdir (1). Dopamin reseptör hipersensitivitesi, GABA yetersizliği, hücrel nörotoksitesitesi ve dejenerasyonu patopenezde sorumlu tutulmaktadır (164,165). Kendiliğinden (spontan diskinezi) yada ilaca bağlı (tardif diskinezi, TD) gelişir. Risk faktörleri olarak, yüksek doz ilaç kullanımı, diabetes mellitus, genetik, beyin hasarı, mental gerilik olarak bildirilmiştir (104). Ancak çocuklarda ek olarak Rett sendromu, otizmin önemli bulgularındandır.

SP bulguları gösteren çocuklarda da 6-14 yaşta yeni bir bulgu olarak distoni geliştiğini bildirdiler. Bu durum "geç **başlayan diskinezi**" olarak adlandırılmaktadır (102). Daha sonraki yıllarda yeni olgular bildirilmiştir (163). Bazı olgularda belirtiler idiopatik torsiyon distonisine benzer. Bazı hastalarda sürekli orolingual distoni, ışıkla ortaya çıkan kasılmalar, tavşandaki ağız hareketlerine benzeyen anormal hareketler görülebilir. Distonik ses ve sıklıkla ellerde atetoid

tipte hareketler gözlenir. Ayırıcı tanısında tardiv diskinezi (uzun süre nöroleptik ilaç kullananlarda), idiyopatik torsiyon distonisi (doğum öncesi, doğumda risk faktörü, piramidal bulgu ve mental retardasyon olmayan ve görüntüleme normal olan hastalar), Hallervorden-Spatz ve metabolik hastalıklar (Hekzosaminidaz A eksikliği) dışlanmalıdır.

Geç başlayan diskinezide tedavi semptomatiktir.

IV.M. Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları

Uyku, fizyolojik ve geçici bir bilinçsizlik durumudur. Uyku esnasında gözlerin hareketli olduğu ve EEG'de uyanıklık durumundaki bulgulara benzer görünüm bulunduğu evreye REM uykusu, EEG deşarjlarının yavaşladığı, göz hareketlerinin kaybolduğu evreye ise non-REM uykusu denir. Uyku, non-REM evresi ile başlar ve 60-90 dk sonra REM evresine girilir. REM evresi yaklaşık 10-20 dk sürer. Normal bir gece uykusu boyunca bu iki evre periyodik olarak birbirini izler. Dinlendirici uyku, derin uyku veya yavaş dalga uykusu da denilen non-REM uykusudur. Yaşla birlikte non-REM süresi de kısalır. Hareket bozukluklarının büyük çoğunluğu uykuda kaybolurken bazı hareket bozuklukları sadece uyku esnasında ortaya çıkarlar.

- **Paroksizmal Nokturnal Distoni**

Non-REM uykusunda ortaya çıkan ve genellikle alt ekstremitelerde görülen distonik, bazen koreoatetoid nitelikte istemsiz hareketlerdir. Herhangi bir yaşta başlayabilir. Kasılmalar 2-60 dk sürer ve bir gecede 3-4 kez tekrarlayabilirler. Atak sırasında hasta uyanabilir, atak sonrasında tekrar uykuya dalar. Distonik kasılmalar esnasında hasta bazen garip sesler de çıkarabilir. Rutin EEG'de epileptik deşarjlar görülmemekle birlikte bu sendromun epilepsi ile sık karıştığı düşüncesi de vardır. Tedavide karbamazepin veya benzodiazepinler kullanılabilir.

- **Huzursuz Bacaklar Sendromu (Restless Legs Syndrome)**

(166, 167)

Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS) yattıktan kısa bir süre sonra alt ekstremitelerde ortaya çıkan ve genellikle gerginlik, uyuşma, batma, yanma, iğnelenme veya tam tarif edilemeyen garip bir rahatsızlık hissi biçiminde ifade edilen bir yakınmadır. Hasta bu yakınmalarını gidermek için bacaklarını hareket

ettirir veya kalkıp yürür, ancak bu kez bacakların hareket ettirilmesi uykuya dalmayı geciktirir. Çoğunlukla ileri yaşlarda görülür ve %50 oranında otozomal dominant kalıtmalıdır. Hastalığın penetransı değişkendir. Esansiyel HBS'da nörolojik muayenede patolojik bulgu saptanmaz. Gebelik, diabet, koksartroz, malabsorbsiyon sendromu, demir eksikliği anemisi, karsinoma ve periferik nöropati seyrinde görülen ve semptomatik HBS olarak adlandırılan tipinde ise belirtilen durumlara özgü bulgular saptanır. Tedavi, semptomatik olanda nedene yöneliktir. Esansiyel HBS'nun santral-spinal dopaminerjik geçişte meydana gelen bir yetersizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu görüşe uygun olarak tedavide en etkili ilaçlar yatmadan önce verilen L-dopa preparatları ve dopamin agonistleridir. Ancak L-dopa preparatlarına zamanla direnç gelişmesi ve bulguların artarak gündüz saatlerine de kayabilmesi nedeniyle günümüzde ilk seçenek dopamin agonistleridir. Yeterli cevap vermeyen hastalarda klonazepam gibi benzodiazepinler, karbamazepin veya gabapentin gibi antiepileptikler ve kodein gibi opiat türevleri kullanılabilir.

- **Uykunun Periyodik Ekstremitte Hareketleri (Periodic Limb Movements of Sleep) (167)**

Non-REM uykusu sırasında özellikle diz, kalça ve ayak bileğinde ortaya çıkan, periyodik, istemsiz fleksiyon hareketleridir. Bu hareketler her iki bacakta, bazen de kollarda görülebilirler. Miyoklonik atmalara oranla daha uzun süreli ve amplitüdü daha düşük olan hareketler birkaç dakikada birden, saatte bire kadar değişen aralıklarla tekrarlarlar ve sıklıkla uyku kalitesini bozarlar. Yaşlılarda daha sık rastlanan bu sendrom kalıtmalsal olabilir. Huzursuz Bacaklar Sendromu olan hastaların %50'sinde uykunun periyodik ekstremitte hareketleri de vardır. Yalnızca bacaklarda ağrı ve ayak parmaklarında istemsiz hareketler ile giden sınırlı bir formu da görülebilir. Bu hastalarda nörolojik muayene normaldir. Semptomatik olduğunda, etyolojik faktörler HBS'dakilerle aynıdır. Bu sendromun da santral dopaminergic geçişteki bir yetersizlik sonucu olduğu düşünülmektedir ve tedavi yaklaşımı da HBS'nda olduğu gibidir.

IV.N. İlaç Kullanımına Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Hareket Bozuklukları (168, 169)

Başta nöroleptikler olmak üzere, çeşitli ilaçların kullanımı hipokinetik veya hiperkinetik hareket bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olabilir. Farklı mekanizmalar söz konusu olmakla birlikte bu tip hareket bozukluklarından genelde dopamin reseptörlerinin aşırı derecede blokajı ya da stimülasyonunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu bozukluklar ortaya çıktıkları zamansal süreç açısından üç ayrı grupta incelenebilirler.

Akut Distonik Reaksiyonlar

Daha çok genç ve duyarlı kişilerde, ilaç alımını izleyen saatler içinde ortaya çıkar. Hasta ve çevresini korkutucu bir biçimde gelişir. Özellikle baş, boyun, yüz, dil, ağız çevresinde distonik ve diskinetik nitelikte istemsiz hareketler oluşur. Bunlara sıklıkla okülojirik krizler eşlik edebilir. Panik içinde hastayı acil polikliniğe getiren bu klinik tabloda yapılacak ilk şey sebep olan ilacı kesmek ve hastaya bu tablonun herhangi bir şey yapılmasa da kendiliğinden geçeceğini anlatmaktır. Parenteral antikolinergik ilaç (örneğin biperiden) uygulanması düzelmeyi hızlandırır. Nöroleptikler, nöroleptik özelliği taşıyan antiemetikler ve kalsiyum kanal blokerleri bu tip tablolara yol açabilirler. Fizyopatolojik mekanizması tam açıklanmamış olmakla birlikte bu tablodan ani ve aşırı dopamin reseptörü blokajı sonucu striatal dopaminerjik ve kolinerjik sistem arasında oluşan dengesizlik sorumlu tutulmaktadır.

Subakut Gelişen Parkinsonizm veya Akatizi

Bu tablolar çoğunlukla nöroleptik kullanımından sonraki birinci ile üçüncü ay içinde gelişir. İatrojenik Parkinsonizm adı da verilen tabloda nöroleptik kullanımını izleyen haftalar içinde, maske yüz, bradikinezi, küçük adımlarla yürüme gibi parkinsonizmin daha çok akinetik-rijid belirtileri görülür, nadiren buna tremor da eklenebilir. Mekanizma dopamin reseptörlerinin blokajı sonucu dopaminerjik geçişin azalmasıdır. Sorumlu ilacın kesilmesi ve antikolinergik ilaçların uygulanmasıyla bulgular yavaş yavaş geriler. Nöroleptik kullanımı sonucu, erken dönemde ve dozla ilgili olarak ortaya çıkabilen bir diğer tablo akatizidir. Klinik olarak subjektif huzursuzlukla birlikte, sürekli hareket etme isteği, yerinde duramama vardır. Bunlara sıklıkla stereotipik hareketler eşlik eder. Fizyopatolojisi bilinmemektedir. Tedavide sorumlu ilacın kesilmesi gerekir, ilaveten antikolinergikler veya benzodiazepinler de uygulanabilir.

Tardiv Sendromlar

Uzun süreli nöroleptik kullanımı sonucu ortaya çıkan, bazen geri dönüşümsüz olan istemsiz hareketlerdir. Kronik ilaç kullanımını gerektiren psikoza, tedavi başlangıcından aylar, yıllar sonra ortaya çıkarlar. Genellikle yüz, ağız çevresi, ekstremiteler ve gövdede, sıklıkla stereotipik nitelikte istemsiz hareketler vardır. Mekanizmadan dopamin reseptörlerinde kronik blokaj sonucu gelişen aşırı duyarlılık sorumlu tutulmaktadır. Tardiv diskinezi çiğneme, yutma gibi çeşitli orofasyal koreik, stereotipik hareketlerin ön planda bulunduğu tablolardır. İstemsiz hareketlerin niteliği başlıca distonik olduğunda tabloya tardiv distoni adı verilir. İdyopatik olanlara kıyasla retrokollis ve geriye doğru olan gövde distonisi daha sık görülür. Benzer şekilde tardiv akatizi, tardiv tremor, tardiv miyoklonus tabloları tanımlanmıştır. Tedavide sorumlu ilacın kesilmesi dışında tetrabenazin gibi dopamin depolarını boşaltıcı ilaçlar, selektif dopamin reseptör blokerleri ve klozapin gibi atipik nöroleptikler kullanılmaktadır

Serebral Palside Görülen Hareket Bozuklukları

SP gelişmekte olan beyinde doğum öncesi, doğum ve sonrasında zedelenme sonucu gelişen ilerleyici olmayan ancak yaşla birlikte değişebilen, hareketi kısıtlayıcı kalıcı motor fonksiyon kaybı, postur ve hareket bozukluğudur. Motor geriliğe sıklıkla duyuşsal (görme ve işitme azlığı) bilişsel, iletişim (dil gelişimindeki gerilik), algılama, davranış bozuklukları (dikkat azlığı-hiperaktivite) ve konvülsiyon eşlik edebilir.

Bu tanıma göre SP'deki temel bulgu serebrum, serebellum ve beyin sapını içine alan kalıcı anormal motor ve hareket bozukluğudur.

SP'nin dünyadaki sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Gelişmiş ülkelerde sıklığı 1000 canlı doğumda 1.2-2.5 iken prematüre doğum öyküsü olanlarda bu oran 25-30 kat artmaktadır (170).

SP'li çocukların 80%'ninde spastisite, distoni, köre, atetoz, ataksi ve tremoru içeren hareket bozuklukları görülmektedir . SP'nin en sık rastlanan şekli spastik formudur, ikinci sırada da diskinetik tip gelir. Diskinetik tip tüm SP'lerin %8-15'ini oluşturur ve insidansı yenidoğan bebeklerde 0.21/1000'dir. Diskinetik

SP koreatetoik ve distonik olarak 2 alt gruba ayrılabilir. Koreatetoik tipte proksimalde koreik, distal kısımlarda ise atetoik hareketler görülür. Distonik grupta istemsiz kasılmalar anormal distonik postürlere neden olur (170).

En önemli risk faktörleri prematürelilik ve düşük doğum ağırlığıdır. Gelişmiş ülkelerde risk faktörü olarak prematürelilik ilk sırayı alırken, gelişmekte olan ülkelerde SP'li çocukların yarısını miadında doğan bebekler oluşturmaktadır (171).

Bir diğer önemli risk faktörü hipoksidir. Hipoksi %70-80 doğum öncesinde gelişmektedir. Çoğul gebelikler, kernikterus. anne ve plasentaya ait trombotik olaylar da SP gelişmesinde rol oynayan risk faktörleridir.

Tablo-10: Serebral Palsi'de doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası risk faktörleri.

Doğum Öncesi (% 80)	Konjenital malformasyonlar İntrauterin enfeksiyonlar Kanama Servikal yetmezlik Çoğul gebelikler (ikiz eşi ölen kardeşte risk yüksek) Serebral disgenesis Plasenta anomalileri Damar içi pıhtılaşma yatkınlığı (Prot.s, Prot s, F V Leiden vb) Gebelik toksemisi Annedeki hastalıklar (hipertiroidi, mental retardasyon epilepsi) ilaç kullanımı
Doğum (% 10)	Prematürelilik Düşük doğum ağırlığı Vajinal kanama Plasenta previa Ablasyo plasenta Anormal prezantasyon (makat, yüz) Kordon dolanması Plasenta infarktı Korionit Erken membran yırtılması Düşük APGAR skoru
Doğum Sonrası (% 10)	Hipoksik iskemik ensefalopati İntrakranial kanama Polisitemi SSS enfeksiyonu Hipoglisemi Koagülopati Hiperbilirubinemi Tekrarlayan konvülsiyonlar

SP'de en fazla hareket bozukluğu görülen tip diskinetik SP dir. Ancak diğer SP tiplerinde de erken aylarda ya da sinir sistemi gelişmesi ve beyindeki lezyonun özelliğine göre değişen değişik derecelerde hareket bozuklukları görülebilir.

Serebral Palsi'nin Sınıflaması

1-Spastik Tip (En sık %75)

Kuadriparezi

Hemiparezi

Dipleji

Monoparezi

Tripleji

2-DiskinetikTip (%10-15)

Atetoik

Koreik

Distonik

3-Ataksik/Atonik Tip (Çok nadir)

4-MikstTip(%10-15)

Spastik tip SP: En sık görülen ve en fazla nörolojik bulgu saptanan tiptir. Spastisite, DTR artması, patolojik refleks (+)liği, gibi üst motor nöron bulguları vardır. Spastisite uykuda bile devam eder. Spastik tip SP kuadriparezi, hemiparezi, dipleji, tripleji gibi alt gruplara ayrılır.

Kuadriparezik SP: Spastik SP nin en ağır tipidir. Dört ekstremitede de spastiktir ve DTR artmıştır. Miadındaki bebeklerde doğum öncesi zedelenme ya da doğum sırasındaki perinatal asfiksi sonucu gelişebilir. Hastaların çoğunluğunda mental retardasyon, epilepsi, mikrosefali, konuşma bozukluğu ve strabismus vardır. Oral motor becerilerin yetersizliği ve pödobulber palsi sonucu beslenme bozukluğu sıktır. Sıklıkla ortopedik sorunlar gelişir.

Hemiparezik SP: Spastik SP'nin en sık görülen tipidir. Vücudun bir tarafındaki kol ve bacak tutulur. O tarafta spastisite, DTR artması, Babinski ve klonus pozitifliği saptanır. Genellikle miadında doğan bebeklerde doğum öncesi beyin kan dolaşımındaki bozukluklar ya da serebral disgenesise bağlı gelişir. Beyinde en çok saptanan bulgu orta serebral arter dağılımında infarkta ikincil gelişen porenselalik kistlerdir. Hemiparezi çoğu kez 3-5 aydan önce fark edilmez. Erken el tercihi (1 yaştan önce) olması ve yakalama refleksinin tek taraflı devam etmesi ile tanıdan kuşkulunılır. Elde objeleri kavrama sırasında parmaklarda istemsiz hiperckstansiyon (spastik yaklaşım) görülür. İnce motor becerilerde gerilik vardır. Tutulan ekstremitede. özellikle elde zamanla köre, atctoz ya da tremor şeklinde istemsiz hareketler gelişebilir. O tarafta stereognozi, iki nokta ayırımı ve pozisyon duygusu bozulabilir. Hastaların 1/4'ünde o tarafta hemianopsi görülebilir. Konjenital hemiparezide %70 epilepsi görülür.

Diplejik SP: Alt ekstremitelerde üstten daha fazla spastisite vardır. Alt

ekstremitelerde DTR artar, Babinski ve klonus vardır. Erken aylarda bu çocuklar tutulup kaldırıldığında bacaklarda çaprazlama görülür. Yürüyebilenler parmak ucuna basarak yürür. Tipik olarak prematürlerde görülür. Beyinde en sık saptanan patoloji periventriküler lökomalazidir. Strabismus sıktır.

Triplejik SP: Üç ekstremitenin tutulduğu tiptir. Alt ekstremitelerde spastisite daha fazladır.

Diskinetik SP (173): Spastik tipten sonra ikinci sıklıkta görülen, ekstrapiramidal bulguların belirgin olduğu SP tipidir. Tüm SP'lilerin %10-15'ini oluşturur. Diskinetik SP insidansı 1000 canlı doğumda 0.21 olarak bildirilmektedir.

Tipik olarak kas tonusu ve düzenlenmesindeki bozukluk sonucu ortaya çıkan anormal motor davranış ve postur olarak tanımlanabilir. Sıklıkla köre, atetoz, koreoatetoz ve distoni şeklinde istemsiz hareketler görülür. İkel refleks anormallikleri sıktır. Kas tonusu hafif artmıştır. DTR normal ya da artmış olabilir. İstemsiz hareketler tipik olarak heyecan, yorgunluk, stres ya da istemli hareket sırasında artar, uykuda düzelir.

Diskinetik SP ekstrapiramidal sistemdeki zedelenmeye ikincil olarak gelişir. Etiolojide bir yada birden fazla risk faktörü bulunabilir. Genel olarak etiolojide perinatal asfiksi (%58) sorumludur. Hipoksik zedelenme sonucunda miadında doğan bebeklerde bazal ganglionlar, talamus ve beyin sapı nukleusları etkilenebilir. Distonik SP ise daha çok perinatal asfiksi olan düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülür. Nadiren doğum öncesi risk faktörleri, düşük doğum ağırlığı, plasenta infarktı, toksemi, kernikterus, metabolik ve enfeksiyöz nedenler de görülebilir. Kernikterus SP'nin eskiden beri en bilinen nedeni olmasına karşın günümüzde gelişmiş ülkelerde nadir görülmektedir. Hiperbilirubinemi hipoksi ile birlikte olduğunda risk artar.

Diskinetik SP'de beyinde değişik tipte patolojik lezyonlar görülür. Beynin makroskopik incelemesinde kaudat nukleusda kistik değişiklikler, putamende hemorajik alanlar venöz konjesyon ve obstrüksiyon görülür. Bazal ganglionlar, kaudat nukleus ve putamendeki glial skar ile birlikte nöron kaybı ve hipermyelinizasyon status marmoratus (mermer) görünümüne yol açar. Sıklıkla miadındaki bebeklerde hipoksik iskemik ensefalopatiji takiben ortaya çıkabilir.

Status dismyelinatus ise status marmoratusun farklı bir biçimi olup globus pallidusda nöron kaybı ve myelinli liflerde azalma görülür.

Diskinetik SP'de kortikal lezyonlar da görülebilir. Ulegyria santral kortikal bölgelerde bilateral olarak dar ve atrofik bir tabanın üstünde şapka görünümündeki (mantar görünümü) lezyondur. Bazal ganglia lezyonlarındaki gibi astrositlerde anormal myelin depolanması görülür. Distonik SP'de nadiren kortikal displazi de görülebilir.

Diskinetik SP'de klinik bulgularla lezyon lokalizasyonu arasındaki bağlantı çok iyi bilinmemektedir. En sık görülen bulgu globus pallidus sklerozudur.

Yaşamın ilk aylarında klinik bulguları atipik ve tonus değişken olduğu için diskinetik SP tanısı güçtür. Süt çocukluğu döneminde, aşırı uyarılma (startle) yanıtı alınması ve herhangi bir uyarı ile kafa ve gövdenin geri atılması erken ipuçları olabilir. Aşırı şekilde ağzın açılması ve dilin dışarı itilmesi de diskinetik SP nin erken belirtileri olabilir. Erken aylarda uzun süre devam eden generalize hipotoni (DTR canlı alınır) daha sonra distoniye dönebilir. Ardından 1-3 yaşta tipik koreoatetoid istemsiz hareketler görülebilir).

Diskinetik SP koreoatetoid ve distonik olarak 2 alt gruba ayrılır.

Koreoatetoid SP (Hiperkinetik): Kore ya da atetoz şeklinde istemsiz hareketler vardır. Genellikle, asfittik ve bilirubin ensefalopatisi olan prematürelere görülür. En önemli risk faktörlerinden birisi kernikterustur. Bazal ganglionlar ve işitme ile ilgili beyin çekirdekleri bilirubin toksik etkisine duyarlıdır. Bu bebeklerde akut dönemde hipotoni, zayıf emme, beslenme güçlüğü, dilini ılışan itme, salya akması gibi bulgular görülür. Birkaç ay içinde hipertoni ve opustotonus ve daha sonra da tipik koreoatetoz gelişir. Atetoid hareketler 1 yaştan sonra belirginleşir ve elde objeye uzanmak istediğinde parmakların istemsiz açılması şeklinde hareketler görülür

Daha büyük çocuklarda koreoatetoid istemsiz hareketler ve yüz kaslarındaki koordinasyon bozukluğu nedeniyle anormal mimikler gözlenir. Yürürken, başını bir tarafa çevirdiğinde, gözlerin açılıp kapanması sırasında istem dışı korçik ve atetoid hareketler, yüzde atipik mimikler görülür. Koreoatetoid SP bazen spastik tip SP ile karıştırılabilir. Örneğin ayaktaki koreoatetoid postür

spontan Babinski yanıtı ile karışabilir.

Serebral Palside Erken Aylardaki Anormal Tonusun Yaşla Değişmesi

Spastik Dipleji	Diskinetik SP
Oturma ve yürümede gecikleme	Hipertoni-Opustotonus-İlkel reflekslerin kaybolması
Erken aylarda bacaklarda çaprazlama	Erken aylarda objeye uzanınca parmaklarda açılma
Geç yaşta dizler bükük eğilerek yürüme	18 aydan sonra tipik Distoni-Kore-Atetoz

Dudaklar, dil, damak ve solunum kaslarındaki inkoordinasyon nedeniyle dil ve konuşma becerilerinde bozukluk görülür. Çocukların 1/2'si 2 yaştan önce konuşabilir. Hiperkinetik disartri, konuşmaya başlayamama, ses çıkarmada zorluk, soluk soluğa kalma, çatlak ses tonu. ses şiddetini ayarlayamama, artikülasyon bozukluğu nedeniyle anlaşılmaz ve nazal. patlayıcı hece ve sözcükler şeklinde konuşma bozuklukları görülür. Ayrıca istemsiz hareketler nedeniyle ses duraklamaları gözlenebilir. Ağır diskinezisi olan çocuklarda yutma güçlüğü ve salya akması vardır. Bu çocuklarda zeka çoğu kez normaldir. Ancak dil becerileri ve kaba motor becerilerdeki gerilik nedeniyle yeterli iletişim kurulamadığı için zeka geriliği ile karıştırılabilir. Diğer yandan hastaların %25'inde zeka geriliği görülebilir.

Etiolojide prematürelilik ile birlikte hiperbilirubinemi olduğunda hastaların yarısında işitme kaybı görülebilir. Konvülziyon %27-40'ında saptanır. Yürüme gecikebilir. Diskinetik SP de altta yatan lezyona bağlı olarak anormal göz hareketleri görülür. Göz kaslarındaki tonus anormallikleri (diskinetik göz hareketleri) çocuğun çoğu kez gözünü hareket ettirmek, objeye odaklanmak istediğinde ortaya çıkar. İstemsiz göz hareketleri nedeniyle içe ve dışa değişken şaşılık; objeye odaklanma ve gözdeki uyum zorluğu nedeniyle kırma kusurları gelişebilmektedir. Anormal göz hareketleri beyindeki lezyonun şiddeti ve ilkel refleks anormalliğinin varlığına göre artabilir. Objeye odaklanmak istediklerinde kafasını belli bir pozisyona getirirler. Bu nedenle çoğu kez bu çocuklar yanlışlıkla görmez olarak algılanabilirler. Bazen istemsiz göz hareketleri diskinetik SP nin tek bulgusu olabilir.

Distonik SP: Diskinetik SP nin daha nadir, ancak daha ağır bulgusu olan tipidir. Kas tonusu artabilir. İstemsiz hareketler daha çok gövde kasları ve ekstremitelerde proksimalinde görülür (İstemli hareket yapmak isterken gövdenin bükülmesi gibi). Boyunda ve kafada yavaş ve kalıcı distonik postür gelişebilir. Tipik bulgular ilk 1 yaşta görülür. Postürün değişmesiyle kuvvetli tonik spasmlar ya da ekstremitelerde aşırı fleksiyon (ya da ekstansiyon) görülebilir. Bu hareketler bazen arka arkaya ortaya çıkar. Buna "status distonikus" ya da "distoni fırtınası" denir.

Bazı çocuklarda distonik ve koreoatetoid hareketlerle birlikte tremor ve myoklonus da görülebilir. Distonik SP de %44, koreoatetoid SP de %9 sıklığında pramidal bulgular olabilir ve spastik kuadripareziye benzerlik gösterebilir. Kontraktürler, skolyoz, kalça ya da omuz çıkıkları görülebilir.

Ataksik/hipotonik SP: Çok nadir görülen SP tipidir. Gövde ataksisi, dismetri ve serebellar göz hareketleri görülür. Genellikle doğum öncesine ait risk faktörleri vardır. Beyin MRG'si çoğu kez normal bulunur.

Mikst Tip

Tanı

SP tanısı klinik değerlendirme ile konur. Tipik olarak gelişim basamaklarına geç ulaşma, ilerleyici olmayan ve uzun süre devam eden motor gerilik, DTR artması, patolojik refleks (+)liği, postür bozukluğu ya da istemsiz hareketler varsa, doğum öncesi ve doğum sonrası risk faktörleri saptanmışsa tanı kolayca konabilir. Ancak istemli hareket ve DTR nin kortikal kontrolünün henüz tamamlanmadığı erken aylarda anormal hareket ve tonus değişikliklerini saptamak güçtür. Çocuk büyüdükçe sinir sistemi olgunlaşır ve bulgular da değişebilir. Bu nedenle SP için çok tipik ve kalıcı bulgular yoksa 2 yaştan önce tanı konmamalıdır.

Motor bozukluk ya da istemsiz hareketler çoğu kez ilk aylarda fark edilmez. Diskinetik SP de erken aylarda aşırı hipotoniden hipertoni ve distoniye geniş yelpazede değişebilen anormal tonus değişiklikleri, ilkel reflekslerin kaybolmaması tanı için erken ipuçları olabilir. Tipik distoni, köre, atetoz 18 aydan sonra belirginleşir ve değişik derecelerde hipertoni eşlik edebilir. Diğer yandan eğer hipotoni devam ediyorsa ve DTR alınmıyorsa diğer nörolojik bozuklukları

dışlamak gerekir.

Fizik muayenede oral motor fonksiyonlar konuşma, dil gelişimi, dismorfik bulgular, deri bulguları, görme ve işitme değerlendirilir.

Laboratuvar

SP tanısında özgün bir laboratuvar tetkiki yoktur. Laboratuvar tetkikleri etioloji ve prognozu belirleme, tedaviye katkı sağlama ve ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Görüntüleme: SP'de beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'si ile etioloji, lezyonun gelişme zamanı ve motor bozukluk arasındaki ilişki çok iyi belirlenebildiği için bilgisayarlı beyin tomografisine tercih edilmelidir. Bu nedenle SP kuşkusu olan her çocukta beyin MRG'si yapılmalıdır. Yenidoğan döneminde kranial ultrasonografi ya da MRG de anormal bulgu saptanması ilerdeki SP için en iyi belirleyicidir. Ayrıca SP ayırıcı tanısında da çok önemli ipuçları verir. Beyin MRG'sinde en fazla patoloji diskinetik SP de saptanır. Spastik tip SP'de beyaz cevher lezyonları sık görülürken diskinetik SP'de daha çok bazal ganglion lezyonları saptanır. Perinatal olaylara ikincil talamus, putamen ya da hemisfer beyaz cevherinde T2'de sinyal artışı görülür. Her ne kadar klinik bulgularla lezyon yeri arasında kesin bir ilişki yoksa da koreoatetoid tip SP de sıklıkla kaudat ve putamen tutulur. Buna karşın distonik SP'de ise sıklıkla globus pallidusda zedelenme vardır. Eğer birlikte kortikal lezyonlar da varsa bilişsel bozukluklar da görülebilir. Diskinetik SP'nin 1/3'ünde korteks normaldir. Beyin MRG'sindeki bu anormalliklerin genetik ve toksik bozukluklarından ayırd edilmesi gerekir.

Beyin MRG sinde periventriküler lökomalazi daha çok spastik diplejide görülür. Ancak DOPA yanıtı distonilerde arginaz eksikliğinde de PVL görülebilmektedir.

Metabolik-Genetik Testler: SP'de kan ve idrar aminoasitleri dışında metabolik tetkikler rutin olarak yapılmamalıdır. Öykü ve muayenede atipik, ilerleyici bulgu varsa, beyin MRG'sinde yapısal bir lezyonu düşündüren bulgu yoksa genetik ve metabolik çalışmalar yapılabilir. Hemiparezik SP'de koagülasyon testleri yapılmalıdır.' Tablo-3' de SP tanısında değerlendirme görülmektedir.

Ayırıcı Tanı

SP ilerleyici olmamasına karşın sinir sisteminin olgunlaşmasıyla bulgular düzelir, plato çizer ya da belirginleşerek yavaş ilerleyen nörodejeneratif ya da metabolik hastalık izlenimi verebilir. Bu nedenle riskli bebekler düzenli aralıklarla değerlendirilmeli ve bulgular kalıcı olduğunda SP tanısı konmalıdır.

Diskinetik SP özellikle köre, atetoz ya da distoni ile giden bozukluklarla karışabilir (1)

- Dopa yanıtı distoniler
- Süt çocuğunun metabolik ensefalopatiler
- Kernikterus
- Glutarik asidüri tip 1
- Lesch-Nyhan sendromu
- Pelizaeus Merzbacher
- Mitekondrial hastalıklar
- Wilson hastalığı
- Yavaş ilerleyen nörometabolik hastalıklar

Rett, GM1 gangliozidoz, İnfantil nöroaksonal distrofi, Metakromatik lökodistrofi

Diskinetik SP'de erken bulgular

Beynin hızlı geliştiği erken aylarda bulgular hafif, belirsiz, geçici ya da tipik olmadığı için 1 yaş altında SP tanısı güçtür. Yenidoğan döneminde birden fazla bulgu ve faktörün bir arada bulunması SP için ilerde belirleyici olabilir.

SPyi önceden en iyi belirleyen yöntem yenidoğanda beyin MRG'sinde kistik PVL gösterilmesi ve anormal generalize spontan hareketlerdir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda yaşamın ilk haftalarındaki generalize spontan motor aktivite anormalliklerinin, özellikle diskinetik SP nin erken tanısında ilkel refleks anormalliklerinden daha fazla belirleyici olabileceği bildirilmektedir. " Bu hareketler doğum öncesi 9. haftada başlar ve doğum sonrası 20. haftaya kadar devam eder. Bebeğin çevresi ile iletişim kurmak için yaptığı değişik istemsiz hareketlerdir. Örneğin el parmaklarında ani açılma şeklindeki hareketlerin doğumdan 3 ay sonra kaybolması gerekir. Normalde doğum sonrası 6-20. haftalarda gözlenen bu spontan generalize hareketlerin olmaması ya da

anormallik (eş zamanlı anormal kramplar şeklinde) göstermesi diskinetik SP nin erken habercisi olabilmektedir.

Yenidoğan döneminde anormal kramplar şeklinde eş zamanlı generalize spontan hareketlerin olması, resiprokal tepinme yerine bebeğin iki ayağını aynı anda kullanarak tepinmesi, dairesel kol hareketleri ile parmakların açılması hareketlerin (3-5 aylarda normal bebeklerde görülen kol, bacak ve gövdenin her yöne karmaşık kıpır kıpır dairesel hareketleri) olmaması gibi bulguların diskinetik SP'nin erken tanısında belirleyici olabileceği bildirilmektedir.

Diskinetik SP'nin erken tanısında erken aylarda değişken tonus (hipotoniden, hipertoni ve distoniye), anormal tonus ve postur (asimetrik postur, kafayı hep aynı yöne çevirme, anormal el posturu gibi) gibi bulgular anlamlı olabilir. Altı aydan sonra ilkel reflekslerin kaybolmaması (özellikle asimetrik tonik boyun refleksi), el tercihi gövde ataksisi, gelişim basamaklarında gecikme, W pozisyonunda oturma, istemsiz hareketler, elde spastik yaklaşım diskinetik SP nin erken bulguları olabilmektedir.

Diskinetik SP'de Tedavi

SP'de kesin bir tedavi yoktur. Tedavinin amacı günlük aktivitenin sürdürülebilmesi için kasların güçlendirilmesi, istemli hareketin kontrolü, dengenin sağlanması, spastisitenin azaltılması, istemsiz hareketlerin baskılanması ile en üst motor kapasiteye ulaşılması ve yaşam kalitesini bozan ek sorunların giderilmesidir. Birlikte mental retardasyon, epilepsi, işitme-görme sorunları, konuşma ve beslenme güçlüğü gibi bozukluklar da bulunabileceği için tedavi programı her hastanın gereksinimine göre düzenlenmeli ve ailenin de içinde yer alacağı ekip çalışması yaklaşımı benimsenmelidir. Bu ekipte çocuk nörolojisi uzmanı, pediatrist, fizyoterapist, konuşma terapisti, odyoloji uzmanı, özel eğitim uzmanı, psikolog, ortopedist ve diyetisyen bulunmalıdır.

Çocuk Nörolojisi uzmanı SP'nin tanı, ayırıcı tanısı, nöromotor gelişim, düzenli izleme ortaya çıkabilecek yeni nörolojik bulguları değerlendirir, SP ile birlikte bulunan bozuklukları tedavi eder ve diğer uzmanlarla işbirliğini sağlar.

Çocuk hekimi ise düzenli sağlık kontrolleri, beslenme, aşılama, araya giren hastalıklar ve gelişim basamaklarının izlemine yapar.

SP'de tedavi programı kas tonusunun erken aylarda değişebileceği dikkate alınarak ve yaşıa göre düzenlenmelidir. İlk 3 yaşıta erken uyarılma programı ile anne-baba ile bebeğin iletişimi ve nöromotor gelişimi hızlandırılır. Bu dönemde bebeğin çevreyi araştırma ve öğrenmesi için anormal refleks ve posturu düzeltecek yöntemler aileye öğretilir. Gelişimsel tedavi için en sık kullanılan yöntemler Bobath ve Vojta'dır. Kas gerdirme egzersizleri, ortez ve alçılama ile birlikte posturun düzeltilmesi ve kontraktür gelişmesi önlenir. Daha sonra 3-5 yaşıta yoğun fizyoterapi ortez ve alçılanma uygulanarak kas tonusu azaltılmaya çalışılır. 5-10 yaşıta ise motor bozukluk ya da anormal hareketler belirginleşir. Bu dönem ortopedik cerrahi için en uygun zamandır. Adolesan döneminde ise yürüyemiyenler için düzgün oturma posturu kazandırma, hijyen ve günlük aktiviteleri sürdürmesi önem kazanır. Spastisite ve distoniye ikincil gelişebilecek ağrı. spontan kırık ve eklem kontraktürlerine yönelik tedavi uygulanır.

Diskinetik SP'de değişik derecelerde köre, atetoz, distoni ve hipertoni görülebileceği için tedavi karmaşıktır. İstemsiz hareketleri azaltacak tedavi yöntemleri uygulanmalıdır. Fizyoterapi, konuşma terapisi ve kontraktürlerin önlenmesi için ortopedik yaklaşım gerekebilir. Ayrıca beslenme, iletişim ve büyüme ile ilgili uzmanların ekip çalışması anlayışı ile işbirliği yapması sağlanır. Bu çocuklarda istemsiz hareketler nedeniyle iletişim sorunları sık görülür. Bu nedenle dil gelişimi ve konuşmanın düzeltilmesi için konuşma terapistleri ile birlikte geliştirilmiş bilgisayar programlarının desteğine de gerek duyulabilir.

Diskinetik SP de ilaç tedavisi de uygulanır (80). Ancak az sayıda hastada etkili olabilmektedir.

Baskın belirti köre ya da atetoz olduğunda Benzodiazepinler. Na Valproate ve narkoleptikler kullanılabilir.

Distonik SP de ise antikolinergik tedavi (trihekzifenil 10-15 mg/gün), Baklofen, antikonvülzifler (Karbamazepin, Klonazepam), AntiParkinson tedavi (Levodopa) ve Botulinum toksini (Botox) kullanılabilir. Oral Baklofen (Lioresal tablet 0.75-2 mg/kg) antidistonik ajan olarak çocuklarda daha çok etkilidir. İntratekal Baklofen ise generalize distonisi olan SP lilerde kullanılabilir.

Etiolojisi gösterilememiş ya da atipik bulguları olan diskinetik SP de L-

DOPA mutlaka denenmelidir. Çünkü semptomatik distoni Levodopa'ya iyi yanıt verir. Ayrıca DOPA yanıtı distoni diskinetik SP yi taklid edebilir. Diğer yandan diskinetik SP de L-DOPA nın yararı olduğunu gösteren araştırmalar da vardır.

Distonik SP'li bazı hastalarda spontan ya da enfeksiyöz ve ateşli bir hastalık sonrasında arka arkaya distonik posture girme şeklinde "distoni fırtınası" ya da "status distonikus" adı verilen bir klinik tablo gelişebilir. Tedavisi güçtür. Bulbar ve respiratuar komplikasyonlar sık olduğu için yoğun bakım tedavisi gerekebilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

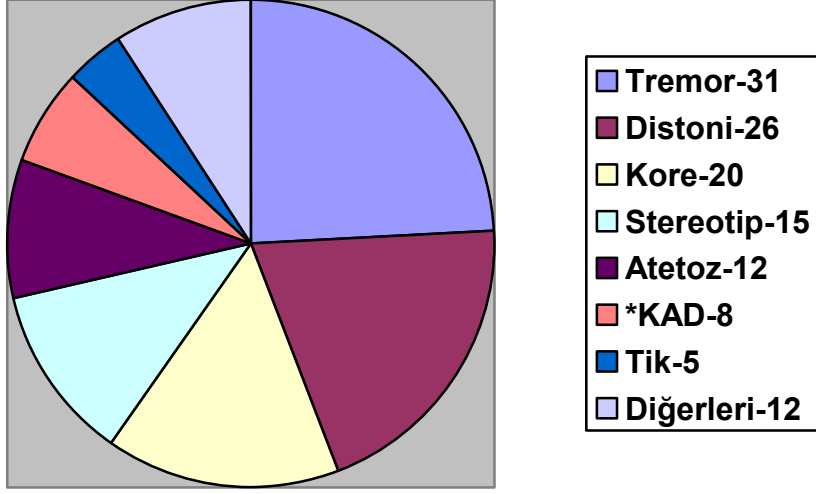
Hareket bozuklukları tipleri, klinikleri, nedenleri ve tedavileri açısından değerlendirmek için araştırmanın onay tarihi (18 Mayıs 2010 tarihli ve 1/7 sayılı Etik Kurul Kararı) itibariyle (Mayıs 2010- Mayıs 2011) tanı alan ve belli aralıklarla çocuk nörolojisi polikliniğine kontrole gelen tüm hastalar değerlendirilmiştir. Bu hastaların istemsiz hareketlerinin tipleri, özellikleri, etiyolojisi, tanı ve ayırıcı tanısı, tedavisi ve sonuçlarını belirlemeye yönelik bir çalışma planlanmıştır. Bu çalışmaya primer ya da sekonder olarak ortaya çıkan hareket bozukluğu olan tüm hastalar alınmıştır. Bilgiler hastaların kendilerinden ve dosya bilgilerinden elde edilmiştir. Hastaların istemsiz hareketleri ailelerinden yazılı onay alınarak en az 20 dakikalık video kameraya çekilmiş ve 2 pediatri uzmanı tarafından birbirinden habersiz izlenip, istemsiz hareketleri tanımlanmıştır. Hareket bozukluklarının değerlendirilmesinde ilk 3 yaş ve 4-18 yaş için ayrı ayrı tanımlanan Movement Disorder Childhood Rating Scale olarak bilinen ölçek kullanılmıştır. Elde olunan veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) programı kullanılarak analiz edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma grubu 52'i kız, 77'si erkek 129 hastadan oluşmuştur. Hastaların yaşları 5ay-18 yaş arasındaydı. Hareket bozuklukları arasında en sık tremor 31 (%24), ikinci sırada distoni 26 (%20.1) ve üçüncü sırada kore 20 (%15.5) vakada görülmüştür. (Tablo-11, Şekil-2).

Tablo-11: Hareket bozuklukları tipleri.

Hareket bozukluğu	Sayı	%
Tremor	31	25
Distoni	26	20.1
Kore	20	15.7
Stereotipik hareketler	15	11.7
Atetoz	12	9.7
Koreoatetoz-distoni (KAD)	8	6.6
Tik	5	4
Tonik yukarı bakış paralizisi (tonic upgaze)	2	1.6
İstemsiz göz hareketler	1	0.8
Shuddering	1	0.8
Jitteriness	1	0.8
Spasm nutans	1	0.8
Myoklonus	1	0.8
Haz fenomeni	1	0.8
Tanımlanamayan	1	0.8



Şekil-2: Hareket bozukluklarının dağılımı. KAD: Koreatetozdistoni.

Tremor

Tremor saptanan vaka sayısı 31 olup bunların 7'si kız, 24'ü erkek çocuktur. Hastaların yaş ortalaması; 11.75'tir (0,5-18yaş), tremorun başlama yaş ortalaması; 9.43'tür (0,5-17yaş). Vakaların 22'sinde (%71) tremor günlük yaşamı kısmende olsa etkileyecek şiddetteydi. Tremor 11 hastada akut, 20 hastada ise kronik gelişmiştir.

Alta yatan en sık sebep ilaca bağlı gelişen tremor (%32.2) olup, bunu esansiyel tremor (%22.8) izlemiştir. 23 (%77.5) vakada ise menenjit-ensefalit, HİE, intrakranial kitle, vasküler patolojiler (hipertansiyon, anjiom), psikojenik hastalık (depresyon, anksiyete), nöropati ve travmadır gibi bir sebebe bağlı olarak sekonder gelişmiştir (Tablo-12). Ancak bir vakada sebep bulunamamıştır. Tremora yol açan ilaçlar valproik asit, karbamezepin, antipsikotiklerdir. Esansiyel tremoru olan 3 hastada pozitif aile öyküsü mevcuttur. Vakaların 3'ünde (%9.7) ayrıca SP bulguları saptanmıştır..

Hastaların 18'inde (%58) tremor postural, 1'inde (%3.2) hareketle, 1'inde (%3.2) istirahatte iken, 1'inde (%3.2) intensiyonel, diğerlerinde (%32.2) karışık

şekilde saptanmıştır (Tablo-13). 2 hastada tremora atetoz eşlik ediyordu. Tremor 3 vakada el ve başta, 1'inde el ve ayakta geri kalan vakaların tümünde ellerde gözlenmiştir.

Kranial MRG vakaların 21'inde (%67.7) normalken, 9'unda (%29) anormal bulunmuştur ve bir hastada kranial görüntüleme yapılamamıştır. Patolojik bulgular; serebral ve/veya serebellar atrofi (3), kafa operasyonu sonrası değişiklikler (2), posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) bulguları (1), ensefalomalazik alanlar (1), tüberkülom (1 vaka), sağ frontalde anjiom (1) dur. Bazal ganglia tutulumu hiçbirinde saptanmamıştır. (Tablo-14).

Hastalara yapılan tetkikler; tam kan sayımı, tam kan biyokimyası, akut faz reaktanları, tiroid fonksiyon testleri, kanda ve 24 saatlik idrarda bakır, kanda seruloplazmin, B12, folik asit, idrar ve kan amino asitleri düzeyleri, enfeksiyon panelidir. Tetkik sonrası 2 hastada, B12 ve folik asit düzeyi düşük, 2 vakada PTH seviyesi yüksekti. EMG bacaklarda güçsüzlük şikayetiyle başvuran, DTR'leri alınmayan, geçirilmiş ÜSYE öyküsü olan 14 yaşında bir erkek hastaya yapılmış ve polinöropati bulguları saptanmıştır.

Tremor şiddetliyse tedavi edilmektedir. Bizim vakaların 9'u propranolol, 2'si primidon almıştır. İki hastaya B12, folik asit vitamini başlanmıştır. Bir hastanın spastisitesi vardı ve sadece FTR uygulandı (Tablo-15). Tedavi ile tremoru şiddetli olan 10 hastada yakınmalarda tamamen veya kısmen düzelme gözlenirken, intrakranial kitle ,frontalde anjiom ve esansiyel tremoru olan 3 hastada tedaviye yanıtı alınamamıştır.

Tablo-12: Tremorda etiyoloji

Etyoloji	n
Esansiyel tremor	7
İlaç (VPA)	6
İlaç (antipsikotik)	2
İlaç (CBZ)	2
Menenjit-ensefalit	2
HİE	1
Kitle(pineoblastom,medullablastom)	2
Vasküler (anjiom,HT)	2
Psikojenik	2
Nöropati	1
Tüberküloz	1
Travma	1
Kobalamin metabolizması bozuk	1
Bilinmeyen	1

Tablo-13: Tremor tipleri.

Tremor	n
Postural	18
Postural göreve özgü (task spesifik)	4
Postural,intensiyonel, kinetik	3
Postural,istensiyonel	2
Postural,istirahat	1
Postural,kinetik,istirahat	1
Postural,intensiyonel,task spesifik	1
Postural,kinetik	1

Tablo-14: Kranial MRG bulguları.

Bulgu	n
Normal	21
Serebral atrofi	2
Postoperatif.değişiklik	2
PRES	1
Ensefalomalazi	1
Serebellar,serebral atrofi	1
Tüberkülom	1
Sağ frontal anjiom	1
MR yapılmamış	1

Tablo-15: Tremorda tedavi.

Tedavi	n
Tedavi verilmeyen	8
Sebep ilacın kesimi,azatılımı	8
Propranolol	7
Primidon	2
B12, folik asit	2
Psikoterapi, ve antipsikotik ilaç	2
Primer hastalığın tedavisi	1
Fizik Tedavi	1

Distoni

Çalışmamızda **distoni** 26 (%20.2) hastada saptanmıştır. Hastaların yaş ortalaması; 8.2'dir (1-17yaş). Bulguların başlama yaşı ortalaması 5.01'dir (0.5-17 yıl). Hastaların 16'sı (%61.5) erkek, 10'u (%38.5) kızdır.

Bulgular 12 (%46) hastada akut, 14 (%54) hastada kronik olarak gelişmişti. Sebepler sıklık sırasıyla; HİE (30.7), sarılık (15.3), menenjit-ensefalit (%7.6) şeklinde sıralanmaktaydı. Diğer nedenler arasında rubella, Wilson hastalığı, periferik sinir yaralanması, elektrik çarpması sonrası gelişen anoksi, ilaç yan etkisi vardı. Altta yatan distoni nedenleri Tablo-16'da gösterilmiştir. Distoni ile başvuran 26 hastanın 21'inde (%80.7) hafiften ağıra kadar değişen

derecede SP bulguları vardı (tetraparezik SP; 14 hemiparezik SP; 3 diskinetik sendrom;2, ataksik SP; 2). Bir erkek hastamız solunum, yutma güçlüğü, konuşmada güçlük, ve dilde istemsiz hareketi şikayetiyle acil polikliniğine başvurmuştu. Öyküsünden Psikiatri kliniğinden depresyon tanısıyla izlendiği ve antipsikotik tedavi aldığı öğrenildi. Hastanın dili sürekli kontrol dışı hareket ediyor ve dışarıdaydı, ayrıca hasta soluk almada zorlanıyor, konuşması anlaşılmıyordu. Bu bulgularla hastanın oromandibulolingual distonisi olduğu kanısına varıldı Distoninin kullandığı ilaca bağlı geliştiği düşünülüp ilaç kesildi ve biperiden HCL (akineton) 3mg iv uygulandı. Tedavi sonrası 24 saatte bulgular düzeldi ve tekrarlamadı.

On üç yaşında bir kız hasta birkaç aydır konuşmasında bozulma, elde ve ayakta istemsiz hareketler yakınmasıyla başvurmuştu. Ablasının karaciğer bulguları, kuzeninin nörolojik bulguları hakim olan Wilson hastalığı tanısıyla izlenmekte olduğu öğrenildi. Hastamızda konuşma bozukluğu, el ve ayakta distoni ve atetoz gözlemlendi. Muayenede Keiser- Fleicher halkasının görülmesi, laboratuvar bulguları, aile öyküsü ve klinik bulgularıyla vakaya Wilson hastalığı tanısı kondu, Çocuk gastroloji bölümünce trientine tedavisi başlandı. Bu hastanın istemsiz hareketleri de bu tedavi ile belirgin olarak düzeldi. Wilson tanılı bu hastada tedaviyi izleyen 2. ayda klinik bulguları hafifledi ve 6. ayda düzeldi. Hafif konuşma bozukluğu dışında düzeldi.

On yedi yaşında erkek hasta ani gelişen boyunda kasılma ve ağrı şikayetiyle başvurdu. Heyecan,stresle artan ,uykuda azalan bu hareketi hafifletmek için eliyle öbür taraf çene ve boynu ovalıyordu. İlaç, travma, enfeksiyon, ailede benzer öykü yoktu. Laboratuvar araştırmaları ve kranial MRG'de anormal bulgu saptanmadı. L-dopa verildi, yanıt alınamadı. Baklofen yüksek doza çıkılarak uygulandı ve 4 hafta sonra belirgin düzelme gözlemlendi. Bu vaka sporadik distoni olarak tanımlandı.

Distoni sıklık sırasıyla fokal (%34.6) ve jeneralize (%23.0) olarak saptanmıştır. Lokalizasyon göre dağılımı Tablo-17'de gösterilmiştir. Distoniye eşlik eden diğer hareket bozukluklarına baktığımızda bunlar, 12 hastada atetoz, 1 hastada tik şeklinde sıralanmaktaydı. Distoni 19 (%73) hastada günlük yaşamı etkileyecek kadar şiddetliydi.

Laboratuvar tetkiklerinde sadece Wilson hastalığı saptanan vakada hastalığa spesifik bulgular saptandı (24 saatlik idrarda bakır yüksek, seruloplazmin düşük, 24 saatlik idrarda bakır düzeyi). Diğer hastalarda ise bir özellik saptanmadı.

Kranial MRG 10 hastada (%38.4) normal olarak değerlendirilirken 13 vakada (% 50) anormal bulgular izlenmiştir. Bunlar 3 hastada serebral atrofi, 3 hastada ensefalomalazik alanlar, 2 hastada miyelinizasyon değişiklikleri, 1 hastada kitle, 1 hastada beyaz cevher kaybı şeklindeydi. Hastaların 3'ünde (%11.5) bazal ganglia tutulumu (ensefalomalazik değişiklikler, putamen ve n. kaudatusta intensite artışı, bazal gangliyalarda intensite artışı) mevcuttu. 3 hastaya kranial görüntüleme yapılamadı (Tablo-18).

Tedavi olarak bulguları hafif olan 11 hastaya sadece FTR uygulanırken; 14 hastaya ilaç verildi. En çok kullanılan ilaçlar baklofen, L-dopa, pimozid, klonezapam olup 2 hastaya da botulinum toksini uygulanmıştır (Tablo-19). Tedavi sonrası 21 hastada kısmen düzelme, 3 hastada tam iyileşme sağlandı. 2 hasta da tedaviye yanıt çok azdı.

Tablo-16: Distonide etiyoloji.

Etiyoloji	n
HİE	8
Sarılık	4
Menenjit,ensefalit	2
Travma	2
SSPE	2
Rubella	1
HİE,Periferik sinir.hastalığı	1
HİE,sarılık	1
Wilson	1
Anoksi	1
İlaç	1
Kitle	1
Nedeni bilinmeyen (sporadik)	1

Tablo-17: Distoni lokalizasyonu

Lokalizasyon	n
Fokal	9
Jeneralize	6
Segmental	3
Üst ekstremitte	3
Multifokal	2
Hemi	2
Orafarengeal	1

Tablo-18: Distonide kranial MRG bulguları.

Bulgu	n
-Normal	10
-Serebral atrofi	3
-MR yapılmamış, CT normal	3
-Ensefalomalazi	3
-Thalamus ve inf.da kitle (astroitom)	1
-b.gangliada ensefalomalazi	1
-b.cevher hasarı	1
-Serebellar atrofi,putamen,caudatusda artış	1
-bazal.gangliada intensite artışı	1
T2 de intensite artışı	2

Tablo-19: Distonide tedavi.

Tedavi	n
FTR	11
Baklofen	6
baklofen,dopa	2
baklofen,dopa,botoks	2
Etken ilaç kesimi	1
Haloperidol	1
Baklofen,ftr	1
Nörofren,dopa	1
Kl3,baklofen,botoks	1

Kore

Çalışmamızda 20 vakada da **kore** saptadık. Hastaların 10'u kız, 10'u erkekti. Hastaların yaş ortalaması 8.35+ 5.97 (5 ay-17 yaş), hareketlerin başlama yaşı ortalaması 7.07+ 5.06'dır (5ay-14yaş).

Kore 12 hastada (%60) akut, 8 hastada (%40) kronik seyirliydi. Etiyolojide 6 (%30) hastada Sydenham koresi, 4 (%20) hastada hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), 3 (%15) hastada psikojenik hareket bozukluğu saptandı. Diğer sebepler arasında anti-fosfolipid antikor sendromu, menenjit / ensefalit, sarılık, Wilson hastalığı mevcuttu. 1 hastada epilepsi kore birlikteliği vardı. 1 vaka infantil alternan hemipleji, MMR, epilepsi tanısıyla izlenmekteyken status epileptikus tablosunda yatırıldığında koreiform hareketleri gelişmişti, yapılan laboratuvar tetkikleri normal saptanmıştı. Tedavi verilmeden izlenen hastada kore bulguları birkaç ay sonra kendiliğinden kaybolmuştu. Diğer kalan bir hastada psikomotor gerilik ve koreiform hareketler mevcuttu ve altta yatan bir sebep saptanamadı. Hastalarımızda etiyoloji Tablo-20'de gösterilmiştir.

Hastaların kranial MR' larında 16 hastada (%80) patoloji yokken, 2 hastada serebral ve serebellar atrofi, 1 hastada subdural ampiyem (menenjit öyküsü olan), ve Wilson hastalığı tanısı alan diğerinde serebellar atrofi, putamen ve nükleus kaudatusta intensite artışı saptandı (Kranial MRG bulguları Tablo-21'de gösterilmiştir).

Kore 9 (% 45) hastada jeneralize, 4 hastada (%20) hemikore, 3 hastada (%15) tek taraflı üst yada alt ekstremitede ve 4 hastada (%20) sadece üst ekstremitede lokalize izlendi (Tablo-22). Kore üç hastada 4.derece siddetindeydi. Hastaların 15'inde (%75) bu hareketler günlük aktivitelerini (özellikle ince motor hareket getiren yemek yeme, yazı yazma, bazı cisimleri tutma gibi) kısıtlıyordu.

Hastaların 6'sında SP bulguları mevcuttu. Koreye eşlik eden diğer hareket bozuklukları 7 hastada atetoz, 3 hastada tremordu. Wilson tanısı alan 17 yaşında kız hastamız 12 yaşında üst ekstremitede koreik hareketleri, konuşmada bozulma sebebiyle yapılan tetkikler sonucu bu tanıyı alıp penisillamine tedavisi başlanmıştı. İstemsiz hareketlerine yönelik L-dopa

ardından pimoside tedavisi uygulandı. Tedaviye yanıt alındı, ancak konuşmasında kısmen bozukluk devam etmektedir. Antifosfolipid antikor sendromu tanısı alan 17 yaşındaki diğer kız hastamızın 13 yaşında kolda koreik hareketleri başlamıştı ve sydenham kore tanısı almış, valproik asit tedavisi başlanmıştı. 9 ay sonra hareketler düzelmiş ve ilaç kesilmişti. 2 yıl sonra tekrar benzer hareketler sebebiyle tetkik edildiğinde daha önce negatif olan anti kardiyolipin antikorları pozitif saptanmış ve valproik asit tedavisi başlanmıştı, ancak tedaviye yanıt alınamayınca oral steroid tedavisi uygulandı. 4 hafta sonra koreik hareketleri azaldı ve 12. haftada tama yakın düzeldi.

Bayan hastalarımızdan üçünde (2'sinde jeneralize, 1'inde tek taraf bacakta olmak üzere) akut başlayan kore saptandı. Hasta ve yakınlarıyla yapılan görüşmeler, kamera çekimi, istemsiz hareketlerin anormal olması, dikkati dağıtılınca düzelmesi, gün içinde aniden düzelmesi, hergün olmaması ve aile içi sorunların saptanması, stres, üzüntüyle hareketlerde artış olması ve araştırma tetkiklerinin normal olması nedeniyle psikojenik hareket bozukluğu tanısı kondu. Psikiatrik muayene sonucu bu hastalardan ikisi depresyon, 1'i anksiyete bozukluğu tanısı ile izleme alındı. Psikoterapi ve ilaç tedavisiyle her üç hastada da bir 1 ay içinde istemsiz hareketleri kayboldu.

Koreli hastalarımızda tedavide kullanılan ilaçlar, VA, baklofen, dopa agonisti, steroid, haloperidol, klonezepam ve pimoziddir (Tablo-23). Tedaviye alınan hastaların hiçbirinde ilaca bağlı yan etki gözlenmemiştir. Koreli 20 hastanın tedavisinde 8 (%40) hasta tek ilaçla tedavi edilirken 4 (%20) hasta birden fazla ilaç kullanmıştır. 5 (%25) hastanın koreiform hareketleri hafif olup bunlara sadece FTR uygulanırken. 3 hasta psikolojik tedavi gördü. Tedavi sonrası 9 vakada iyileşme tam, 8 vakada ise kısmi olup bu hastalar günlük ihtiyaç ve aktivitelerini yapabilmekteydiler. Tedavi sonrası izlemde 2 hastada (bir vaka Sydenham, diğeri AFS) 2 yıl, bir hastada da (Sydenham) 1 yıl sonra kore tekrarladı.

Tablo-20: Korede etiyoloji.

Etiyoloji	n
HİE	4
Menenjit.ensefalit	1
Sarılık	1
Wilson	1
Sydenham	6
AFS	1
Epilepsi,kore	1
Psikojen (depresyon,anksiyete)	3
Bilinmeyen	2

Tablo-21: Korede kranial MRG bulguları.

Bulgu	n
Normal	16
Serebellar atrofi, putamen ve nükleus caudatusta intensite artışı	1
Serebral,serebellar atrofi	2
Subdural ampiyem	1

Tablo-22: Korede lokalizasyon.

Hemi (Sağ taraf)	4
Tek taraf üst (Sağ)	2
Tek taraf alt (Sağ)	1
Üst ekstremitte	4
Generalize	9

Tablo-23: Korede tedavi.

Bulgu	n
Tedavi verilmeyen	2
Baklofen	1
Dopa-agonist	1
FTR	5
VA	4
Psikoterapi	3
VA, steroid	1
KLZ,dopa,baklofen	2
VA,haloperidol	1

Sydenham Koresi

4'ü (%66.6) kız, 2'si (%33.6) erkek olmak üzere toplam 6 hastada saptanmıştır. Tüm hareket bozukluklarının %4.6'sını, kore bozukluğu olanların ise % 30'unu oluşturmuştur. Hastalığın ortalama başlama yaş 12.2'dir (12-17 yaş).

Vakaların 4'ünde (%66.6) geçirilmiş streptokokal enfeksiyon öyküsü vardı. Ailede ARA veya Sydenham kore öyküsü olguların hiçbirinde saptanmadı. Başvuru şikayetleri sıklık sırasıyla kol ve elde güçsüzlük, konuşmada bozulma, el yazısında bozulma ve istemsiz hareketler şeklinde sıralanmaktaydı. İstemsiz hareketler 5 hastada günlük yaşamını etkiliyordu. Bir hastada davranış bozuklukları gözlemlendi.

Beyaz küre, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı tüm hastalarda normalken, anti-streptolisin O değeri 4 (%66.6) hastada yüksek bulunmuştur. Sydenham koresi tanısı alan 6 hastayada ekokardiografi yapıldı ve bunlardan bir hastada mitral kapak yetersizliği, kardit saptandı. Bunun dışında 5 hastada ARA'in hiçbir major bulgusu tespit edilmedi. Hastaların tümünün kranial MRG'leri normal olarak değerlendirildi.

Tüm vakalara penisilin profilaksisi tedavisi önerilmiştir. 5 hasta valproik asit, 1 hasta valproik asit+haloperidol kullanmıştır. Hastalarda tedaviye 2-8 haftada yanıt alınmıştır, ancak VA kullanan 2 hastada, kore bulguları tekrarlamıştır. VA tedavisi tekrar başladıktan sonra bulgular 4-6 haftada düzelmiştir.

Stereotipik Hareketler

Yedi kız, 8 erkek olmak üzere 15 hastada stereotipik hareketler izlendi. Yaş ortalaması 10.06'dır (4-15 yaş). Tanı yaşı 3.86 (5-15 yaş) olup, tanıya kadar geçen süre, 6.2'yıldır (0-12.5 yıl).

Stereotipik hareketleri olan hastaların 9'unda HİE öyküsü olup, bunların 2'sine ek olarak MMR mevcuttu. 2 hasta menenjit geçirmişti. Bir vakada otizm ve üç vakada da Rett sendromu tanısı mevcuttu (Tablo-24). Stereotipik

hareketleri eşlik eden hastalıklara bakıldığında bunlar epilepsi, MMR, adrenal hiperplazi, epilepsi ve mental retardasyon, renal hast.+ ment retardasyon şeklinde sıralanıyordu (Tablo-25).

Hastaların kranial MR' larına bakıldığında 15 hastanın 2 sinde (%X) anormallik saptandı. Hastaların birinin MR ında serebral atrofi, diğerinde ise ensefalomalazik alanlar vardı (Tablo-26).

Stereotipik hareketlerin tipine bakıldığında sekiz vakada stereotipik hareketler karışık (karışık motor ve karışık vokal) 7'sinde basittir (Tablo-27). Stereotipiler, parmaklarla oynama, kol çırpma, el sallama, baş sallama, vücutta sallanma, nefesi hızlı alıp verme, eli bir yere vurma, ses çıkarma yada taklit etme şeklindeydi (Tablo-28).

Hareketin süresi 11 hastada 10 sn' nin altında, 3 hastada 10-60 sn ve 1 vakada 60 sn den uzun sürmüştür.

Vakaların 3'ü psikiatri polikliniğince takipte olup davranış terapisi almaktadır.

Tablo-24: Stereotipide etiyoloji

Etiyoloji	n
HİE	9
Menenjit	2
Otizm	1
Rett	3

Tablo-25: Stereotipiye eşlik eden hastalıklar

Ek hastalık	n
Yok	5
Epilepsi	5
MMR	2
adrenal hiperplazi	1
epilepsi ment ret	1
renal hast.+ ment ret.	1

Tablo-26: Stereotipide kranial MRG bulguları.

Bulgu	n
Normal	12
Atrofi	1
Ensefalomalazi	1
MR yapılmamış	1

Tablo-27: Stereotipinin tipi.

Stereotipi	n
Basit motor	7
Karışık motor	5
Karışık vokal	3

Tablo-28: Hareketin detayı.

Hareket	n
Vücutta sallanma+hızlı nefes alıp verme (kompleks)	1
Vücutta sallanma+ayak çırpma (kompleks)	1
Baş sallama (basit)	2
Kol çırpma, eli bir yere vurma (kompleks)	1
Parmak hareketi (basit)	4
kol çırpma+el sallama+parmak hareketi (kompleks)	3
Ses taklidi (kompleks)	1
Eli yere vurma (basit)	1
Parmak hareketi+ses taklidi (kompleks)	1

Tik

Toplam 5 hastamız tik nedeniyle başvurdu. Hastaların yaş ortalaması 9.6'dır (8-13yıl). Yakınmaların başlama yaşı 8.8 (6-13 yaş). Tanı için geçen süre 0.8 yıldır (0-3 yıl). Tümünü erkek çocuklar oluşturuyordu.

Etiyolojide 2 hasta; sık boğaz enfeksiyonu geçirme öyküsü ve daha önce boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok üremesi ve penisilin tedavileri alması nedeniyle PANDAS olarak düşünüldü. İki hastada aile içi sorunlarla ve

bir hasta da sınav stresiyle başladığı öğrenildi. Psikiyatri bölümü ile değerlendirildi ve bu 3 hastaki nedenler psikojenik olarak kabul edildi (Tablo-29). Bir vakanın ailesinde tik öyküsü mevcuttu.

Kranial MR 5 vakadan sadece 1'inde anormal olup PVL olarak değerlendirildi.

Laboratuvar tetkiklerinde 2 hastada ASO titresi yüksekti, ancak bu hastaların boğaz kültürlerinde üreme saptanamadı.

Tiklerin 3'ü basit motor, 2'si karışık motor idi (Tablo-30). Bu tikler bir hastada günlük yaşamı etkileyecek kadar yoğundu. Vakaların 3'ünde tikler ani 2'sinde ise yavaş bir şekilde başlamıştı.

Vakaların hepsine çocuk psikiyatrisi tarafından davranış tedavisi uygulandı. Bu tedavinin yanı sıra 2 vakaya ayrıca ilaç tedavisi verildi (risperidon, haloperidol). Tedavi Tablo-31'de özetlenmiştir. Tedavi sonrası vakaların 2'sinin tiklerinde azalma oldu.

Tablo-29: Tikte etyoloji

Etiyoloji	n
Psikojen	3
Pandas	2

Tablo-30: Tikin tipi

Tik	n
Basit motor	3
Karışık motor	2

Tablo-31: Tikte tedavi

Tedavi	n
Haloperidol	1
Risperidon	1
Davranış Terapisi	3

Atetoz

Toplam 12 hastada atetoz gözlemlendi. Hastaların cinsiyete göre dağılımına bakıldığında 5'i kız, 7'si erkek çocuktur. Yaş ortalaması; 9.8, (1-18 yaş), başlangıç yaşı ortalaması, 4.54 (0.5-10yaş) olarak bulundu.

Atetozun dağılımına bakıldığında yedi hastada atetoz iki elde, 1 vakada sağ el, 3 vakada sol elde izlendi. Atetozun şiddetine bakıldığında ise 2 vakada 3.derece gibi şiddeti fazlaydı. Hastaların 11'inde atetoz günlük yaşamı etkiliyordu. Ortaya çıkış şekline bakıldığında 2 vakada kendiliğinden, 10 vakada ise hareketle ortaya çıkmaktaydı.

Etiyolojiye bakıldığında 9 hasta HİE, 1 hasta HİE+sarılık, 1 hasta menenjit tanısı almıştı. Etiyoloji Tablo 32'de özetlenmiştir. Hastaların 9'unda CP bulguları mevcuttu (7 spastik, 1 diskinetik, 1 ataksik). Ek hareket bozukluğu olarak 3 vakada tremor, 1 hastada hastada ataksi eşlik ediyordu. Kranial MRG 7 hastada anormal olarak değerlendirildi. 2 hastada PVL, 3 hastada HİE 'i düşündüren T2 kesitlerde intensite artışları, 2 hastada ise bazal çekirdeklere kalsifikasyon ve intensite artışı) (Tablo-33).

Tedavide 12 hastadan 4hastaya ilaç tedavisi (klonezepam, baklofen) verilirken, diğerlerinde sadece FTR uygulandı. 1 hastada tam (Tablo-34), 11 hastada kısmen düzelme sağlandı,.

Tablo-32: Atetozda etiyoloji.

Etiyoloji	n
HİE	9
HİE,sarılık	1
Bilinmiyor	1
Menenjit	1

Tablo-33: Atetozda kranial MRG bulguları.

Bulgu	n
Normal	5
PVL	2
HİE	3
Nükleus .lentiformis kalsifikasyon	1
B.gangliada intensite artışı	1

Tablo-34: Atetozda tedavi

Tedavi	n
Tedavi verilmeyen	2
Baklofen	1
FTR	7
FTR, Klonezepam	1
Lorazepam	1

Koreatetoz

Toplam 8 hastada koreatetoz-distoni gözlemlendi. Hastaların cinsiyete göre dağılımına bakıldığında çalışmamızda 6'sı kız, 2'si erkek çocuktu. Yaş ortalaması; 7.5'tur (1-17yaş). Başlangıç yaş ortalaması; 3.25 (1-6yaş) olarak bulundu.

Hareketin şiddetine bakıldığında 7 hastada hareket 3. ve 4. derece şiddetinde olup, günlük yaşamı etkilemekteydi. Tüm vakalarda hareketler kronik olarak gelişmiştir. Hastaların tümünde koreatetoz bir hastalığa ikincil gelişmişti. Hastaların tanısına bakıldığında 3'ünde HİE, 2'sinde sarılık, 1'inde HİE ve sarılık, 1'inde Halloverden Spatz, 1'inde ADEM saptandı. Etiyoloji Tablo-35' de özetlenmiştir. Hastaların hepsinde CP bulguları mevcuttu (tetraparezi:4, hemiparezi;1, diskinetik;2, ataksik:1)

Kranial MR 5 vakada anormaldi, bu anormallik 1 hastada HİE, 2 hastada bazal ganglionlarda sinyal değişikliği, 1 hastada ensefalomalazik alanlar, halloverden spatz tanısı alan 1 hastada ise bazal ganglionlarda kaplan gözü bulgusu şeklindeydi (Tablo-36).

Tedavide tüm hastalara FTR uygulandı. Bunun yanı sıra yine tüm

hastalara ilaç tedavisi de verildi. Kullanılan ilaçlar baklofen, L-dopa, pimozid, klonezapam'dı. Bu tedavilerle 7 hastada kısmen yanıt alındı (Tablo-37).

Tablo-35: Koreatetoz-distonide etiyoloji

Etiyoloji	n
HİE	3
Sarılık	2
HİE, sarılık	1
Hallowerden spatz	1
ADEM	1

Tablo-36: Koreatetoz-distonide kranial MRG

Bulgu	n
HİE	1
Normal	2
b.g sinyal değişikliği	2
Ensefalomalazi	1
MR yok	1
Hallowerden spatz	1

Tablo-37: Koreatetoz-distonide tedavi

Bulgu	n
Baklofen	3
Nörofren	1
L-dopa	2
Klonezapam	1
KLZ, baklofen, dopa	1

Diskinezi

Toplam 3 hastada diskinezi gözlemlendi. Hastaların tümü kız çocuğuydu. Yaş ortalaması; 2.83 (1.5-4 yaş), başlangıç yaşı ortalaması; 1.6'dır (1.5-2 yaş) olarak bulundu.

Etyolojiye bakıldığında 2 hastada HİE mevcuttu ve 1 hastada sebep saptanmadı. Hastanın birindeki diskinezi semptomları günlük yaşamı etkiliyor

hastanın beslenmesinde sıkıntı yaratıyordu.

Hastalarda yakınmaların gelişim hızına bakıldığında bulgular 1 hastada akut, 2 hastada ise kronik geliştiği görüldü. Bir hastanın ailesinde diskinezi öyküsü vardı.

Diskinezilerin yerleşimine bakıldığında bir vakada dilde, diğerlerinde elde ve dilde birlikte gözlemlendi.

Vakaların 2'sinde MMR, 1'inde epilepsi tanısı vardı. Ayrıca disknezili üç hastanın 2'sinde SP belirti ve bulguları (tetraparezik, diskinetik) vardı.

Kranial MR bulgularına bakıldığında 1 hastada PVL, 1 hastada bazal gangliada sinyal değişikliği ve diğerinde de eksternal hidrosefali izlenmiştir

Diğer İstemsiz Hareketler

Bu grupta istemsiz göz hareketi, tonik yukarı bakış paralizisi, miyoklonus, jitteriness, shuddering, spasmus nutans, haz fenomeni ve tanımlanamayan istemsiz hareket yer aldı.

Gaucher tanısı almış 15 yaşında olan bir kız hastanın 5 yaşından beri gözlerinin aniden istem dışı bir tarafa kaydığı **istemsiz göz hareketi** mevcuttu. Bu hastada hareket sırasında görmeye ait bir sıkıntı yoktu ve gelişmemişti

Yaşları 1 ve 7.5 olan, bir kız, bir erkek iki hastada da günde birkaç kez gelişen aniden gözlerin yukarı doğru dönüp sabitlenip tekrar normal pozisyona geçtiği **tonik yukarı bakış paralizisi gözlemlendi**. Bu hareketin başlangıç yaşı sırasıyla 5 ay ve 7 yaştı. Hareketin süresi; 5 saniye idi. Epileptik nöbetle karışabilecek bir durum olduğundan bu hastalara EEG çekildi ve burada patolojik bulgu saptanmadı. MR bulguları bir hastada normaldi, diğer hastada PVL mevcuttu. Altta yatan sebep bir vakada HİE olarak düşünüldü, diğer vakada ise herhangi bir sebep saptanmadı.

HİE öyküsü olan bir yaşında erkek hastada **miyoklonus** saptandı. Bu hastanın kranial MRG'si normaldi. Tetkiklerinde bir özellik saptanmadı. Hastaya klonezepam başlandı. Şikayetler belirgin azaldı. Ancak 3 ay kadar sonra çekilen EEG de miyoklonik deşarjlar saptandı.

HİE öyküsü olan bir yaşında diğer bir erkek hastada **jitteriness**

mevcuttu. Jitteriness tüm ekstremitelerde izlenmekteydi. Bu hastaların labaratuvar tetkiklerinde anormallik yoktu. Kranial MRG'si normaldi. Fenobarbital tedavisi ile bulgularında belirgin azalma sağlandı.

Shuddering bir yaşında erkek bir vakada mevcuttu, Hasta yenidoğan sarılığı sebebiyle fototerapi almıştı. Kranial MR normaldi. Tedavi verilmedi ve 6ay sonra bulgular kayboldu.

Spasmus nutans tanısı ile izlenen 2 aylık yaşında erkek hasta baş sallama, başın bir tarafa kayması ve nistagmus bulguları ile başvurmuştu .

Muayene ve laboratuvar ve kranial MRG normaldi. Hastaya herhangi bir tedavi verilmedi ve yakınmaları da 8 ay sonra kayboldu.

Sekiz yaşında bir erkek hasta 4 yaşından beri devam eden yakınmalarla başvurdu. Yakınmaları oturduğu yerde bacaklarını üst üste getirerek birbirine sürtme, bu sırada kasılır gibi olma, yüzde kızarmanın ve sabit bakışın eşlik ettiği, bilincin kaybolmadan garip ses çıkardığı ve birkaç dakika sonra normaleştiği şeklinde idi. Bu nedenle 1,5 yıl kadar önce başvurduğu merkezlerce epilepsi tanısı konularak üç değişik antiepileptik ilaç kullandığı ancak şikayetlerinin geçmediği öğrenildi. Bu öykü ve hastanın kamera çekimleriyle bu n hareketlerin masturbasyon (**haz fenomeni**) olduğuna karar verildi. Aldığı ilaçlar kademeli kesildi, psikiatriden destek alındı ve 6 ay içinde bu hareketlerde belirgin azalma gözlendi..

Ataksi telenjiyektazi tanısıyla izlenmekte olan 10 yaşında bir kız vaka özellikle gövde ve karın bölgesinde yüksek frekanslı, kaba amplitüdü, uykuda geçen, heyecanla ve hareketle şiddetlenen herhangi bir hareket bozukluğu sınıflamasında **tanımlanamayan istemsiz hareketi ile başvurdu**. Hasta bizim dışımızda değişik merkezlere başvurmuş değişik süre ile valproik asit, klonezapam ve lorezapam tedavileri denenmiş ancak kısmen fayda sağlanmıştı. Steroid tedavisiyle istemsiz hareketler seyrekleşti. Kranial MR'ında serebral ve serebellar atrofi saptandı, ek muayene ve laboratuvar tetkikleri normaldi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hareket bozuklukları, kendi içinde bir çok alt gruba ayrılan ve her birinin patofizyoloji, etiyoloji, tanı ve tedavisi farklı olan heterojen bir hastalık grubudur (1). Bazal ganglia, serebral korteks, serebellum ve diğer motor yolların durağan veya ilerleyici fonksiyon bozukluğu ile birlikte. Hareket bozukluklarını tanımlamak ve sınıflamak prognozu tayin etmek açısından önemlidir. Klinikte karışık, sıklıkla değişken ve hatta bazen garip tablolarla izlenmektedir. Bu hareketler sıklıkla diskinetik SP de görülürken, bazen de doğuştan yada dejeneratif hastalıklarda izlenir. Hareket bozuklukları ile ilgili olarak erişkinlerin aksine çocuklarda yapılan çalışmaların az olması nedeniyle hastalığın çocuklardaki sıklığı, klinik özellikleri, gidişi ve tedavisi ile ilgili bilinenler de kısıtlıdır (2). Erişkinde hasarın olduğu bölgenin yeri ve hasarın derecesi klinik ile uyumluluk gösterirken çocuklarda beyin gelişimi tamamlanmadığından bu uyum yoktur. Bu nedenle çocuklarda geniş bir zedelenme alanına rağmen hafif bir klinik belirti görülebilir veya çocuk büyüdükçe belirti ve bulgular daha da belirginleşebilir (6). Bu nedenle çocuklarda görülen her hareket bozukluğu bütün özellikleriyle ayrı ayrı incelenmeli ve araştırılmalıdır.

Fernandez ve ark.'nın (1) bozukluğu olan 684 vakada yaptığı bir çalışmada en sık hareket bozukluğunu tik (%39), ardından distoni (%24), ve kore (%19) olarak bulmuşlardır. Diğerleri, karışık hareket bozukluğu (%8), hipokinetik hareket bozukluğu (%2), miyoklonus (%2) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hareket bozuklukları içerisinde en sık tremor (%25) bulunmuştur ve bu grupta da başlıca neden olarak esansiyel tremor (%22.8'i) saptanmıştır. Diğerleri sırayla distoni (%20.1), kore (%15.7), stereotipik hareketler (%11.7), atetoz (%9.7)dur. Diğer istemsiz hareketler, miks grup olan koreoatetoz-distoni, tikler, TUG, istemsiz göz hareketleri, spasmus nutans, jitteriness, shuddering, haz fenomenidir.

Tremor vücudun bir veya birden fazla bölgesinde ortaya çıkan istemsiz, hiperkinetik, ritmik sallama hareketleridir. Bu hareketler tik ve miyoklonustan farklı olarak düzenli bir amplitüd, kuvvet ve hızda oluşur (1, 7). Genel

populasyonda 1.5/10000 olarak bildirilmekle birlikte çocuklara ait veri yoktur. Yapılan çalışmada tremor hareket bozuklukları arasında sıklığı %10-20 olarak bulunmuştur (1). Tremor erkeklerde daha sık görülmektedir ve Fernandez'in çalışmasında erkek/kız oranı 2/1'dir yaş ortalaması 5.98 yaşdır.

Bizim vakalarımızın yaş ortalaması 11.75 (0,5-18yaş), olup literatüre göre hastalarımızın yaşı daha yüksekti.Hastalarımızda tremorun başlama yaş ortalaması; 9.43'tür (0,5-17yaş). Bu daha küçük çocuklarda ailenin bunu anormal hareket olarak düşünmemesinden ve daha büyük yaştaki çocukların okul yada günlük diğer aktivitelerinde sosyal olarak etkilenmeleri nedeniyle daha çabuk başvurmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tremorlar etiyojije, lokalizasyona, sıklığına, oluş durumuna ve klinik seyrine göre sınıflandırılmaktadır. Etiyojije göre idiopatik veya sekonder olarak 2 gruba ayrılırlar. İdiopatik tremorda herhangi bir neden saptanamaz ve biyokimyasal, radyolojik bulgular normaldir. Sekonder olarak bilinen sebepler hipoksi, hiponatremi, asidoz, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi akut metabolik bozukluklar ve fenilketonüri, Wilson hastalığı gibi kronik metabolik bozukluklar, beta adrenerjik, antiepileptikler, steroid, immünosupresif gibi ilaçlar, alkol ve toksik maddeye bağlı, enfeksiyon, nöropatiler, intrakranial kitle, kanama, infarkt, enfeksiyon, vasküler patolojiler gibi nörolojik sorunlar, endokrinolojik, nütrüsyonel, travma sonrası, çocuklukta başlayan parkinsonizmdir. Çalışmamızda ise 7 (%22.5) vakada tremor idiopatik (esansiyel tremor), 23 (%77.5) vakada ise sekonder olarak gelişmişti. Bir vakada etiyojije tam anlaşılammıştır.

Fizyolojik tremor, çıplak gözle çok zor görünen 9 yaş öncesi ve yaşlılarda frekansı düşük, orta yaşlarda daha yüksek olan, sıklıkla stres, heyecan, anemi, tiroid fonksiyon bozukluklarında, hipoglisemide, feokromostomada, kafein tüketiminde görülen ve günlük aktivitelere engel olmayan postural bir tremordur (40). Çalışmamızda tremor hastaların çoğunda hastada stres, heyecanla , açlıkta arıyordu ancak hepsinde de bir sebep gösterilmiştir.

Literatürde en sık görülen bir hareket bozukluğu olarak esansiyel tremor bildirilmiştir (1). Çalışmamızda ise ilaca bağlı gelişen tremor (%32.2) en çok

görülen tremordur. Bunu esansiyel tremor (%22.8) izlemektedir. Diğer saptanan sebepler literatürdekine benzer olarak , menenjit-ensefalit (2), intrakranial kitle (2), HİE (1), vasküler patolojiler (1 hipertansiyon, 1 anjiom), psikojenik hastalık (1 depresyon, 1 anksiyete), nöropati (1) ve travma (1), tüberküloz menenjit (1), kobalamin metabolizması bozukluğuna bağlı B12 eksikliğidir (1).

İlaça bağlı olan tremor postural ve kinetik tremor şeklindedir. En sık antiepileptik ilaçların kullanımı sırasında gelişir. Bu ilaçlar fenitoin, valproik asit, karbamezepin, lamotrijindir (40). Daha nadir görülen ilaçlar arasında beta-adrenerjikler ve kortikosteroidlerdir. Bir çalışmada valproik asit kullanan hastalarda tremorun %15 geliştiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada da VA'in dozu günlük 750 mg ı aşıldığında tremor gözlemlendiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda valproik asit, karbamezepin, antipsikotikler en fazla tremor nedenidir. Tremor gelişen hastaların sadece ikisinde antiepileptiklerin kan düzeyi yüksektir. İlaça bağlı tremor her zaman dozla ilişkili olmamaktadır.

ET herhangi bir yaşta başlayabilir. Vakaların %50'sine yakını çocuklukta tanı almaktadır (137, 138). Ortalama yaşı 8.8 olan ve 20.3 yıl izlenen 39 hastada ET'nin klinik özellikleri tanımlanmıştır. %74'ü erkek olup, %46'sında nörolojik sorunlar, %28'inde de distoni saptanmıştır. Akrabada tremor öyküsü değişik çalışmalarda %50-80 olarak verilmiştir, Bizim vakalarımızın ailesinde literatürdekine yakın tremor öyküsü mevcuttur (%42.8). Bu otozomal dominant geçişi desteklemektedir. ET da kranial MRG'da bulgular normal olmakla beraber, fonksiyonel kranial MRG'de etkilenen tarafın karşı tarafındaki serebellumda, red nükleus ve globus pallidumda nöronal aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Bizim vakalara tümüne kranial MRG çekildi ve normal bulgular mevcuttur.

Enfeksiyon, menenjit, tüberküloz menenjit seyrinde de beyin, bazal ganglion yada serebellumun tutulumuna bağlı tremor gelişmektedir. Ancak burada her zaman kranial görüntülemelerde lezyonun gösterilmesi mümkün olmamaktadır. Bizimde bir hastamızda suçiçeğine bağlı meningoensefalit sırasında tremor gelişmiştir ve bu hastada diğer serebellar testler hafif anormallik gösterdi. Bu hastamızın kranial MRG'de serebellar atrofi saptanmıştır. Diğer hastada etiyolojisi saptanamayan ensefalit öyküsü

mevcuttur.

B12 eksikliğinde tremor değişken siddette ve sürede olup eksikliğin ilk bulgusu olarak da görülebilir. Bu vakalarda MRG'de beyin atrofisi ve myelinizasyon gecikmesi ortaya çıkabilir. Bazende B12 tedavisi başladıktan sonra tremor gözlenebilir. Sık enfeksiyon sebebiyle hastaneye yatış öyküleri olan bir yaşındaki erkek hastada tremor iki elde, istirahatta ve postural olarak gözlenmiştir. Bu hastada kobalamin defektini düşündüren laboratuvar bulguları vardı ancak kesin tanı için gereken enzim tetkiki yurtdışında mümkün olduğundan yapılamamıştır. Hastanın kranial MRG de literatürde de tanımlandığına benzer serebral ve serebellar atrofi mevcuttu. B12 tedavisi sonrası 2 ayda hastanın tremoru düzelmiştir.

Akut metabolik sorunlar (hipoglisemi, hiponatremi, hipokalsemi, asidoz vb) ani gelişen tremora yol açabilirler. Böbrek yetmezliği olan bir hastamızda elektrolit dengesizliği (asidoz, üremi, hiponatremi) olduğu dönemde tremor gelişmiştir ve destek tedaviyle 2 hafta içinde bulgular gerilemiştir.

Hareket bozukluklarının sık görülen nedeni olan HİE'de diğer istemsiz hareketlere göre tremor daha az görülmektedir. Bizim de bir vakada etiyojide HİE saptanmıştır.

Travmadan genellikle 3-18 ay sonra ve özellikle dentatorubrotalamik yolların hasarı sonucu tremor gelişebilmektedir (1). Tedaviye yanıt kısmendir. Bir hastamızda trafik kazasından 9 ay sonra tremor gelişmiş olup, kranial MRG' de bulguları normaldir.

Tremor intrakranial kitlede, inmede serebellumda yada bazal ganglionlarda veya bunlarla motor bağlantılarındaki hasar gibi beyindeki yapısal anormalliklere bağlı gelişebilmektedir. Bir vakamızın tremorla başvurduğunda yapılan kranial görüntülemesinde pineoblastom saptanmıştır ve opere edilmiştir, ancak hala tremoru devam etmektedir. Diğer hastada ataksi ve tremorla başvurmuş ve medullablastom tespit edilmiştir. Buradaki tremor serebellar hasara bağlı gibi görünmektedir.

Konversiyon bulgusu olarak tremor erişkinde yaygın olmakla birlikte çocuktada görülebilmektedir. Burada tremor sürekli veya aralıktır, tek yada çift taraflıdır, çocuğun dikkati bir tarafa çekince azalır kaybolabilmektedir (159). Bu

bazen tremoru olan bir aile bireyini taklit amacıyla yada dikkat çekmek için gelişebilmektedir (160). Ani gelişen, değişken şekillerde ve değişen lokalizasyonda izlenen çok şiddetli olan, dikkat başka yöne çekilince azalan yada kaybolan, sık tekrarlayan ve ilaçlara direnç gösteren tremorda psikojenik tremorun hatırlanması gereksiz tetkik ve tedavilerle zaman kaybedilmemesi açısından önemlidir (161, 162). Bizimde biri kız , biri erkek 2 vakada bu şekilde tremor izlenmiştir. 2 vakadada etiyolojiye yönelik tetkikler normaldi ve psikiyatri bölümüyle yapılan konsültasyonda kız vakada depresyon, erkek vakada anksiyete tanısı konuldu. Her ikisinde de tremorun aile içi sorunlar ve kendilerine karşı ilgisizlik nedeniyle dikkat çekmek amacıyla geliştiği düşünülmüştür. Psikoterapi sonrası bulgular kısa sürede hafifleyerek kayboldu, ancak erkek vakada zaman zaman stresle tremor geliştiği bildirilmektedir. Tremorda bazen muayenede diğer nörolojik bulgular olsa bile her zaman bir neden bulunamaktadır.

Doğum ve gelişim öyküsü normal olan bir erkek vakamızda 3.5 yaşında myoklonik nöbet başlamış, VA tedavisi kullanmış. Muayenede serebellar testler anormaldi ,kranial MRG de serebellar atrofi saptanmıştı, ancak yapılan biyokimyasal tetkikler normaldi, aile öyküsü yoktu. Hastanın nöbetlerden önce tremor ve ataksisi olduğu bilinen hastada VA e bağlı tremorde artış olsada altta yatan sebebin serebellar bir patoloji olduğu düşünülmüştür.

Tremor ailesel, diabet, vaskülit, porfiriya ya bağlı nöropati gelişen çocuklarda da tanımlanmıştır (43, 44). Marinos ve ark.'ı (45) değişik sebebe bağlı nöropati gelişen 11 vakada EMG ile de gösterilen, üst ekstremitede distalde, ince, postural tremor saptamışlar ve nöropatinin immünosupressif veya steroid tedavisiyle düzeldiğini, ancak 2 hastaya ayrıca propranolol verildiğini, 4 vakada sonradan tremorun tekrarladığını bildirmişlerdir. Yine bazı çalışmalarda Guillain Barre Sendromu ve kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatide de tremor bildirilmiştir (46-48). Ayrı bir santral sinir sistem patolojisi saptanmayan bu grup hastada tremorun sebebi anlaşılamamıştır. Çalışmamızda klinik ve EMG bulgularıyla bir kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati gelişen ve steroid tedavisi alan bir vakamızda ellerde postural tremor gelişmiş olup, bu vakaya tedavi olarak propranolol verildi ve 3 ayda bulgular azalıp kayboldu.

Buradaki nedenin steroid tedavisinden, kas güçsüzlüğünden veya periferik sinirlerdeki propriyoseptif akımların ileti defektine bağlı veya kas içcikleri kaybından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Oluş şekline göre tremor sadece dinlenirken olduğu gibi istirahat, ellerin öne uzatıldığındaki gibi yerçekime karşı gelişen postural, istemli hareketler sırasında, yada bir eylem gerçekleştirirken gözlenen kinetik tremor olarak sınıflandırılır. Postural tremor bazen ayrı bazende kinetik grup içinde kabul edilmektedir. Hedefe yaklaşırken belirginleşen intensiyonel tremor ise daha sıkça serebellar fonksiyon bozukluklarında görülür ve kinetik grupta incelenmektedir. İzometrik tremor ise eli masa üzerine dayandığında kasın sert bir cisme karşı kasılmasıyla ortaya çıkan tremordur (40). Hastalarımızın 18'inde (%58) postural, birinde (%3.2) sadece hareketle, birinde (%3.2) istirahatte iken, birinde (%3.2) intensiyonel tremor şeklinde izlenirken, kalan vakalarda tremorlar karışık şekilde gözlenmiştir.

Tremorlar genelde el ve başta, yaşla birlikte ayaklarda da görülebilmektedir. Baş tremoru literatürde tanımlanan hayır der gibi başın sağa sola sallanması şeklindedir. Jankovic'in geniş serilerinde tremorlu hastaların çoğunda ekstremitte tremoruna baş ve boyunda da tremor eşlik etmektedir. Bizim vakalarımızda ise 3 vakamızda el ve baş tremoru birlikteyken bir vakamızda (psikojenik tremorlu vakada) el ve ayakta tremoru, geri kalan vakaların tümünde sadece ellerde tremor gözlenmiştir.

Kranial MRG vakaların 21'inde (%67.7) normalken, 9 (%29.0)'unda anormal bulunmuştu. Patolojik bulgular; serebral ve/veya serebellar atrofi (3 vaka), kafa operasyonu sonrası değişiklikler (2 vaka), Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES) bulguları (1 vaka), ensefalomalazik alanlar (1 vaka), tüberkülom (1 vaka), sağ frontalde anjiom (1 vaka) dur. Bazal ganglia tutulumu hiçbirinde saptanmadı. Bir hastaya kranial MRG yapılamadı.

Hastalara yapılan laboratuvar tetkikleri; tam kan sayımı, tam kan biyokimyası, akut faz reaktanları, tiroid fonksiyon testleri, kanda ve 24 saatlik idrarda bakır, kanda seruloplazmin, B12, folik asit, idrar ve kan amino asitleri düzeyleri, enfeksiyon paneli şeklindedir. Bu çalışmalar sonucunda 2 hastada, B12, folik asit düzeyi düşük, 2 vakada PTH seviyesi yüksek olarak saptandı.

Bacaklarda güçsüzlük şikayetiyle başvuran, DTR'leri alınmayan, geçirilmiş ÜSYE öyküsü olan 14 yaşında bir hastaya EMG yapılmış ve polinöropati bulguları saptanmıştı.

Sekiz hastanın tremoru hafif olup tedavi verilmemiştir. 8 hastada tremora yol açan ilacın doz azaltımı yada kesilmesi şeklinde tedavi yapılmıştır. 9 vaka propranolol, 2 vaka primidon almıştır. 2 hastaya B12, folik asit vitamini başlandı. İntrakranial tüberküloz geçiren hastada tüberküloza yönelik tedavi sonrası tremor ek tedaviye gerek olmadan düzeldi. Bir hastanın spastisitesi de vardı ve sadece FTR uygulandı. Tremoru şiddetli olan 10 hastada tamamen veya kısmen düzelmeye gözlenirken, biri intakranial kitle, biri frontalde anjiom ve biri esansiyel tremor olan 3 hastada tremor tedaviye yanıtı olmamıştır.

Tremor 11 hastamızda akut, 20 hastamızda ise kronik olarak gelişmiştir. Genellikle zor tanınabilecek kadar hafif olmakla birlikte, ciddi fonksiyon bozukluklarına yol açabilecek kadar şiddetli de olabilir. Vakalarımızın 22'sinde (%71) tremor günlük yaşamı kısmende olsa etkileyecek şiddetteydi. Erişkinler tremora adapte olup bunu kısmende olsa baskılayabilirler ancak çocuklar bunu başaramayıp yazı yazma, yemek yeme gibi fonksiyonlarda zorluk yaşayabilmektedirler. Büyük çocukların fonksiyonel yetersizliğin yanı sıra özellikle çevrenin dikkatini çekmesi nedeniyle sosyal sorunları yaşadıklarında dikkate alınırsa tremorun erken tanınması, tedavisinin düzenlenmesi hem günlük işlevlerin daha rahat yerine getirilebilmesi ve psikolojik sorunların önüne geçilmesi için gereklidir.

Bu çalışmada da bu kadar sık görülen ancak hala tanımlanmasında zorluklar olan tremorun altında birçok sebep olabileceğini gözlemiş olduk, ve çocuklardaki çalışmalar yaygınlaştıkça daha uygun bir sınıflama ve yaşa uygun tedaviler geliştirileceğini düşündürmekteyiz.

Distoni sürekli agonist ve antagonist kasların aynı anda kasılmasıyla ortaya çıkan, tekrarlayıcı, postür değişikliğine sebep olan istemsiz hareketler olup çocuklarda prevalansı hakkında kesin bilgiler yoktur ancak Fernandez-Alvarez' in bildirdiği sonuçlara göre tikten sonra ikinci sıklıkta (%24) görülen hareket bozukluğudur (1). Distoni hafif vakalarda tanınması ve diğer hareket bozukluklarından ayırtilmesinde zorluk olması nedeniyle bazen tonus artışı,

bazen nöbet ile karıştırılmaktadır. Dolayısıyla teşhis, tanı ve tedavisi gecikebilmektedir. Çalışmamızda da tremordan sonra ikinci sıklıkta (%20.2) görülen hareket bozukluğu olmuştur. Belirgin bir cinsiyet farkı daha önceki çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da bulunmamıştır. Hastaların 16'sı (%61.5) erkek, 10'u (%38.5) kızdır. Hastaların yaş ortalaması; 8.2 yaşdır (1-17). Distonili hastaların %30'unda bulgular 20 yaş öncesi geliştiği değişik yayınlarda bildirilmiştir (1). Çalışmamızda başlama yaşı ortalaması 5.01 yaşdır (0.5-17 yıl). Distoniye sıklıkla atetozun eşlik ettiğini gösteren çalışmalar vardır ve bizim 12 vakamızda eşlik eden diğer hareket bozukluğu atetoz, 1 vakada da tiktir.

Distoni primer ve sekonder distoni olarak sınıflandırılmış olup ilkinde herhangi bir nörolojik sorun (piramidal, kognitif, serebellar, duyuşal vb) olmadan sadece distoni vardır. Sekonder olanlarda en sık sebep SP olarak bildirilmiştir. (1, 68). Primer distoni insidansı geniş serili bir çalışmada %71, sekonder distoni ise %29 bulunmuştur . Çalışmamızda ise %96 sekonder distoni saptanmıştır ve kendi vakalarımızda en sık sebepler HİE (%30.7), sarılık (%15.3), menenjit-ensefalit (%7.6)'dir. Diğer nedenler arasında rubella, Wilson hastalığı, periferik sinir yaralanması, elektrik çarpması sonrası gelişen anoksi, ilaç yan etkisi vardır. 12 (%46) hastada bulgular akut , 14 (%54) hastada kronik olarak gelişmiştir.

SP'li çocukların %10'unda çoğunlukla distoninin oluşturduğu hareket bozuklukları mevcuttur. Hareket bozuklukları sıklıkla SP'nin spastik ve diskinetik tipinde görülmektedir. İkincide ekstrapiramidal bulgular daha belirgindir (1). Genel olarak etiyojide perinatal asfiksi (%58) sorumludur. Kernikterus diskinetik SP'nin eskiden beri en bilinen nedeni olmasına karşın günümüzde gelişmiş ülkelerde nadir görülmektedir. Hiperbilirubinemi hipoksi ile birlikte olduğunda risk artar. Çalışmamızda SP ve distonisi olan 21 hasta bulunmaktadır ve literatüre benzer olarak distoni SP'nin tüm tiplerinde izlenmiştir. En sık spastik SP'de gözlenmiştir (tetraparezik SP 14, hemiparezik SP 3, diskinetik SP 2, ataksik SP 2) SP'de semptomlar, hipoksik zedelenmeden bazen birkaç ay, bazen de yıllar sonra ortaya çıkması zedelenmenin ilerleyici olması, yaş ile birlikte artan eşik değeri veya sinaptik plastisite ile açıklanabilir

(6).

Distonide tutulan yer yaşa göre değişiklik göstermektedir. Çocuklarda daha çok distalde görülürken erişkinde baş, boyunda yaygındır (105). Erişkinde distoniler genellikle yüz, boyun, kolda başlar ve nadiren yayılırken, 26 yaş öncesi başlayan distoniler fokal başlasada jeneralize olmaya meyillidir (73, 74). Fokal distoniler en sık boyunda tanımlanmıştır. Sekonder olanlar ise daha sıklıkla jeneralizedir (74). Bizim hastalarımızda fokal distoni daha siktir (%34.6). Jeneralize distoni ise (%23) ikinci sıklıktadır. Ayrıca %11.5'inde segmental, %7.7'sinde multifokal, %7.7'sinde hemidistoni görülmüştür. Kalan vakalarda distoni sadece üst ekstremitede izlenmektedir. Fokal distoniler en sık tek taraflı kolda izlenmiştir. Sadece servikal distoni bir vakada saptanmıştır. Hemidistoniler etioloji açısından lokalizasyon gösterebilmesi nedeniyle önemlidir, genellikle sekonder distoni varlığını gösterir. Hemidistoni, yayınlarda değişen oranlarda (%30-50) olarak görülmektedir (1, 71). Bu vakaların %75'inde hemisferlerden karşı tarafta (daha sık putamende olmak üzere bazal ganglionlarda) yapısal bir bozukluk olduğu bildirilmiştir (68). Çocuk ve erişkinde benzer oranda görülür. Genelde kanama, infarkt (%85) yada perinatal travma (%20) altta yatan sebeplerdendir. Bizim 2 vakamızda sağda hemikore vardı. Vakalardan biri yenidoğan döneminde menenjit geçirmiş ve kranial MR'ında solda putamen ve nükleus kaudatusta intensite artışı mevcuttu. Diğer vaka 6 yaşında elektrik çarpma sonrası anokside kalma öyküsü mevcuttu ve kranial MR'ında solda ensefalomalazik alanlar saptandı. Görüntülemeledeki anatomik lezyonla klinik ilişkisi burada gözlenmiştir.

Primer distoniler arasında en sık dopa yanıtı distoninin görüldüğü bildirilmiştir (4). Bizim 17 yaşında bir erkek hastamız ani gelişen önce boyunda, birkaç gün sonrada omuzda kasılma hissi, ağrı nedeniyle başvurmuştu. Hastanın büyük erkek kardeşinde de aynı yaşlarda benzer bulgular olduğu ve botulinum toksini uygulandığı öğrenilmiştir. Heyecan, stresle artıyor ,uykuda azalıyordu. Hastada segmental distoni saptandı. Distoninin bir özelliği özellikle fokal distonilerde sensoriel uyarılar ters yönde yapılan hareketle (sensoriel hile), hatta yalnızca hareketi düşünmekle rahatlama sağlanabilmektedir (72). Vakamızda distoniyi hafifletmek için eliyle öbür taraf çene ve boynu ovalıyordu.

Hastamıza L-dopa verildi ancak yanıt alınamadı, Baklofen başlandı, ancak yüksek dozda ve FTR ile birlikte bulgular 6 haftada azaldı. Tüm etiyolojiye yönelik tetkikler normal olarak bulundu. Distoniyle başvuran ve nedeni bulunamayan distonisi olan tüm olgularda kısa süreli (3-10 gün) L-dopa tedavisi (5-30 mg/kg/g) denenmelidir (4, 6). Yanıt alınmazsa fokal yada segmental distonide botulinum toksininden önce yüksek dozda baklofen tedavisinin faydalı olabileceğini bu vakamızda gözledik. Bu vaka sporadik (primer) distoni olarak tanımlandı, ancak DYT mutasyonları çalıştırılmadı.

Nöbet şikayetiyle başvuran bir erkek hastamızın muayenesinde bilinci açıktı, dil sürekli dışarıda ve hareketlerini kontrol edemiyordu. Hasta soluk almada zorlanıyor, konuşması anlaşılıyordu. Psikiyatride depresyon nedeniyle izlendiği ve antipsikotik aldığı öğrenildi. Hastaya kullandığı ilaca bağlı oromandibulolingual distoni tanısı kondu ve biperiden HCL (akineton) 3mg iv uygulandı. Antipsikotik ilaç kesildi. 24 saatte bulgular düzeldi. Bu vakada da olduğu gibi hareket bozuklukları bazen nöbet yada nöbet benzeri paroksistik durumlarla karıştırılabilmektedir. İyi gözlem, bu grup hastalıkları akla getirmek gerekmektedir. Aksi halde gereksiz tetkik ve tedaviler ile hastaya zarar vermek mümkündür.

Wilson hastalığında %50 nörolojik bulgular vardır ve bunlar; tremor, konuşmanın bozulması ve ardından distonidir. Distoni genellikle fokal başlayıp jeneralize olur (1). 13 yaşında bir kız hasta birkaç aydır konuşmasında bozulma, elde ve ayakta istemsiz hareketler sebebiyle başvurmuştu. Ablasının karaciğer bulguları, kuzeninin nörolojik bulguları hakim olan Wilson hastalığı tanısıyla izlenmekte olduğu öğrenildi. Hastamızda konuşma bozukluğu, el ve ayakta distoni ve atetoz gözlenmiş olup Keiser Fleicher halkası saptandı. Wilson hastalığında kranial MRG'de kortekste beyaz cevherde, beyin sapında, bazal ganglionlarda T2 kesitlerde intensite artışı ve korekte atrofi saptanır (73). Bu bulgular tedavi sonrası gerilemektedir. Bizim vakada da serebellar atrofi ve bilateral putamen ve nükleus kaudatusta intensite artışı mevcuttur. Laboratuvar bulguları, klinik bulgular ve aile öyküsüyle Wilson hastalığı tanısı konmuştur. Hastalık için Trientine tedavisi başlandı. Distoni için ilaç verilmedi, sadece FTR tedavisi uygulanmıştır. Trientine tedavi başlanmasını izleyen 2 ayda hafif

konuşma bozukluğu dışındaki bulguları hafifledi, 6. ayda düzeldi.

Laboratuvar tetkiklerinde sadece Wilson hastasında hastalığa spesifik bulgular saptandı (24 saatlik idrarda bakır yüksek, seruloplazmin düşük, 24 saatlik idrarda bakır düzeyi). Diğer hastalarda ise bir özellik saptanmadı.

Kranial MRG 10 hastada (%38.4) normal 16 vakada (%61.6) anormal olarak saptanmıştı. Bunlar 3 hastada serebral atrofi, 3 hastada ensefalomalazik alanlar, 2 hastada T2 kesilerde intensite artışları, 1 hastada kitle, 1 hastada beyaz cevher kaybı şeklindeydi. Hastaların 3'ünde (%11.5) bazal ganglion tutulumu (ensefalomalazik değişiklikler, putamen ve nükleus kaudatusta intensite artışı, bazal ganglialarda intensite artışı) mevcuttu. 3 hastaya MRG yapılamadı.

Distoni şiddeti olduğu duruma göre değişir. Göreve özgü gelişende yazı yazma, daktilo kullanma, piyano çalma gibi belirli aktivitelerde zorlanmaya sebep olmaktan, ağır statusa yol açacak kadar şiddette distoni gelişebilir (68, 69). Çalışmamızda 26 hastanın 17'sinde (%73) distoni günlük yaşamı etkileyecek kadar şiddetliydi.

Distoni tedavisini etiyolojik ve semptomatik düşünmek gerekmektedir. Çocukluk ve adölesan başlangıçlı segmental veya jeneralize distoni, hastalarında genellikle oral ilaç tedavisi başlanılmaktadır. Dopa yanıtı distonileri dışlamak için ilk tedavi L-dopa olmalıdır (73). Diğer kullanılan ilaçlar, baklofen, antikolinerjikler, klonezepam, karbamezepin, meksiletin, IVIG, tetrabenazindir (36). Fokal distonilerde, erişkinde daha yaygın kullanılan botulinum toksin A tedavisi yararlı olmaktadır (31). Bizim çalışmamızda bulguları hafif olan 11 hastada sadece FTR uygulanırken; 14 hastaya ilaç verildi. En çok kullanılan ilaçlar baklofen, L-dopa, pimozid, klonezepam olup fokal distonisi olan iki hastaya da botulinum toksini uygulanmıştır. İlaça bağlı distoni gelişen diğer hastada etken ilaç kesildi ve biperidine tedavisiyle bulgular hemen düzeldi. Tedavi sonrası 21 hastada kısmen düzelme varken, 3 hastada tam iyileşme olmuştur, 2 hasta da tedaviye yanıt yetersizdi. Hastalarda bir süre sonra kontraktür gelişmesi sebebiyle cerrahi tedavi gereksinimi en çok bu grupta olmaktadır. Bizimde 3 vakamız gelişen kontraktürler sebebiyle operasyon geçirmişti. Daha önce yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi jeneralize

distonilerde tüm tedavi yöntemlerine karşın yarar daha azdır veya geçicidir (4, 5).

Kore ekstremitelerin proksimalinde, boyunda, gövdede ve yüzde görülen frekansı düşük, ampilitüdü yüksek, ritmik olmayan, eklemden ekleme yayılan istemsiz, hızlı, gelişigüzel hareketlerdir. Çalışmamızdaki tüm hareket bozuklukları içinde kore 3.sırada olup 20 vakamızda saptanmıştır (%15). Kız erkek oranı eşittir. Sydenham ve primer bazı kore tipleri özellikle belli yaş grubunda görülsede genel olarak kore değişik yaş gruplarında görülmektedir. Hastalarımızda yaş ortalaması 8.35+ 5.97 (5 ay-17 yaş), hareketlerin başlama yaşı ortalaması 7.07+ 5.06'dır (5ay-14yaş).

Kore idiopatik veya genetik kaynaklı olunca primer, altta yatan enfeksiyöz, immünolojik, vasküler, ilaç, toksik, metabolik vb sebepler saptanırsa sekonder olarak sınıflandırılmaktadır (1). Primer kore literatürde sık bildirilmesine rağmen, çalışmamızda hiç saptamadık. Yapılan çalışmalarda sekonder kore grubunda en sık Sydenham ve ilaçlara bağlı kore bildirilmektedir (16, 18).

Ayrıca kore SLE, vaskülitler, anoksi/hipoksi yapan durumlar, menenjit/ensefalit, tüberküloz menenjit, Lyme hastalığı, HIV enfeksiyonlarında, hipo/hiperglisemi, hipo/hipernatremi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hepatik ve renal yetmezlik, postoperatif ensefalopati, hipoparatiroidizm, hipertiroidizm, inme sonrası görülebilmektedir (75).

Çalışmamızda Sydenham kore literatürdeki gibi en sık kore nedenidir (%30), Diğer sık sebepleri HİE (%20), psikojenik hareket bozukluğu (%15) olarak gözledik. İlaça bağlı gelişen kore çalışmamızda saptamadık. Ayrıca anti-fosfolipid antikör sendromu, menenjit / encefalit, sarılık, Wilson hastalığı diğer kore nedenleridir (1). Bir vakamızda sadece epilepsi-kore birlikteliği vardır. Bir vaka infantil alternan hemipleji, MMR, epilepsi tanısıyla izlenmekteyken status epileptikus tablosunda yatırıldığında nöbetleri durduktan 1 hafta sonra koreiform hareketleri gelişti, Hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde bir anormallik saptanmamıştır Muhtemelen status sırasındaki anoksiden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Tedavi verilmeden izlenen hastada kore bulguları birkaç hafta sonra kendiliğinden kaybolmuştur

Kore çocuk vakalarda sıklıkla akut yada subakut gelişmektedir (66). Akut olanlar saat, haftalar içinde gelişirken kronik olan primerdir ve statik yada progresif bir ensefalopati seyrinde gelişir. Akut ve kronik ayırımının yapılması tanıya yardımcı olabilmektedir. Bizim 12 hastamızda kore (%60) akut, 8 hastamızda (%40) kronik seyirliydi. Akut olanlar Sydenham koresi, antifosfolipid antikor sendromu, psikojenik kore, Wilson hastalığı ve status epileptikus tablosunda yatırılıp kore gelişen bir kız hastadır. Kronik gelişen kore grubunda enfeksiyon, hipoksi öyküsü olanlar, epilepsi kore birlikteliği olan hastalar vardır.

Wilson hastalığında tremor, distoninin yanı sıra korede bazen ilk bulgu olabilir. Machado ve ark.'ının nörolojik tutulumlu 118 Wilson hastasında yaptığı çalışmada saptanan bulgular dizartri (%91), daha sonra yürüme bozukluğu (%75), distoni (%69), rijidite (%66), tremor (%60), disfaji (%50), kore (%16), atetoz (%14) ve nadiren nöbetler ve piramidal bulgular (116) şeklinde sıralanmaktadır. Bizim 17 yaşında bir kız hastamız, 12 yaşındayken üst ekstremitelerde koreik hareketler, konuşmada bozulma sebebiyle başvurduğunda yapılan araştırmalar sonucu kanda seruloplazmin düşük, 24 saatlik idrarda bakır yüksek, Kaiser-Fleischer halkasının mevcudiyetiyle Wilson hastalığı tanısı almıştır. Kranial MRG'de serebellar ve serebral atrofi mevcuttur. Penisillamine tedavisi başlanmıştır. İstemsiz hareketlerine yönelik L-dopa ve pimozide verilmiştir. Koreik hareketler belirgin azalan hastanın, konuşmasındaki hafif bozukluk devam etmektedir. 40 yaş altında her tür hareket bozukluğu ile başvuran hastalarda mutlaka Wilson hastalığı araştırılmalıdır (116).,

Antifosfolipid antikor sendromunda (AFLS) kore en sık görülen hareket bozukluğu olup bunu diğerleri, distoni,, ballismus, parkinsonizm, paroksizmal diskinezi izler. 17 yaşındaki bir kız hastamızın 13 yaşında kolda koreik hareketleri başlamış ve yapılan tetkiklerde anormallik saptanmamış ve Sydenham koresi tanısı alıp, valproik asit tedavisi başlanmıştır. 9 ay sonra hareketler düzelmiş ve ilaç kesilmişti. 2 yıl sonra tekrar benzer hareketler sebebiyle yeniden tetkik edildiğinde daha önce negatif olan anti kardiyolipin antikorları pozitif saptanmış ve klinik bulgularla antifosfolipid antikor sendromu tanısı konarak valproik asit tedavisi başlandı, ancak tedaviye yanıt

alınamayınca oral steroid tedavisi verildi. 4 hafta sonra bulgular azalıp ve 12. haftada tama yakın düzeldi. AFLS da kranial MRG'de beyaz cevher değişiklikleri ve infarkt alanları izlenebilir, bizim hastamızın görüntüleme bulguları normaldir. Tekrarlayan kore ataklarında antifosfolipid antikor sendromu tanısı akla gelmeli ve daha önce normal saptansada anti kardiyolipin antikorları tekrar ölçülmelidir. Ayrıca SLE hastalarında sekonder AFS gelişebilmektedir. Antikor mevcudiyetinde SLE açısından da incelenmelidir. Hastamızda buna yönelik tetkikler de anormallik saptanmadı (117).

Enfeksiyon ve hipoksi gibi durumlarda özellikle bazal ganglionların ve bunlarla bağlantıdaki motor yolların hasarına bağlı istemsiz hareketler gelişmektedir. Her zaman kranial görüntülemelerde bunlara ait lezyon görülemeyebilmektedir. Bu grup hastalarda nöbetler, kognitif fonksiyonlarda bozulma ek nörolojik bozukluklara eşlik etmektedir (1). HİE, menenjit, sarılık öyküsü olan 5 hastada koreiform hareketler 1yaş altında başlamış ve kronik seyretmiştir. Ayrıca bir hastada epilepsi ve 5'inde de SP bulguları saptanmıştır. Hipoksi ve enfeksiyonlar önlenabilir hastalıklar olması nedeniyle dikkat çekilmek istenmiştir.

Çocuklarda psikojenik hareket bozuklukları %23 olarak bildirilmiştir. Kesin tanısı konan (documented), klinik olarak düşünülen (clinical), muhtemel (probable) ve mümkün olabilen (possible) psikojenik hareket bozuklukları olarak 4 farklı tanım yapılmıştır (160). Akut ve çok şiddetli kore bulgularıyla gelen 3 kız hastamızda da psikojenik kore düşünüldü. Bu tanı yakınlarıyla yapılan görüşmeler, evde kamera çekimi, istemsiz hareketlerin anormal olması, dikkati dağıtılınca yada izlenmedikleri anda tamamen normal bulguların olması, gün içinde aniden değişiklik göstermesi, sürekli olmaması ve aile içi sorunların olması, stres, üzüntüyle hareketlerde artış olması ve araştırma tetkiklerinin normal olmasıyla düşünüldü. 2'sinde jeneralize, 1'inde tek taraf bacakta kore izlenmiştir. Psikiatrik muayene sonucu 2 vaka depresyon, 1'i anksiyete tanısı ile izleme alındı. Psikoterapi ve ilaç tedavisiyle 1 ay içinde istemsiz hareketleri azalıp kayboldu.

SP'li hastalarda her tip hareket bozuklukları görülebilmektedir. Kore tek veya koreatetoz yada miks hareketler şeklinde de daha çok diskinetik formunda

izlenmektedir. Bizimde hastalarımızın 6'sında SP bulguları mevcuttur

Kranial MRG'de organik sebeplerin gösterilmesi, kronik dejeneratif ve metabolik hastalıklarda tanıya yardımcı olmak açısından gereklidir. Ancak her zaman tanı koydurmaz (syndenham koredeki gibi). Hastalarımızın 16'sında kranial MRG'ları normaldir. Anormal bulunan 4 vakanın (%20) 2'sinde serebral, serebellar atrofi (sarılık ve HİE öyküsü olanlar), birinde subdural ampiyem (menenjit öyküsü olan), diğer son vakada serebellar atrofi, putamen ve nükleus caudatusta intensite artışı (Wilson hastalığı tanısı alan) saptanmıştır.

Korede glutaminerjik sistem ve dopaminerjik sistem arasında denge bozulduğundan glutaminerjik aktiviteyi artıran yada dopaminerjik sistemi baskılayan ilaçlar tedavide kullanılmaktadır. Bu amaçla haloperidol, benzodiazepinler, VA, karbamezepin, steroid, IVIG kullanılmaktadır (57, 118, 120). Bizde hastalarımıza VA, baklofen, L-dopa, steroid, haloperidol, klonezapam ve pimozid tedavilerden birilerini verdik. Tedavi alan vakalarımızda İlaça bağlı herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. 8 (%40) hasta tek ilaç kullanırken, 4 (%20) hasta birden fazla ilaç kullanmıştır. 5 (%25) hastanın koreiform hareketleri hafifti. Bunlardan SP bulguları olanlar ayrıca FTR uygulanıyordu. Syndenham kore, vaskülitlerde ve bazı enfeksiyonlarda gelişen kore ve AFS'de gelişen korenin tekrarladığı bilinmektedir. Çalışmamızda VA tedavisi verilen iki hastada tedaviye cevap alınıp düzeldikten sonra (bir vaka Syndenham kore, diğeri AFS) 2 yıl içinde, bir hastada da (Syndenham) 1 yıl içinde kore tekrarlamıştır. AFS hastasına steroid, Syndenham koresi olan hastalardan birine haloperidol ve diğer vakaya da tekrar VA başladık. Tüm hastalarda bir ay sonra kore bulguları düzelmiştir.

Çalışmamızda Syndenham koresi en sık kore (%30) nedeni olarak saptanmıştır. Syndenham koresi, 7-12 arası çocukların 1/3' ünde görülen ARA'in major bulgularından biridir (51). Ülkemizde ARA'in çok görülmesi Syndenham koresinin de sık görülmesini açıklar. Kore insidansı en çok 7-12 yaş arasında görülür. Kız erkek oranı birbirine yakındır ancak 10 yaşından sonra kız/erkek oranının 2/1 olduğu bildirilmiştir (1, 4, 13). Bizim çalışma grubumuzda ise yaş aralığı biraz daha yüksek, 11.5 (6-13 yaş) bulunmuştur ve benzer şekilde kızlarda daha sık olup, kız/erkek oranı 3/1 dir.

Sydenham koreli hastalarda öyküde streptokok enfeksiyonu değişik çalışmalarda %30-99 bildirilmiştir (59). Bizim çalışmada ise 4 vakada (%66.6) geçirilmiş streptokokal enfeksiyon öyküsü vardı. Sydenham korede bulguların enfeksiyondan 1-6 ay içinde geliştiği bildirilmiştir (1, 52, 54). Vakalarımızın 2'sinde çok sık tonsillit öyküsü mevcuttu ve streptokok enfeksiyonu geçirdiği saptanan hastalarda kore enfeksiyondan 1-5 ay sonra gelişmiştir.

Sydenham korede gözlenen nörolojik bulgular, ekstremitelerde istemsiz hareketler, yüzde sırtma, dilde fasikülasyonlar, el yazısında olduğu gibi ince motor hareketlerde bozulma, hipotoni, ve süt sağma belirtisi denilen eli sıkarken belirginleşen kas güçsüzlüğü, yürüme ve konuşmada bozulmadır. Kişilik değişikliği, aniden ağlama, gülme gibi duygu durumunda ani değişiklik, obsesif kompulsif davranışlar, dikkat eksikliği, anksiyete şeklinde psikiyatrik sorunlarda yaygın olup hatta nörolojik bulgulardan önce gelişebilmektedir. Nadir görülen diğer bulgularda nöbet, papil ödem, psödotümör serebri, körlük, ileriki dönemde tikler, tremordur. Bizim hasta grubumuzda başvuru şikayetleri en sık istemsiz hareketler, ekstremitelerde güçsüzlük, konuşmada ve el yazısında bozulmadır. Ayrıca anksiyete, duygu durumu değişikliği, kişilik değişikliği, okul performansında azalma rastlanan diğer bulgulardır.

Hastalarımızın 2'sinde kore jeneralize, 2'sinde hemikore, bir hastada tek taraflı kolda, geri kalan vakalarda sadece üst ekstremitelerde saptanmıştır. Çalışmalarda ise bir tarafta daha belirgin olan jeneralize kore daha yaygın izlenirken, %20-30 hemikore gözlenmiştir (12, 52-55).

ARA'in artrit, kardit, eritema marginatum gibi diğer bulguları Sydenham korede öncesi yada sırasında izlenebilir (1, 13, 58). Çalışmamızda kardit saptanan bir hasta dışında hiçbir vakamızda ARA'in diğer bulguları yoktu. Farklı çalışmalarda olguların %40-75'inde kardit bildirilmiştir (1). Elevli ve ark.'nın (58) 22 Sydenham koreli çocukta yaptığı bir çalışmada sadece oskültasyonla vakaların %23'ünde kardit saptanmıştır. Ekokardiyografi yaptıktan sonra kardit gösterilen vaka %63'ü bulmuştur. 6 vakanın kardiyolojik muayenesi normaldi ve hepsine ekokardiyografi yapıldı. Sadece bir vakada mitral yetmezlik saptandı Bu romatizmal kalp hastalığı tanısı aldı. Tüm Sydenham koresi tanısı alan hastalarda kardiyolojik muayene bulguları normal olsa bile detaylı kardiyolojik

değerlendirme yapılması gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

ARA ile Sydenham koresi arasındaki zaman periyodunun uzun olması nedeniyle laboratuvar tetkiklerinde anormallik saptanamayabilir. Beyaz küre, C-reaktif protein ve sedimantasyon hızı genelde normaldir nadiren hafif artmıştır (118). Vakalarımızda yapılan bu tetkiklerde anormallik saptanmamıştır. ASO farenjitten 4-5 hafta sonra yükseldiğinden kore başladığında titre düşmüş olabilir ,ancak anti-DNAse B titre yüksekliği korede daha sensitiftir (57, 59). Geniş serili bir çalışmada ASO titresi Sydenham koreli çocuklarda %58-76 yüksek bulunurken, bu çalışmada Anti-DNAse ise vakaların %98'inde yüksek saptandı. Bizim çalışmamızda ASO ise 4 (%66.6) hastada yüksek bulunmuştur. Hastalarımızda Anti-DNAse B çalıştırılmamıştır..

Literatürde Sydenham koresi ile hipertiroidi birlikteliği bildirilmektedir (119). Ancak hastalarımızda yapılan değerlendirmede tiroid testleri normal olarak bulunmuştur. Ayırıcı tanıda bazal ganglionu etkileyen pek çok hastalıklar hatırlanmalıdır. Bunlardan AFS, SLE, Wilson hastalığı, enfeksiyonlar ve PANDAS tanımlanan streptokok enfeksiyonları sırasında görülen istemsiz hareketler, ilaç yan etkileri göz önünde bulundurularak tüm tetkikler detaylı yapılmalıdır. Sydenham koresi tanısı alan bir hastamızda üç defa relaps görülmesi nedeniyle yeniden yapılan araştırma tetkikleri sonucu, daha önce negatif olan anti-fosfolipid antikörlerinin pozitifleştiği görülmüştür. Bu nedenle tedaviye cevap vermeyen veya relaps görülen olgularda ayırıcı tanı tekrar gözden geçirilmeli ve daha önce negatif olsa bile tüm tetkiklerin tekrarlanması gerekmektedir. Zaten Sydenham koresinin tanısı akut korenin görülmesi ve altta yatan bir başka nedenin olmadığına gösterilmesiyle konur. ARA'nın diğer bulgularının olması tanıyı destekler ancak zorunlu değildir. %20 vakada hastalarda ARA'e ait bir bulgu yoktur (118).

Kranial MRG genelde Sydenham korede normaldir. Tanıda yadaprognoz belirlemede ek bir fayda sağlamamakla birlikte ,hemikoreli vakaların ayırıcı tanısında gerekli olabilmektedir (52). Zomorodi ve ark.'nın (52) geniş serili bir çalışmasında kranial MRG yapılan 32 Sydenham Koreli çocuğun 8'inde anormal bulgular (beyaz cevherde intensite artışı, bazal ganglionlarda sinyal artışı, petroz kemikte anomali,hipokampalde asimetri,,tip 1

Arnold Chiari malformasyonu) saptanmıştır. Ancak bu bulgular Sydenham koresi için spesifik kabul edilmemiştir. Başka çalışmalarda da beyaz cevher, nükleus kaudatus ve putamande anormal sinyal artışı, yine aynı bazal ganglionlarda genişleme izlenmiştir (62, 63). Bunlar ARA'in bir sonucu yada tesadüfen aynı zamanlı gelişen anormallikler olarak düşünülmüştür. Bizim hasta grubumuzda altı vakanında kranial MRG'si normal bulundu.

Nausieda ve ark.'nın (13) yaptığı bir çalışmada %13-26 hastada aile hikayesinin olduğu bildirilmiş. Genetik yatkınlık üzerinde duran başka yayınlarda mevcuttur (13, 52, 53). Çalışmamızda ailede kore hikayesi bildirilmemiştir.

Sydenham korede motor fonksiyonların bozulması ve kendini yaralama riski nedeniyle çeşitli tedaviler uygulanmaktadır. Öncelikle yatak istirahati gerekebilir, dış uyaranlardan ve travmadan kaçınmak gerekir. Çoğu vakada kendiliğinden düzelme görüldüğünden ilaç tedavi her zaman gerekmemektedir. Kore uzun süre devam eder ve çok şiddetli olursa ilaç verilmelidir. Bunlar valproik asit, fenobarbital, haloperidol, pimozid, diazepam, klorpromazine, karbamezepin, steroid, plazma değişimi, intravenöz immünglobülinidir. Haloperidol ve VA daha çok tercih edilmektedir. Koreik hareketler genellikle 4-6 hafta sürer, ancak 6-9 aya kadar devam edebilir. Nadiren 3 yıl devam eden ve hatta uzun yıllar devam eden vakalarda mevcuttur (174). Tedaviye hareketler düzeldikten sonrada birkaç ay daha devam edilmelidir. Bizim hastalarımızda istemsiz hareketler nedeniyle okul başarıları azalmış ve günlük aktivitelerinde etkilenme olmuştur. Bu sebeple hepsine ilaç tedavisi verildi. 5 hasta valproik asit, 1 hasta valproik asit+haloperidol kullanmıştır. Hastalarda tedaviye 2-8 haftada yanıt alınmıştır. Literatürde VA ve karbamezepin arasında sonuçlar açısından bir fark belirtilmemiştir. Vakalarımızda biz VA'i tercih ettik ve hepsinde de kısa sürede yanıt aldık. Ancak VA de koreye sebep olabileceği unutulmamalıdır.

Sydenham korede en önemli husus rekürrens ve kardit gelişme riski nedeniyle penisilin profilaksisi verilmesidir. Sydenham kore, hastaların %20-30'unda tekrarlamaktadır ve bu tekrar en sıklıkla ilk 2-3yılıda görülmektedir (60, 64). Rekürrensler, bazı yazarlarca penisilin profilaksisinin yapılmaması veya altta yatan bir otoimmün hastalık olmasına bağlamaktadırlar (65). Kardit yoksa

profilaksi 20 yaşına kadar önerilmektedir. Bazı çalışmalarda profilaksinin rekürrensi yada klinik gidişi etkilemediğine dair sonuçlarda bildirilmiştir (120). Bizimde vakaların hepsine penisilin profilaksisi verilmiştir. VA kullanan 2 hastamızda, kore bulguları 1-2 yıl sonra tekrarlamıştır. Sorgulandıklarında profilaksiye ara verdikleri yada düzensiz kullandıkları öğrenilmiştir. VA tedavisi tekrar başladıktan 4 hafta sonra da bulgular düzelmiştir.

Sonuç olarak Sydenham chorea, yüzyıldır bilinen bir hastalık olmasına rağmen hala sık görülmekte ve aylar boyunca çocukları aktivitelerden ve okuldan geri bırakması, psikolojik semptomların ortaya çıkması ile çevreyle ilişkilerin ve yaşam kalitesinin bozulması, rekürrenslerin olması, uzun süre profilaksi gerektirmesi nedeniyle önemini hala koruyan bir hastalıktır.

Stereotipik hareketler İstemsiz, tekrarlayıcı, ritmik, amaçlı ancak bir göreve yönelik olmayan ve tiklerden ayırıcı olarak baskılanabilen hareketlerdir. Stereotipik hareketler, çalışmamızda 4. sıradaki en çok görülen hareket bozukluklarından biridir. 7'si kız, 8'i erkek olmak üzere 15 hastada stereotipik hareketler izlendi.

Sağlıklı çocuklarda görülebilmekle beraber, hasta grupları otistik, mental geri çocuklar ve Rett sendromlu çocuklardan oluşmaktaydı. En sık sebep olarak mental gerilik, otizm, Rett sendromu ve değişik sendromlar belirtilmiştir. Ayrıca demanslarda, parkinsonda, dopaminerjik ilaç alımında da stereotipik hareketler bildirilmiştir. Sıklıkla 2 yaş civarında bu hareketlerin başlayıp, yaşla belirginleştiği ve özellikle otizmlili hastalarda diğer vakalara göre daha fazla görüldüğü belirtilmiştir. Hastalarımızın yaş ortalaması 10.06'dır (4-15yaş). Tanı yaşı 3.86 (5-15yaş)'dir. Literatüre göre yaş aralıkları biraz yüksektir. Çalışmamızda ise hastaların 9'unda HİE, 1'sinde menenjit, 1'inde fragil X, 3'ünde Rett sendromu, birinde otizm saptanmıştır. Ek bulgu olarak 4 vakada mental gerilik, 4 hastada sadece epilepsi, 2 vakada SP bulguları, 1 vakada adrenal yetmezlik vardır.

Çalışmalarda stereotipik hareketler vokal ve motor olarak sınıflandırılmıştır (95-97). Rett sendromu vakalarında stereotipik hareketler daha karışıktır (saç çekme, eli ağza götürme, diş gıcırdatma, boynu geriye atma). Bizim 8'inde stereotipik hareketler karışık, 7'sinde basit tiptedir.

Hastalarımızdaki stereotipiler, parmaklarla oynama, kol çırpma, el sallama, baş sallama, eli ağza götürme, vücutta sallanma, nefesi hızlı alıp verme, eli bir yere vurma, ses çıkarma yada taklit etme şeklindedir.

Yapılan görüntülemelerde sadece 2 hastanın kranial MRG'si anormal bulunmuştur..Hastaların birinde serebral atrofi (sadece mental gerilik olan bir vaka), diğesinde ensefalomalazik alanlar (SP olan bir hasta) vardır.

Genelde süreleri değişken olan stereotipik hareketler, özellikle otistik olan çocuklarda uzun sürdüğü ne dikkat çekilmiştir (175). Bizim vakalarımızda 11 hastada kısa (10 sn'nin altında), 1 vakada ise uzun (60 sn den uzun) sürmektedir.

Haris ve ark.'nın (95) yaptığı bir çalışmada stereotipik hareketleri olan 100 çocuğun sadece %4'ünde bu hareketlerin kaybolduğu, vakaların %44'ünde 6-10 yıl, %22'sinde 10 yıldan fazla devam ettiği bildirilmiştir. Basit olanların karışık tip hareketlere göre düzelmesi daha muhtemeldir. Otistik olmayan çocuklarda ilaç tedavisinin faydasına dair yayınlar kısıtlı olup davranış tedavisinin daha faydalı olduğu bildirilmiştir (96). Bizim mental retarde ve otistik olan vakalardan 3'ü çocuk psikiatri kliniğince takipte olup davranış tedavisi almaktadır. Hareketleri kısmen azalmıştır.

Literatürde sık olmasına rağmen, bizim sadece bir otistik vakamızın olması muhtemelen bu grup hastaların davranış ve sosyal sorunlardan dolayı ilk olarak psikiatri polikliniklerine başvurmalarından kaynaklanmaktadır. Ancak bu vakaların bir sebeple tanı aldıktan sonra nöroloji polikliniğimizde değerlendirmeleri sırasında sorgulandıklarında büyük bir kısmında stereotipik hareketlerin olduğu ancak aile bunları değilde, iletişim eksikliği, konuşmama vb şikayetleri daha çok önemseyip bu bulgularla başvurdukları bilinmektedir. Tekrarlayıcı hareketleri olan vakaların otizm yönünden değerlendirilmesi önemlidir. Yine nöbetler başlamadan önce benzer ritmik tekrarlayıcı hareketlerin özellikle mental geri çocuklarda Rett sendromunu akla getirmelidir. Bazende stereotipik hareketlerin normal çocuklarda da gelişebileceği unutulmamalıdır.

Atetoz ekstremitelerin distalinde ve yüzde belirgindir. Atetoz genelde kore ve distoniyle birlikte görülebilir. Distonini bir variantı olarak düşünülmüştür. Literatürde atetoz, en sıkça SP hastalarında olmak üzere, beyinde fokal hasara

yol açabilecek inme, travma, kitle vakalarında da tek yada iki taraflı gelişebilmektedir (1, 99). Bizim çalışmada da sıklık sırasıyla 5. hareket bozukluğu olarak 12 hastada izlenmiştir. Alta yatan sebep olarak hastaların 9'unda HİE, 1'inde HİE ve sarılık, 1'inde de menenjit olarak bulunmuştur. Spastisite bulgusu olan bir hastada ise sebep bulunamamıştır. Atetok tip SP vakalarında daha sık izlenmektedir (100). Bizimde hastaların 9'unda SP bulguları mevcuttur (7 spastik, 1 diskinetik, 1 ataksik). Genetik etkenler kesin olmamakla beraber bir çalışmada %1 oranında bildirilmiştir (101). Atetoz tek olduğunda, genelde hastaların zekasının koreateoz yada distonili hastalara göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (1). Ancak çalışmamızda 7 (58.3) hastada zeka geriliği saptandı.

Atetozda kranial MRG'de çoğunlukla bazal ganglion lezyonları bildirilmiştir ve bu vakalarda genelde HİE veya kernikterus mevcuttur (99). Çalışmamızda 7 vakada anormal MRG bulguları mevcuttur. 2 hastamızda PVL, 3 hastamızda T2 imajlarda spesifik olmayan ancak HİE'i düşündürülen intensite artışları 2'sinde bazal ganglionlarda lezyon (kalsifikasyon ve intensite artışı) mevcuttur. Bazal ganglion tutulumu olan vakalar da etiyolojide HİE öyküsü mevcuttur. MRG bulgular literatürle uyumlu görünmektedir.

Bizim 11 vakada da atetoz değişen derecede günlük yaşamı etkilemektedir ve özellikle hastalarımız yemek yeme ve yazı yazmada zorlamaktaydılar. Bu nedenle tedavide distoniye benzer olarak benzodiazepin veya baklofen verilmiştir ve tüm hastalara fizik tedavi uygulanmıştır. 1 hastada tam, 11 hastada kısmen düzelme olmuştur.

Atetoz tek başına olduğunda diğer hareket bozuklukları kadar dikkat çekmediğinden atlanabilmektedir ve sıklıkla tremorla karıştırılmaktadır. Bundan dolayı nadir olmayan bir hareket bozukluğu olan, günlük aktivitelerde kısıtlama yapan ve ayrıca SP hastalarında %25 e yakın oranda sık gözlenebilen atetozu yukarıda bahsedilen muhtemel etiyolojiler de varsa muayenede dikkat etmek gerektiğini vurgulamak istedik.

Bazı hastalıklarda kore, atetoz, distoni şeklinde karışık hareket bozukluğu bir arada mevcuttur. Bunlardan bazıları SP, Wilson hastalığı, Halloverden Spatz Hastalığı, bazal ganglionda kalsifikasyonlarla seyreden bazı

hastalıklar, özellikle erişkinlerde daha yaygın bilinen miltisistem atrofileri ve bazı sistemik ve metabolik hastalıklardır (1).

Çalışmamızda 6'sı kız, 2'si erkek 8 hastada **koreatetoz-distoni** birlikte saptanmıştır. Yaş ortalaması; 1-17 olan bu hastalarda . hareketlerin başlangıç yaşı ortalaması; 3.25'tir (1-6yaş). Hastalarda etioloji olarak 3'ünde HİE, 2' sinde sarılık, 1'inde HİE ve sarılık, 1'inde Halloverden spat, 1'inde ADEM saptandı. Hastaların hepsinde SP bulguları mevcuttu (tetraparezi: 4, hemiparezi: 1, diskinetik: 2, ataksik: 1). Bu etiyolojik dağılım literatürdeki sonuçlarla benzerlik göstermektedir

ADEM de her türlü nörolojik bulgularla görülmekle beraber hareket bozukluğu daha nadirdir. Bazen değişik sekeller de kalmaktadır (ataksi, parezi, görme bozuklukları vb). Bizimde 7 yaşında bir vakamız 4yaşına kadar normalken, nöbet ve istemsiz hareketler nedeniyle başvurmuş ve ADEM tanısı almıştır. Nöbetleri kontrol altına alınan hastada SP bulguları gelişmiş ve istemsiz hareketler hala devam etmekteydi . Baklofen tedavisiyle de kısmen yanıt alınmıştır.

Halloverden Spatz hastalığı, distoninin daha belirgin olduğu hareket bozuklukları, demans, parkinsonizm ve piramidal bulgularla seyreden, sıklıkla globus pallidus ve substansia nigranın pars retikülarisinde olmak üzere bazal ganglionlarda demir birikimi ve burada dismiyelinizasyon gelişen ilerleyici bir hastalıktır (1). Yayınlarda da erken başlangıçlıda hiperkinetik hareket bozukluğu belirginken daha ileri yaşlarda hipokinetik hareket bozukluğu belirtilmiştir. Erken vakalarda teşhis sıklıkla 5-10 yaş arasındadır (146). Literatürde bildirilen vakalardaki gibi hastamızın bebeklik döneminde yürüme ve konuşması gecikmiş, 2 yaşında yürüme bozukluğu farkedilmiş, ardından 4 yaşında da istemsiz hareketleri ortaya çıkmıştır. Yüz, boyun, gövdede, tüm ekstremitelerde şiddetli distoni, atetoz ve kore mevcuttur. Halloverden Spatz vakalarında 11-15 yaş arası yutma bozulması , kaşeksi, yatağa bağımlılık ve ölüm gelişmektedir. Bizim vakada mental motor gelişimi tamamen geri kalmış olup, 8 yaşında yutma fonksiyonları bozulmaya başlamış ve şimdi nazogastrik sondayla beslenmekte olup yatağa bağımlı olmuştur. Hastalıkta ve otozomal resesif geçiş bildirilmiştir Bizim hastamızda akrabalık yada ailede benzer öykü yoktur. Kranial MRG

bulguları tipik olup özellikle 4 yaşından sonra belirginleşmektedir (176). Bunlar globus pallidusdaki sinyal değişiklikler olup kaplan gözü adı verilmiştir. Vakamızda da bu bulgu saptanmıştır. Tedavi olarak demir bağlayıcılar, vitamin E verilmiştir ancak sonuçlar başarılı olmamıştır. Bizim hastada da benzer tedaviler denenmiş ancak etkili olmamıştır. İstemsiz hareketler için L-dopa, bromokriptin ve antikolinerjiklerle denenmiştir, ancak fayda çok azdır. İki taraflı talamotomi özellikle distonisi yoğun vakalarda etkili olmaktadır (1, 176). Hastamız baklofen ve l-dopa tedavisi almaktadır..Ancak bulgularda değişiklik çok azdır.

Birçok hareketin bir arada olması elbetteki hastanın günlük yaşamı oldukça olumsuz etkileyeceği açıktır. Koreatetoz-distonili 7 hastamız benzer şekilde günlük aktivitelerinde çevreye bağımlıydılar.

HİE ve sarılık nedeniyle SP gelen hastalarda özellikle diskinetik tipinde karışık hareket bozuklukları görülmektedir. 6 vakamız bu gruptadır, ancak hastalar çoğunlukla spastik tip SP'dir. SP'li hastalarda istemsiz hareketler erken tanınıp tedavi erken başlanırsa özür derecesi azaltılabilir. Erken aylarda değişen tonus, anormal postür, 6 aydan sonra ilkel reflekslerin kaybolmaması, el tercihi, ataksi, istemsiz hareketler erken ipucu veren bulgulardır.

Kranial MR'da birçok hareket bozukluğu bir arada olanlarda daha fazla anormal bulgular ve özellikle bazal ganglionlarda tutulma izlenmektedir. Çalışmamızda da 5 vakanın kranial MRG bulguları anormaldi (1'inde HİE düşündürülen özellikle periventriküler alanda olan hemisfer bölgelerinde sinyal değişiklikleri, 2'sinde bazal ganglionlarda sinyal değişikliği, 1'inde ensefalomalazik alanlar, Halloverden Spatz tanısı alan 1 hastada bazal ganglionlarda kaplan gözü bulgusu mevcuttu).

Tedavide kore yada atetoz daha belirginse benzodiazepin, valproik asit, narkoleptikler verilebilir. Distoni daha belirginse antikolinerjikler, baklofen, L-dopa, botulinum toksini kullanılmaktadır. Fizyoterapi tüm hasta grubunda uygulanır. Çalışmamızda hastalara verilen ilaçlar, baklofen, L-dopa, pimozid, klonezapam şeklindedir ve hepsi fizyoterapi görmüştür. Bu tedavilerle hastamızda kısmen yanıt alınmıştır. Değişik hareket bozukluklarının bir arada görülmesi tedaviyide zorlaştırdığından erken tanı ve tedavi önemlidir.

Literatürde **tik bozukluğu**'nun en sık görülen hareket bozukluğu olduğu bilinmektedir (8, 159). Değişik çalışmalarda bu oran okul çağında %5-24 olarak bildirilmiştir. Tik bozukluğu olan hastalarda bulgular genelde hafif olduğundan günlük aktivitelerde bozulma olmaması, doktora başvurmadan düzelmesi ve daha sıklıkla bu hastaların psikiyatri polikliniklerine yönlendirilmesi nedeniyle çalışmamızda gerçek prevalansı ortaya çıkmamış olabilir. Kendi grubumuzdaki hastaların beşinde tik saptandı.

Hastalarımızın hepsi tikin en sık görüldüğü yaş grubu olan okul çağında olup, yaş ortalaması 9.6'dır (8-13yıl). Başlama yaşı ortalaması da 8.8'dir (6-13yaş). Vakaların hepsi erkektir.

Tikler sıklıkla basit motor tik şeklindedirler. Vakalarımızın sadece 2'sinde karışık motor tikler izlenmiştir. Tikler hem sosyal ortamlarda yarattığı stres ,hem de bazen yoğunluğu sebebiyle günlük yaşamı etkileyebilmektedir. Bizimde bir hastamızda günlük aktivitelerini etkileyecek kadar şiddetliydi.

Tikleri sebepleri daha sıklıkla psikojenik bir durumla ilişkili olsada literatürlerde çok sık belirtilen Grup A Streptokokal (GAS) enfeksiyonuyla ilişkili olabilmektedir. GAS enfeksiyonundan haftalar yada aylar sonra gelişebilen, 3 yaş ile puberte arasında ani başlayıp, epizotlarla seyreden koreiform, tik gibi istemsiz hareketlerde PANDAS olarak adlandırılan nöropsikiyatrik bozukluktan şüphelenmek gerekir. Yaşları 9 ve 13 olan iki vakamız; sık boğaz enfeksiyonu geçirmeleri ve bu enfeksiyonlardan 1-2 hafta sonra ani tiklerin gelişmesi, daha önce boğaz kültüründe beta hemolitik streptokok üremesi ve penisilin tedavisi alma öyküleri nedeniyle PANDAS olarak düşünülmüştür. Laboratuvar tetkikleri her zaman streptokok enfeksiyonunun geçirildiğini desteklemeyebilir. Anti-DNase B titresi PANDAS vakalarının %80'inde yüksekken, ASO titresi %20-50'sinde yüksek saptanabilir (112). Vakalarımızda ise sadece ASO titresi ve boğaz kültürü bakılabilmektedir. 2 hastada da ASO yüksekti, yeni kültürlerde üreme yoktur. Kalan hastaların psikiyatrik değerlendirmesi sonrası ikisinde aile içi sorunlar nedeniyle depresyon ve birinde ise sınav stresiyle oluşan anksiyete mevcut olup, tiklerinde bu sorunlarla başladığı öğrenilmiştir. Ailede tik öyküsü sadece bir vakada mevcuttur.

Kranial MR de sadece 1 vakada anormal olup bu vakada da PVL

saptandı. Ancak bunun rastlantısal olduğu düşünöldü.

PANDAS'ta antimikrobiyal tedavinin nöropsikojenik semptomları önleyip önlemediğı kesin bilinmemekle beraber, genelde penisilin yada sefalosporinler önerilmektedir (113).

PANDAS'lı hastalarımızın hepsi penisilin tedavisi almıştır. Ayrıca bir vakaya risperidon, diğereine de haloperidol verilmiştir. Vakaların hepsine psikiyatri tarafından davranış tedavisi uygulanmıştır. Vakaların 2'sinde tiklerde azalma oldu. % 50 tekrarlayabilmesi nedeniyle PANDAS tanısı alan hastaların izlemi önerilmektedir. Kurlan ve ark. (114) yaptığı çalışmada profilaktik tedavinin tiklerin tekrarlamasını önlediğı bildirilmiştir.

Bizim vakalarda tikler kısmen azaldı, ancak tamamen geçmemiştir.

Profilakside 1Yıl penisilin yada azitromisin önerilmiştir (115). PANDAS'lı hastalarımıza hepsine profilaksi tedavisi verdik.

Diskinezi, yüzde, dilde, çenede dili öne itme, dili emme, çiğneme şeklinde tekrarlayıcı, istemsiz, stereotipik hareketler olarak tanımlanan diskineziler kendiliğinden (spontan diskinezi) yada ilaca bağılı (tardif diskinezi, TD) gelişir. Ekstremitelerde de görülebilmektedir. Çalışmamızda 3 kız vakada diskinezi saptadık. Literatürle uyumlu olarak başlangıç yaşı ortalaması; 1.6'dır (1.5-2yıl). Diskineziler bir vakamızda dilde, diğelerinde elde ve dilde birlikte gözlenmiştir

Spontan olanlar daha az sıklıkta olup genelde yaşlılarda görülür. Çocuklarda mental gerilik, psikotik hastalık, Rett sendromu ve SP nedenler arasındadır (102). Genel popölasyonda prevalansı %1-38'dir (103). Literatürde hareket bozuklukları arasında oran veren çalışmaya rastlanmadı, ilaca bağılı gelişen oral diskinezide (OD) en sık sebep olan ilaçlar, klorpromazine, haloperidoldür. Bu hareketler ilaç kesildikten 3 ay sonra bile devam edebilir. TD görülme sıklığı, küçük yaş grubunda %5, yaşlılarda %12'dir. Bizim vakalarımızdan 2'sinde HİE ve mental gerilik mevcuttu ve bir vakada ise sebep saptanamadı. Bu 2 hasta da SP bulguları mevcuttu.

Risk faktörleri olarak, yüksek doz ilaç kullanımı, diabetes mellitus, genetik, beyin hasarı, mental gerilik olarak bildirilmiştir (104). Bir hastamızın ailesinde de diskinezi öyküsü vardır.

Bu grup hastalarda serebral ve vasküler patolojiler, dejeneratif hastalıklar, fasial sinir basısı gibi nedenleri ekarte etmek için kranial görüntüleme yapmak gerekmektedir (105). Ancak her zaman bir patoloji gösterilememektedir. Kranial MRG bulguları olarak 1 hastamızda PVL, 1'inde bazal gangliada sinyal değişikliği saptanmıştır. Sebebi bulunamayanda ise eksternal hidrosefali izlenmiştir.

Tedavide trihegzifenidil, biperidin, baklofen, benzodiazepin, botulinum toksini kullanılmaktadır. İlaça bağlı gelişen OD de önce ilacın azaltılması veya kesilmesi gerekmektedir. Hastalarımızdan birine baklofen, diğerine klonezapam verildi ve bulgular hafiflemiştir.

Diskineziler dilde, dudakta yara, ağrı yapmakta, bazen yemek yeme, konuşma gibi aktivitelerde zorlanma olabilmekte, çene eklemine dejenerasyon gelişebilmekte, dişlere zarar vermekte, dolayısıyla yutma güçlüğü, beslenme, konuşma problemlerine yol açabilmektedir. Dil, çenede diskinezisi olan 2 hastada özellikle yemek yerken sorun yaşıyorlardı. Bu sebeplerden diskinezileri tanımanın, ayırıcı tanı yapmanın önemli olduğunu vurgulamak istedik.

Miyoklonus, bir yada daha fazla kasın istemsiz kasılıp gevşemesi sonucu gelişen şok benzeri, ritmik olmayan hareket olarak tanımlanan miyoklonus çalışmamızda sadece bir yaşında erkek bir hastada da saptanmıştır. Prevelansına dair değişik yayınlar vardır (107). Hastamızda miyoklonus kortikal kaynaklı olup jeneralizeydi. Etiyolojide, tümör, metabolik hastalık, nörodejeneratif hastalıklar, akut SSS enfeksiyonları mevcuttur (1, 106). Genelde esansiyel miyoklonusta aile öyküsü vardır. Hastamızda ailede miyoklonus yoktur. Vakamızda HİE öyküsü vardı, ancak kranial MRG bulguları normaldir. Başlangıçta çekilen EEG'si normalken yaklaşık üç ay kadar sonra tekrarlanan EEG'de diken dalga deşarjları mevcuttur. Laboratuvar tetkiklerinde bir özellik saptanmamıştır. Miyoklonus, konuşmaya, yürümeye , el hareketlerine engel olması hatta böbrek yetmezliğine bile yol açabilmesi nedeniyle önemli olup, özellikle miyoklonik nöbetlerle ayırımının yapılması gerekmektedir. EEG ve EMG ayırıcı tanıda önemlidir. Tedavide çeşitli ilaçlar (klonezapam, valproik asit, primidone, propranolol, pirasetam, levatirasetam vb) değişik başarı oranlarıyla kullanılmaktadır (108). Hastamıza başlangıçta uygulanan klonazepam

tedavisine yanıt alınmıştır. Ancak izlemde tekrarlanan EEG sonucu bunun epileptik bir belirti olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle başlangıçta EEG de bulgu olmasa dahi epilepsi olasılığını gözden uzak tutmamak gerekmektedir.

Ataksia telenjiektazili hastaların %50'sinde distoni veya kore izlenmektedir (1). Distoni daha çok geç bir bulgu olarak görülmektedir ve hastaların ileri dönemlerinde görülme sıklığı %90'a ulaşmaktadır. AT hastalarında bazen distoni, atetoz, kore veya hipokinezi-rijidite sendromu ilk bulgu olabilir (126). Yapılan bir çalışmada hareket bozukluğu olan 17 AT hastasının 10'unda bazal gangliada anormallik saptanmıştır (1). Yine bu hastalarda serebellar tutulum bulguları ve tremor da görülebilmektedir. Ataksi telenjiektazili, bir vakamızda da bir sınıfa sokup tanımlayamadığımız gövde , kalça, omuzda daha belirgin, kol ve bacaklarda daha hafif izlenen, büyük amplitüdü, frekansı düşük, düzensiz, uykuda kaybolan, stres ve hareketle artan istemsiz hareketler saptanmıştır. Ayrıca serebellar testler anormaldir. Hastanın şikayetleri son bir yılda gelişmiştir. Kranial MRG'de serebral ve serebellar atrofi mevcuttur. Hastaya tedavi olarak valproik asit , klonezepam, verildi, ancak etkili olmayınca steroid tedavisine geçildi ve kısa sürede cevap alındı. hasta daha önce bu istemsiz hareketler nedeniyle yatağa bağımlıyken şu anda yardımla olsa yürümekte, ve yine yardımla günlük aktivitelerini yapabilmektedir. Bazal ganglia tutulumu gösterilemeyen, bilinen hareket bozuklukları dışında istemsiz hareketlerin AT 'de gözlenebileceğine ve klasik tedavilere yanıt vermeyen hastalarda steroid tedavisiyle bulgularda hafifleme olabileceğini düşünmekteyiz.

Paroksizmal yukarı bakış paralizisi (Tonik Upgaze Deviation) 1988'de tanımlanmıştır. Genelde dakika, saat hatta günler sürebilen, aralıklı, gözlerde yukarıya kayma, beraberinde, aşağı bakarken aşağıya nistagmus olabildiği bir durumdur.. Göz hareketleri yanlara bakışta normaldir. Uykuda kaybolup, yorgunluk , enfeksiyonla artabilir. Genelde 7-10 aylıkken başlar, birkaç ayda spontan remüsyona girer (78). Yayınlarında episotlar sırasında ataksi tanımlanmıştır (77). Psikomotor gerilik bildirilmiştir. Kranial MRG'de periventriküler lökomalazi, saptanan vakalar olmuştur. Otozomal dominant ve resesif geçişi destekleyen aile öyküsü olan hastalar da tanımlanmıştır (79).

Çalışmamızda 2 vakada yukarı bakış paralizisi saptanmıştır. Bir yaşında erkek hastada yakınmalar 6 aylıkken başlamıştır. Bu hastanın doğum öyküsünde hipoksi tanımlanmamakla beraber, literatürdeki gibi kranial MRG'de periventriküler lökomalazi mevcuttur. Hastamızdaki bulgular 6 ay sonra kendiliğinden kaybolmuştur. Diğer hasta 7 yaşında kız çocuğu olup 1 yaşındayken, ailenin fark edip oyun sandığı gözlerin yukarı kayma şeklinde hareketlerinin başladığı, 3 yaşında bu yakınmalarının kendiliğinden kaybolduğu ve 6 yaşında tekrar başladığı öğrenildi. 5yaşında da epilepsi tanısı konan hastanın bu şikayeti başladığında yapılan seri EEG bulguları ve kranial MRG normal, hafif mentali geri olması dışında muayene bulguları normaldir. Literatürde de olduğu gibi laboratuvar tetkiklerinde anormallik yoktur. Tedavide kullanılan ilaçlar her vakada etkili olmasada valproik asit, L-dopa, ACTH değişik başarı oranlarıyla uygulanmıştır. Vakalarımızda epizotlar nadir olup çocukta ciddi sorun yaratmayınca ek tedavi verilmemiştir.

İstemsiz göz hareketleri beyin, beyin sapı, serebellum, kafa çiftleri ve bunlar arası bağlantı yollarının değişik sebeplerle etkilenmesi sonucu gelişir. Özellikle hipoksik ve metabolik olaylarda daha sık izlenmektedir. 6 aylıkken Tip 3 Gaucher tanısı alan 17 yaşında bir kız vakada 5 yaşından beri olan sağa sola ani göz hareketleri ve şaşılık gelişimi mevcuttu. Hastada 1 yıl önce gelişen ve tedavi başlanmış olan fokal epilepsisinde mevcuttur. Göz muayenesi normaldir. Herhangi bir tedavi verilmemiştir. Gaucher hastalığında göz hareketlerini kontrol eden korteks ve diğer bölgelerde görüntüleme teknikleriyle gösterilemeyen lezyonlar nedeniyle istemsiz göz hareketleri (özellikle lateral bakışta) gözlenebilmektedir (81, 82). Bunlar nöbetle karıştığı için iyi incelenip tanısının doğru yapılması gerekmektedir.

Haz Fenomeni (masturbasyon), çocuğun kendini uyarması ve bundan haz alması durumudur. Karın ağrısı krizleri ve epileptik nöbetlerle sık karışmaktadır. Hasta değişik postürlere girebilir, etrafla iletişim kopabilir. 3ay-5yaş en sık görülme yaşıdır. Olay sırasında açık bir şekilde genital bölgenin elle uyarılması görülmeyebilir. Distonik postür, yüzde kızarma, morarma vb bulgular gelişebilir. Bilinin açık olması, dikkati dağıtınca hareketin kaybolması belirgin özellikleridir, uykuda devam edebilir. Video kamera çekimi böyle vakalarda çok

önemlidir (93, 94). Çalışmamızda, 8 yaşında bir erkek vakanın 4 yaşından beri bacaklarını oturduğu yerde birbirine sürtüp, ardından bacaklarını kastığı ve bu esnada yüzünde kızarma olduğu, bilincin kaybolmadan garip ses çıkardığı ve birkaç dakika sonra normaleştiği şeklinde nöbetleri olduğu ve bundan dolayı 1.5 yıldır üç tane antiepileptik kullandığı ancak şikayetlerinin geçmediği öğrenilmiştir. Öykü, EEG ve hastanın kamera çekimleriyle bu hareketlerin haz fenomeni olduğuna karar verildi. Aldığı ilaçlar kademeli kesildi, psikiatriden destek alındı ve 3 ay içinde bu hareketlerde belirgin azalma gözlemlendi. Ailede çocuğa karşı aşırı ilgisizlik olduğu anlaşıldı ve onlarda bu konuda bilgilendirilmiştir. Tek başına görülen mastürbasyon davranışı beklenen bir gelişim süreci ise de ilave zorluklar ve davranış problemleri olduğunda bir psikiatri yardımı gerekir ve çocuğun bireysel, aile ortamı ve sosyokültürel çevresi de göz önünde tutulmalıdır. Değişik postürleri olan, yada nöbet şüphesi olan bu durumda dikkatli bir öykü almak ve hareketlerin iyi gözlenmesiyle öncelikle doğru tanı sağlanır ve gereksiz tetkiklerin yapılmasını önlemektedir.

Shuddering atakları, bebeklik ve erken çocukluk döneminde görülen, bilinç kaybı olmadan, birkaç saniye süren, nadir, iyi huylu baş ve kollarda titreme şeklinde, günde yüz kere gelebilen bir hareket bozukluğudur. Kendiliğinden düzelir. Çocukta ani düşmeler vardır. Epileptik nöbetlerle karışması nedeniyle tanınması önemlidir. EEG hastalarda normaldir (83-86). Bizde 1 yaşında erkek vakamızda shuddering gözledik. Hasta yenidoğan sarılığı sebebiyle fototerapi aldığı öğrenildi. Nöbet düşünülerek bölümümüze sevk edilmiştir. Literatürle uyumlu olarak nörolojik muayenesi, kranial MRG , EEG normal olarak bulundu. Herhangi bir tedavi verilmedi ve 6 ay sonra kendiliğinden bulgular kayboldu. Bu grup bazı vakalarda ailede esansiyel tremor öyküsü mevcuttur ve hastalarda da ilerde esansiyel tremor gelişme ihtimali bildirilmektedir.

Spasmus nutans, özellikle bebeklik döneminde tanımlanan ve kafanın sağa sola sallanması (%87), tortikollis (%38) ve nistagmistan (%30) oluşan bir bozukluktur (87, 88). Anormal baş hareketinin sebebi nistagmusu kompanse edip görmeyi kolaylaştırmaktır. Konjenital nistagmusla karışabilir. Konjenital nistagmus doğuştan itibaren varken spasmus nutans daha sıklıkla 4-12 ay arası

izlenmektedir. Optik gliomdan da ayırıcı tanısı yapılmalıdır (41). Spasmus nutans, posterior fossadaki lezyonlardan da kaynaklanabilmektedir (89). Kranial patolojiler ve nöroblastomu ekarte etmek için mutlaka kranial görüntüleme ve idrarda katekolamin metabolitler düzeyine bakılmalıdır). Görülebilir bir lezyon yokluğunda kendiliğinden düzelmektedir. Çalışmamızda 6 aylık bir erkek vakada spasmus nutans gözlenmiştir. Hastamızın göz muayenesi, laboratuvar tetkikleri, kranial görüntülemesi normaldir. Spasmus nutans 1-4 yıl içerisinde kaybolur ancak, 12 yaşına kadar devam ettiği bildirilmiştir (87). Hastamızda da 6 ay içinde bulgular kendiliğinden kaybolmuştur.

Jitteriness, HİE, hipokalsemi, hipoglisemi sırasında görülebilen, ancak normal term doğan bebeklerin yarısında ilk günlerde görülebilen çene ve bacaklarda izlenen, uyarılma ve ağlamayla belirginleşen hareketlerdir (90, 91). Nöbetle sıklıkla karışmaktadır. Bazende yenidoğan ensefalopatilerinde nöbetle birlikte görülebilir. 1 yaşında bir erkek hastada doğduğunun 2. gününde başlayan jitteriness saptanmıştır. Hastanın öyküsünde HİE öyküsü mevcuttur. Yapılan tetkiklerden EEG, kranial MRG normaldir. Hastanın hafif mental motor geriliği mevcuttur. Jitteriness genelde sekelsiz birkaç ayda düzelir, ancak zaman zaman aralıklı tekrarlayabilmektedir (92). Hastamızda jitterinessin şiddeti değişmeyip devam edince fenobarbital başlanmıştır. Bu tedaviyle yakınmalar belirgin bir şekilde gerilemiştir ve şu anda ilaç azaltma aşamasındadır.

Yukarıda bahsedilen paroksizmal yukarı bakış paralizisi, istemsiz göz hareketleri, spasmus nutans, shuddering, haz fenomeni Jitteriness, gibi nadir görülen farklı istemsiz hareketleri olan hastaları sunarak tanısı kolay olmayan ve genellikle epilepsiyle karışan bu hareketleri EEG normal, antiepileptiklere yanıt alınamayan, diğer bulguları normal olan vakalarda düşünülmesi gerektiğine dikkat çekmek istedik.

Sonuç olarak;

Bu çalışma ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Nöroloji Bölümüne başvuran ve hareket bozuklukları olan hastalar ilk defa değerlendirilmiştir. Dünya literatüründe de tek tek hareket bozuklukları yada bir kısmı çalışılmıştır. Erişkinlerde çalışmalar daha fazladır. Çoğunlukla genel bilgiler gözden geçirilmiştir. Bizim

çalışmamız hareket bozukluğu hastaneleri olan ülkelerden yapılan çalışmalarla kıyaslanacak kadar geniş bir seriyi içermektedir. Türkiyede de Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalında 2005,'de 79 hastalanın dosyalarından incelenerek yapılan retrospektif çalışmadan sonra, çalışmamız prospektif ve kamera çekimleriyle 129 vakalı geniş seride yapılan ilk çalışmadır.

Hareket bozuklukları bulguları, sonuçları ve tedavileriyle erişkinlerden farklılık göstermektedir. Klinik özellikleri sıklıkla karışık, ve gelişim basamaklarına göre hızlı değişen ve zaman zamanda birkaç hareket bozukluğu bir arada olan, bazen nöbet bazende normal bir hareket olarak gözlenebilen, birçok mekanizmanın etkili olduğu karmaşık, hala çözülmeyi bekleyen sorularla dolu geniş bir konudur.. Ancak iyi tanınıp, gerekli tetkikler yapıp, tedavileri kısa sürede ve doğru başlandıktan sonra ağır sekel bırakmadan, daha kaliteli bir yaşam olanağı sunan yüz güldürücü sonuçları vardır. Bu çalışma değişik hareket bozukluklarını farklı klinik tabloda başvuran vakalar gözden geçirmiştir ve ileriye dönük kontrollü çalışmalara çok gereksinim olduğunu vurgulamıştır.

Farklı hareket bozuklukları olmasına rağmen ortak sebeplere bakıldığında akut romatizmal ateş, HİE, sarılık, menenjit ve psikiatrik sorunların önemli yer tutması, önlenabilir hastalıkların ülkemizde halen önemli bir sorun olduğunun göstergesidir. Çocuklarda bu hareketlerden kaynaklanan günlük yaşamı etkileyecek ciddi motor bozukluklar ve sonucunda gelişen psijik sorunların ayrıca önemlidir. Hiç olmazsa bu sebeplere yönelik çabaların gerekliliği vurgulamak isteriz.

KAYNAKLAR

1. Emilio F-A, Jean A (eds). Movement disorders in children. 1st edition. London: Mac Keith Press; 2001. 1-21.
2. Delgado MR, Albright AL. Movement disorders in children: Definitions, classifications and grading systems. J Child Neurol 2003;18:1-8.
3. Sanger TD. Pediatric movement disorders. Curr Opin Neurol 2003;16:529-35.
4. Schlaggar BL, Mink JW. Movement disorders in children. Pediatrics in Review 2003;24:39-50.
5. Edgar TS. Oral pharmacotherapy of childhood movement disorders. J Child Neurol 2003;18:40-9.
6. Sanger TD. Pathophysiology of pediatric movement disorders. J Child Neurol 2003;18:9-24.
7. Pranzatelli MR. Update on pediatric movement disorders. Adv Pediatr 1995;42:415-63.
8. Leckman JF, Peterson BS, Pauls DL. Tic disorders. Psychiatr Clin N Am 1997;20:839-861.
9. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, et al. Huntington disease. J Neuropathol Exp Neurol 1998;57:369-84.
10. Leckman JF. Tourette syndrome. Lancet 2002;360:1577-1586.
11. Gökçay E, Aysun S. Sydenham koresinde diplopi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1984;27:113-4.
12. Cardoso F, Eduardo C, Silva AP, et al. Chorea in fifty patients with rheumatic fever. Mov Disord 12:701-3.
13. Nausieda PA, Grossman BJ, Koller WC et al. Sydenham chorea: An update. Neurology 1999;30:331-4.
14. Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. J Exp Med 1996;144:1094-110.
15. Herd JK, Medhi M, Uzendoski DM et al. Chorea associated with systemic lupus erythematosus: Report of two cases and review of the literature. Pediatrics 1978;61:308-15.
16. Heilman KM, Kohler WC, Lemaster PC. Haloperidol treatment of chorea associated with systemic lupus erythematosus. Neurology 1971;21:963-5.
17. Seaman DE, Londino AV, Kinoh CK. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. Pediatrics 1995; 96:1040-5.
18. Wheeler PG, Weaver DD, Dobyys WB. Benign hereditary chorea. Pediatr Neurol 1993;9:337-40.
19. Sanger TD, Delgado MR, Gaebler-Spira D, et al. Classification and definitions of disorders caused by hypertonia in childhood. Pediatrics 2003; 111:89-97.
20. Fahn S. Concept and classification of dystonia. Adv Neurol 1999;50:1-8.
21. Scott BL. Evaluation and treatment of dystonia. Current Concepts 2000;93:746-51.

22. Vitek JL. Pathophysiology of dystonia. *Mov Disord* 2002; 17:49-62.
23. Lehericy S, Vidailhet M, Dormont D, et al. Striatopallidal and thalamic dystonia. A magnetic resonance imaging anatomoclinical study. *Arch Neurol* 1996;53:241-50.
24. Hallett M. Physiology of dystonia. *Adv Neurol* 1998;78:11-8.
25. Krageloh-Mann I, Helber A, Mader I et al. Bilateral lesions of thalamus and basal ganglia: Origin and outcome. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:477-84.
26. Sanger TD, Merzenich MM. Computational model of the role of sensory disorganization in focal task-specific dystonia. *J Neurophysiol* 2000;84:2458-64.
27. Mink JW. The basal ganglia: Focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996;50:381-425.
28. Peacock L, Lublin H, Gerlach J. The effects of dopamin D1 and D2 receptor agonists and antagonists in monkeys withdrawn from long-term neuroleptic treatment. *Eur J Pharmacol* 1990;186:49-59.
29. De Long MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13:281-5.
30. Casey DE. Dopamin D1 and D2 antagonists in drug-naive monkeys. *Psychopharmacology* 1992;107:18-22.
31. Calabresi P, Pisani A, Centonze D, et al. Synaptic plasticity and physiological interactions between dopamin and glutamate in the striatum. *Neurosci Biobehav Rev* 1997;21:519-23.
32. Pizoli CE, Jinnah HA, Billingsley ML et al. Abnormal cerebellar signaling induces dystonia in mice. *J Neurosci* 2002;22:7825-33.
33. Berardelli A, Rothveil JC, Hallett M et al. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998;121:1195-212.
34. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol* 1998;78:1-10.
35. Jankovich J, Leder S, Warner D et al. Cervical Dystonia: Clinical findings and associated movement disorders. *Neurology* 1991;41:1088-91.
36. Habashy D, Lam LT, Browne GJ. The administration of beta2-agonists for pediatric asthma and its adverse reaction in Australian and New Zealand. Emergency departments. a cross-sectional survey. *Eur J Emerg Med* 2003; 10:219-24.
37. Goraya JS: Vitamin B12 deficiency in childhood and adolescence. *J Pediatr* 2002;140:636.
38. Petez-Duanas B, Vallis-Sole J, Fernandez Alvarez E, et al: Characterization of tremor in phenylketonuric patients. *J Neurol* 2005;252:1328-34.
39. Tanner CM, Goldman SM, Lyons KE et al. Essential tremor in twins: an assesment of genetic VS enviromental determinants of etiology. *Neurology* 2001;23:1389-91.
40. Mohammed K, Udin and Robert L, Rodnizky: Tremor in Children. *Semin Pediatr Neurol* 2003;10: 26-34.
41. Kelly TW. Optic glioma presenting as spasmus nutans. *Pediatrics* 1970; 45:295.

42. Nutt JG, Muentner MD, Aranson A et al . Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 1988; 3:188-94.
43. Dyck PJ. Inherited neuronal degenerations and atrophy affecting peripheral motor, sensory, and autonomic neurons: Peripheral Neuropathy. Philadelphia, WB Saunders Co,1975, vol 2, pp 825-867.
44. Said G. Peripheral neuropathies and tremor. *Neurology* 1982; 32:480-5.
45. Dalakas MC, Teräväinen H, Engel WK. Tremor as a feature of chronic relapsing and dysgammaglobulinemic polyneuropathies. *Arch Neurol* 1984;41:711-4.
46. Adams RD, Shahani BT, Young RR. Tremor in association with polyneuropaty. *Trans Am Neurol Assoc* 1972; 97: 44-8.
47. Dalakas MC, Engel WK. Chronic Relapsing polyneuropathy: Patogenesis and treatment. *Ann Neurol* 1981;9:134-45.
48. Thomas PK, Lascelles RG, Hallpike JF, et al. Recurrent and chronic relapsing Guillain Barre polyneuritis. *Brain* 1969; 92: 589-606.
49. Fernandez-Alvarez E, Aicardi J. Disorders with tremor. *Movement disorders*. London: Mc Keith Press ; 2001. 43-62.
50. Grattan-Smith PJ, Wilcken B, Procopis PG, et al. The neurological syndrome of infantil cobalamine deficiency. Developmental regression and involuntary movements. *Mov Disord* 1997;12:36-46.
51. Tumas V, Caldas CT, Santos AC, et al. Sydenham chorea: clinical observation from a Brazilian movement disorder clinic. *Parkinson Relat Disord* 2007;13:276-83.
52. Zomorodi A, Wald ER. Sydenham chorea in western Pennsylvania. *Pediatrics*. 2006 Apr;117(4):e675-9.
53. Aron AM, Freeman JM, Carter S. The natural history of Sydenham's chorea. Review of the literature and long term evaluation with emphasis on cardiac sequelae. *Am J Med* 1965;38-83.
54. Eshel G, Lahat AE. Chorea as a manifestation of rheumatic fever-a 30 year survey (1960-1990). *Eur J Pediatr* 1993;152-645.
55. Kulkarni ML, Anees S. Sydenham's chorea. *Indian Pediatr* 1996;33:112-5.
56. Bhidayasari R, Truong DD. Chorea and related disorders. *Postgrad Med J* 2004;80:527-34.
57. Bonthius DJ, Karaçay B. Sydenham's Chorea: Not gone and not forgotten. *Semin Pediatr Neurol* 2003;10: 11-9.
58. Elevli M, Çelebi A, Tombul T, et al. Cardiac involvement in Sydenham 's chorea : clinical and Doppler echocardiographic findings. *Acta Pediatr* 1999;88:1074-7.
59. Ayoub EM, Wannamaker LW. Streptococcal antibody titres in Sydenham chore. *Pediatrics* 1966;38:946.
60. Haris TN, Friedman S, McLeon DC. Determination of some streptococcal antibody titres and acut phase reactants in patients with chorea. *Pediatrics* 1958;21:13.
61. Carepetis JR, Currie BJ. Rhomatic chorea in nothern Australia: a clinical and epidemiological study. *Arch Dis Child* 1999;80:353.

62. Emery ES, Vieco PT. Sydenham chorea: Magnetic resonance imaging reveals permanent basal ganglia injury. *Neurology* 1997;48:531-5.
63. Robertson WC, Smith CD. Sydenham chorea in the age of MRI: a case report and review. *Pediatr Neurol* 2002;27:65-7.
64. Korn-Lubetzki I, Brand A, Steiner I. Recurrence of Sydenham chorea: Implications for pathogenesis. *Arch Neurol* 2004;61:1261.
65. Church AJ, Dale RC, Cardoso F et al. CSF and serum immune parameters in Sydenham's chorea: evidence of an autoimmune syndrome? *J Neuroimmunol* 2003;136-49.
66. Russell CD. A prospective study of acute movement disorders in children. *Develop Med&Child Neurol* 2010 1-10.
67. Tarsy D, Simon DK. Dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:818-29.
68. Opal P, Tintner R, Jankovic J, et al. Intrafamilial phenotypic variability of the DYT1 dystonia: from asymptomatic TOR1A gene carrier status to dystonic storm. *Mov Disord* 2002;17:339-45.
69. Rosenkranz K, Williamon A, Butler K et al. Pathophysiological differences between musician's dystonia and writers's cramp. *Brain* 2005;128:918-31.
70. Jankoviç J, Lang AE. Movement Disorders: Diagnosis and assessment. In: Jankoviç J (ed). *Neurology in Clinical Practice*, 4th ed, Philadelphia, PA 2004;293.
71. Greene PE, Sressman S. Exteroceptive and interoceptive stimuli in dystonia. *Mov Disord* 1998;13:349-55.
72. Tagliati M, Golden A, Bressman SB. Childhood dystonia. In: Watts RL, Küoller WC (eds). *Movement Disorders: Neurologic Principles and practice*. 2nd edition. Newyork: Mac Graw-Hill Medical Publishing; 2004. 495-509.
73. Ergun TU, Rodnitzky RL. Childhood Dystonia. *Semin Pediatr Neurol* 2003;10:52-61.
74. Bressman SB. Overview of dystonia. In: Adler CH (ed). *Clinical usefulness of botulinum toxin and treatment of dystonia*. Minneapolis: American Academy of Neurol; 2002. 2-30.
75. Herd G, van de Rijn, Zabriskie JB. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rhomatic fever. *J Exp Med* 1996;144:1094-110.
76. Echenne B, Rivier F. Beninge paroxysmal tonic upwardgaze. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 154-5.
77. Gieron MA, Korthals JK. Beninge paroxysmal tonic upward gaze. *Pediatr Neurol* 1993;39:779-80.
78. Guerrini R, Belmante A, Corrozzo R. Paroxysmal tonic upgaze of childhood with ataxia: A bening transient dystonia and with autosomal dominant inheritance *Brain Dev* 20: 116-8.
79. Hayman M, Harvey AS, Hopkins IJ, et al. Paroxysmal tonic upgaze: A reappraisal of outcome. *Ann Neurol* 1998 43:514-20.
80. Carranza-del Rio J, Clegg NJ, Moore A et al. Use of trihexyphenidylin children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 2011;44:202-6.

81. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004; 144:112-20.
82. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004; 163:58-66.
83. Holmes GL, Russman BS. Shuddering attacks. Evaluation using electroencephalographic frequency modulation radiotelemetry and videotape monitoring. *Am J Dis Child* 1986; 140:72-3.
84. Kanazawa O. Shuddering attacks-report of four children. *Pediatr Neurol* 2000; 23:421-4.
85. Frankel EA, Shalaby TM, Orenstein SR. Sandifer syndrome posturing: relation to abdominal wall contractions, gastroesophageal reflux, and fundoplication. *Dig Dis Sci* 2006; 51:635-40.
86. Vanasse M, Bedard P, Andermann F. Shuddering attacks in children: an early clinical manifestation of essential tremor. *Neurology* 1976; 26:1027-30.
87. Gottlob I, Zubcov AA, Wizov SS, et al. Head nodding is compensatory in spasmus nutans. *Ophthalmology* 1992; 99:1024-31.
88. Gresty M, Leech J, Sanders M, et al. A study of head and eye movement in spasmus nutans. *Br J Ophthalmol* 1976; 60:652-4.
89. Gresty MA, Ell JJ. Spasmus nutans or congenital nystagmus? Classification according to objective criteria. *Br J Ophthalmol* 1981; 65:510-1.
90. Parker S, Zuckerman B, Bauchert H, et al. Jitteriness in full-term neonates: Prevalence and correlates. *Pediatrics* 1990 85:17-23.
91. Volpe JJ. Neonatal seizures. *Neurology of the newborn*. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders; 172-207.
92. Shuper A, Zalsberg J, Weitz R, et al. Jitteriness beyond the neonatal period: A benign pattern of movement in infancy. *J Child Neurol* 1991;6:243-5.
93. Nechay A, Ross LM. Gratification disorder infantile masturbation: a review. *Arch Dis Child* 2004; 89:225-6.
94. Yang ML, Fullwood E, Goldstein J et al. Masturbation in infancy and early childhood presenting as a movement disorder: 12 cases and a review of the literature. *Pediatrics* 2005;116: 1427-32.
95. Haris KM, Mahone EM, Singer HS. Nonautistic motor stereotypies: clinical features and longitudinal follow-up. *Pediatr Neurol* 2008;38:267-72.
96. Miller JM, Singer HS, Bridges DD, et al. Behavioral therapy for treatment of stereotypic movements in nonautistic children. *J Child Neurol* 2006;21:119-25.
97. McDonald R, Gren G, Mansfield R, et al. Stereotypy in young children with autism and typically developing children. *Res Dev Disabil* 2007; 28:266-77.
98. David SW, Harvey SS. Pediatric movement disorders: an update. *Curr Opin Neurol* 2008, 21:491-6.
99. Mauricio RD, Albright AL. Movement Disorders in Children; Definitions, classifications and grading system. *J Child Neurol* 2003;18:S1-S8.

100. Mahone EM, Bridges D, Prahme C et al. Repetitive arm and hand movements (complex motor stereotypies) in children. *J Pediatr* 2004;145:391-395.
101. Sanger TD, Chen D, Fehlings DL et al. Definition and classification of Hyperkinetic Movements in Childhood. *Mov Dis* 2010;11:1539-49.
102. Blanchet PJ, Abdillahi O, Beauvais C, et al. Prevalance of spontaneous oral dyskinesia in the elderly: a reappraisal. *Mov Disord* 2004;19:892-6.
103. Blanchet PJ. Oral dyskinesia:a clinical overview. *Int J Prosthodont* 2005;18;10-9.
104. Vaddadi K, Clifford J. Tardive dyskinesia and essential fatty acids. *Int Rev Psyciatry* 2006;18:303-15.
105. Balasubramaniam R. Orafacial movement disorders. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2008;20: 273-85.
106. Berkovic SF, Cochius J, Andermann E, Anderman F. Progressive myoklonus epilepsies: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1993;34 Suppl.3:S19-S50.
107. Caviness JN. The incidence and prevalence of myoclonus in Olmsted Country, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1999;74:565-9.
108. Obeso JA. Therapy of myoklonus. *Clin Neurosci* 1995;3:253-7.
109. Bain PG, Findley LJ, Thompson PD et al. A study of hereditary essential tremor. *Brain* 1994;117:805-24.
110. Jenkins IH, Frackowiak RS. Functional studies of the human cerebellum with positron emission tomography. *Rev Neurol* 149:647-53.
111. Brewer GJ. Neurologically presenting Wilson's disease:epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2005;19:185-92.
112. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:356-61.
113. Luo F, Leckman JF, Katsovich L Katsovich L. Prospective longitudinal study of children with tic disorders and/or obsessive-compulsive disorder: relationship of symptom exacerbations to newly acquired streptococcal infections *Pediatrics* 2004;113:e578-85.
114. Kurlan R, Johnson D, Kaplan EL. Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study.The Tourette Syndrome Study Group *Pediatrics*. 2008;121:1188.
115. Snider LA, Lougee L, Slattery M, et al. Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders.*Biol Psychiatry*. 2005;57:788-92.
116. Machado A, Chien HF, Deguti MM et al. Neurological manifestations in Wilson's Disease: Report of 119 cases. *Mov Disord* 2006;21:2192-6.
117. Kiechl-Kohlendorfer U, Ellemunter H, Kiechl S. Chorea as the presenting clinical feature of primary antiphospholipid syndrome in childhood. *Neuropediatrics* 1999;30:96-8.
118. Carter S. Sydenham chorea. In Powland LP, (ed) *Merritt's Textbook of Neurology*, 8th edition. Lea Febriger, Phidelphia 1989:645-7.
119. Brett EM. Some syndromes of involuntary movements. In: Brett EM (ed).

- Paediatric neurology. 3rd edition. New York: Churchill- Livingston; 1997. 275-89.
120. Gebremariam A. Sydenham's chorea. Risk factors and the role of prophylactic benzathine penicillin G in preventing recurrence. *Ann Trop Paediatr* 1999;19:161-5.
 121. Ferenci P. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson Disease. *Liver Int* 2003;23:139-42.
 122. Trost M. Dystonia update. *Curr Opin Neurol* 2003;495-500.
 123. Greene P, Fahn S. Baclofen in the treatment of idiopathic dystonia in children. *Mov Disord* 1992;7:48-52.
 124. Pons R, Ford B, Chiriboga CA, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency, clinical features, treatment, and prognosis. *Neurol* 2004;62:1058-65.
 125. Rondot P. Involuntary movements and neurotransmitters. *Neuropediatrics* 1983;14:59-65.
 126. Woods CG, Taylor AM. Ataxia telangiectasia in the British Isles: The clinical and laboratory features of 70 affected individuals. *QJM* 1992;82:169-79.
 127. Sanger TD. Pediatric movement disorders. *Cur Opin Neurol* 2003;16:529-35.
 128. Arnoldi KA, Tychsen L. Prevalence of intracranial lesions in children initially diagnosed with disconjugate nystagmus (spasmus nutans). *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995;32:296-301
 129. Smith DE, Fitzgerald K, Stassisern M. Electroretinography is necessary for spasmus nutans diagnosis. *Pediatr Neurol* 2000;23:33-6.
 130. Katherine DM. Hereditary causes of chorea in childhood. *Semin PediatrNeurol* 2003;10: 20-5.
 131. Gonzales AP, Afifi AK. Clinical characteristics of childhood-onset (juvenile) Huntington Disease: Report of 12 patients and review of the literature. *J Child Neurol* 2006;21;223-9.
 132. Du Plessis AJ, Bellinger DC, Gauvreau K et al. Neurologic outcome of choreoathetoid encephalopathy after cardiac surgery. *Pediatr Neurol* 2002;27:9-17.
 133. Djaldetti R, Mosberg GR, Kroka H. Camptocormia in patients with Parkinson's disease. Characterization and possible pathogenesis of an usual phenomon. *Mov Disord* 1999;14:443-7.
 134. Furukawa Y, Rajput AH. Inherited myoclonus-dystonia. How many causative genes and clinical phenotypes? *Neurol* 2002;59:1130-1.
 135. Franz DN, Tremor in childhood. *Ped Annals* 1993;22:60-4.
 136. Smaga S. Tremor. *Am Fam Phsysicians* 2003;68:1545-52.
 137. Uddin MK, Rodnitzky RL. Tremor in children. *Semin Pediatr Neurol* 2003;10:26-34.
 138. Kotzbauer PT, Truax AC, Trojanowski JQ et al. Altered neuronal mitecondrial coenzyme A syntesis in neurodegeneration with brain iron accumulation caused by abnormal processing, stability and catalytic activity of mutant pantothenate kinase 2. *J Neurosci* 2005;25:689-98.
 139. Gwin-Hardy KA. Wilson's Disease. In Adler CH, Ahlskog JE (eds). *Parkinson's Disease and Movement Disorders: Diagnosis and Treatment*

- Guidlines for the Practicing Physicians. Totowa: Humana Press; 2000. 397-410.
140. Haliloğlu G, Topçu M. Megalensefali ile giden nörometabolik hastalıklar ve lökodistrofilerde yeni gelişmeler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2004;26:955-70.
 141. Topçu M, Aydın ÖF, Yalçıkaya C, et al. Evaluation of 36 patients from Turkey with neuronal ceroid lipofuscinosis: Clinical, neurophysiological, neuroradiological and histopathologic studies. *Turks J Pediatr* 2004;46:1-10.
 142. Anoitı A, Koller WC. Tremor Disorders, Diagnosis and management. *West J Med* 1995;162:510-3.
 143. Kuperman S. Tics and Tourette's Syndrome In childhood. *Semin Pediatr Neurol* 2003;10:35-40.
 144. Köroğlu E (çeviri editörü). *Amerikan Psikiatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*. 4. baskı (DSM-IV). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1998.
 145. Elstner K, Selai CE, Trimble MR, Robertson MM. Quality of life of patients with Gilles de la Tourette's Syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:52-9.
 146. Gregory A, Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Folia Neuropathol* 2005;43:286-96.
 147. Cohen AJ, Leckman JF. Sensory phenomena associated with Gilles de la Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 1992;53:319-23.
 148. Obeso J. Classification, clinical features and treatment of myoclonus In: Watts RL, Koller WC (eds). *Movement disorders*. Mc. Graw-Hill; 1997. 541-50.
 149. Swaiman KF. Movement disorders and disorders of the basal ganglia. In: Swaiman KF, Ashwal S (eds). *Pediatric neurology*. 3rd edition. Philadelphia: Mosby; 1999. 801-31.
 150. Dulac O, Ploin P, Shewmon A. Myoclonus and epilepsy in childhood, *Epilepsy Res* 1998;30:91-106.
 151. Wallace SJ. Management issues in severe childhood epilepsies. *Seizure* 1995;4:215-20.
 152. Alfonsa I, Papazian O, Aicardi J et al. A simple maneuver to prove a benign neonatal sleep myoclonus. *Pediatrics* 1995;96:1161-3.
 153. Andermann F, Andermann E. Startle disorders of man: Hyperekpleksi, jumping and startle epilepsy. *Brain Dev* 1988;10:213-22.
 154. Obeso JA, Artiedo J, Luquine MR et al. Antimyoclonic action of piracetam. *Clin Neuropharmacol* 1986;9:58-64.
 155. Berkovic SF, Anderman E, Andermann F et al. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1993;34 Suppl. 3:S19-S30.
 156. Berkovic SF, Andermann F, Carpenter S et al. Progressive myoclonus epilepsies: specific causes and diagnosis. *N Engl J Med* 1986;315:296-305.
 157. Deda G. Opsoklonus-Myoclonus Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006, 2:37-9.
 158. Rasmussen P. Persistent mirror movements: a clinical study of 17

- children, adolescents and young adults. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:699-707.
159. Thomas M, Vuong KD, Jankovic J. Long-term prognosis of patients with psychogenic movement disorders. *Parkinsonizm Relat Disord* 2006;12:382-7.
 160. Schwingenschuh P, Punt-Sunyer C, Surtees R. Psychogenic Movement Disorders in Children: A Report of 15 Cases and Review of the Literature. *Mov Dis* 2008;23:1882-8.
 161. Ertan S, Uluduz D, Özekmekçi S. Clinical characteristics of 49 patients with psychogenic movement disorders in a tertiary clinic in Turkey. *Mov Dis* 2009;24:759-82.
 162. Kirsch DB, Mink JW. Psychogenic movement disorders in children. *Pediatr Neurol* 2004;30:1-6.
 163. Fletcher NA, Marsden CD. Dyskinetic cerebral palsy: A clinical and genetic study. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:873-80.
 164. Casey DE. Tardive dyskinesia: pathophysiology. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of progress*. New York, Raven Press, 1995,p1497-1502.
 165. Fibiger HC, Lloyd KG. Neurobiological substrates of tardive dyskinesia: the GABA hypothesis. *Trends Neurosci* 1984;7:462-4.
 166. Picchiatti D, Allen RP, Walters AS, et al. Early manifestations of restless leg syndrome in childhood and adolescence. *Sleep Med* 2007;15:770-81
 167. Picchiatti M, Picchiatti D. Restless leg syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents. *Ped Neurology* 2008;15:91-9.
 168. Rodnitzky RL. Drug induced movement disorders in children. *Semin Ped Neurol* 2003;10:80-7.
 169. Gilbert D. Drug-induced movement disorders in children. *Ann NY Acad.Sci* 2008;1142:72-84.
 170. Mutch L, Alberman E, Hagberg B. Cerebral palsy epidemiology: Where are we now and where are we going? *Dev Child Neurol* 1992;34:547-51.
 171. Aicardi J, Bax M. Cerebral palsy. In: Aicardi J(ed), 1st ed. Mac Keith Press, 1985;210-219.
 172. Winter S, Autry A, Boyle C, et al. Trends in the prevalence of cerebral palsy in a population-based study. *Pediatrics* 2002;110:1220-5.
 173. Yakut A. Serebral Palside görülen istem dışı hareketler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006;8:54-61.
 174. Fernandez-Alvarez E, Aicardi J. General concepts, disorders with chorea or ballismus as predominant clinical features in movement disorders. In: Alvarez F (ed). Mac Keith Press. 2001;1, 23, 78.
 175. Muthugovindan D, Singer H. Motor stereotypy disorders. *Curr Opin Neurol* 2009;22:131-6.
 176. Swaiman KF. Hallervorden Spatz syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;25:102-8.

EKLER

EK-1:

EK 1

Movement Disorder Childhood Rating Scale for patients aged 0-3 years

Classification of MD

	Prevalent MD*	Other MD
Hypokinetic-rigid syndrome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chorea/ballism	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dystonia/athetosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myoclonus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tremor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Part I: General assessment

A. Motor function

1. Head control

- 0. Normal
- 1. Mildly affected by the MD and/or control longer than 30 sec
- 2. Moderately affected by the MD and/or control between 15 s and 30 sec
- 3. Severely affected by the MD and/or control shorter than 15 sec
- 4. Absent

2. Sitting position

- 0. Normal
- 1. Mildly affected by the MD and/or control longer than 30 sec
- 2. Moderately affected by the MD and/or control between 15 s and 30 sec
- 3. Severely affected by the MD and/or control shorter than 15 sec
- 4. Absent

3. Standing position

- 0. Normal
- 1. Maintained for >30 sec, even with abnormal posture
- 2. Maintained for >15 sec and 30 sec, even with abnormal posture

- 3. Maintained for <15 sec or for long periods with support
- 4. Absent or for brief periods with support

4. Walking

- 0. Normal
- 1. Walks alone for >3 meter, even with abnormal posture
- 2. Walks alone for <3 meter, even with abnormal posture or needs support
- 3. Only a few steps with support and with very abnormal pattern
- 4. Absent

5. Reaching

- 0. Normal
- 1. Possible for age-adequate tasks, even if qualitatively abnormal
- 2. Moderately abnormal, only possible to approach the object
- 3. Severely abnormal, only inefficient efforts
- 4. Absent

6. Grasping

- 0. Normal

EK 1 DEVAM

- 1. Mildly abnormal, but pincer grasp possible
- 2. Moderately abnormal, only possible for reachable rattles very close to the hand
- 3. Severely abnormal, only inefficient efforts
- 4. Absent

B. Oral/verbal function

1. Swallowing

- 0. Normal
- 1. Occasional dysphagia
- 2. Frequent dysphagia, swallowing difficulties
- 3. Swallowing of solid food is not possible
- 4. Severe difficulty in swallowing semisolid and liquid food

2. Drooling

- 0. Absent
- 1. Occasional
- 2. Mild
- 3. Moderate
- 4. Severe

C. Attention/alertness

1. Attention/alertness during the observation

- 0. Constantly alert, can answer all age and mental-adequate questions
- 1. Sometimes (1/3 of the observation) inattentive
- 2. Often (2/3 of the observation) inattentive
- 3. Attention needs to be constantly drawn by the examiner
- 4. Constantly scarce reaction to external stimuli

2. Attention/alertness at home

- 0. Constantly alert during day hours, good response to the environment
- 1. Sometimes (1/3 of day hours) difficult to maintain attention
- 2. Often (2/3 of day hours) the child is hypoattentive
- 3. The child is constantly sleepy, even during day hours
- 4. Constantly scarce reaction to external stimuli

Part II: MD assessment

MD severity

1. Eye and periorbital region

- 0. MD is absent
- 1. MD is intermittent
- 2. MD is constant

2. Face (see item 1)

- 0.
- 1.
- 2.

EK 1 DEVAM

3. Tongue and perioral region (see item 1)

- 0.
- 1.
- 2.

4. Neck (see item 1)

- 0.
- 1.
- 2.

5. Trunk (see item 1)

- 0.
- 1.
- 2.

6. Upper limb (see item 1)

- 0.
- 1.
- 2.

7. Lower limb (see item 1)

- 0.
- 1.
- 2.

Abbreviation:

MD = Movement disorder

*Sign of only a type of prevalent MD.

EK-2:

EK 2

Movement Disorder Childhood Rating Scale for ages 4-18 years

Classification of MD	Prevalent MD*	Other MD
Hypokinetic-rigid syndrome	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chorea/ballism	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dystonia/athetosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myoclonus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tremor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Part I. General Assessment

A. Motor function

1. Head control

- 0 normal
- 1 mildly affected by the MD and/or control longer than 1 min
- 2 moderately affected by the MD and/or control between 30 seconds and 1 min
- 3 severely affected by the MD and/or control shorter than 30 seconds
- 4 absent

2. Sitting position

- 0 normal
- 1 mildly affected by the MD and/or control longer than 1 min
- 2 moderately affected by the MD and/or control between 30 seconds and 1 min
- 3 severely affected by the MD and/or control shorter than 30 seconds
- 4 absent

3. Standing position

- 0 normal
- 1 maintained for >1 min, even with abnormal posture
- 2 maintained for >30 seconds and <1 min, even with abnormal posture
- 3 maintained for <30 seconds, or for long periods with support
- 4 absent or for brief periods with support

4. Walking

- 0 normal
- 1 walks alone for >5 min, even with abnormal posture
- 2 walks alone for <5 min, even with abnormal posture or needs support
- 3 only a few steps with support, and with very abnormal pattern
- 4 absent

5. Reaching

- 0 normal
- 1 possible for age-adequate tasks, even if qualitatively abnormal
- 2 moderately abnormal, only possible to approach the object
- 3 severely abnormal, only inefficient efforts
- 4 absent

6. Grasping

- 0 normal
- 1 mildly abnormal, but pincer-grasp possible
- 2 moderately abnormal, only possible for cubes very close to the hand
- 3 severely abnormal, only inefficient efforts
- 4 absent

7. Handwriting

- 0 normal
- 1 mild difficulties, but readable
- 2 moderate difficulty, not completely readable
- 3 severe difficulties, not readable
- 4 absent, a functional grasp of the pen is not possible

B. Oral/verbal function

1. Swallowing

- 0 normal
- 1 occasional dysphagia
- 2 frequent dysphagia, swallowing difficulties
- 3 swallowing of solid food is not possible
- 4 severe difficulty in swallowing semisolid and liquid food

2. Drooling

- 0 absent
- 1 occasional
- 2 mild
- 3 moderate
- 4 severe

3. Language

- 0 normal
- 1 mild dysarthria, speech is comprehensible
- 2 moderate dysarthria, speech is not fully comprehensible
- 3 severe dysarthria, speech is generally not comprehensible
- 4 complete or almost complete anarthria

C. Self-care

1. Self-dressing

- 0 complete autonomy
- 1 necessity of minimal assistance (not fully efficient, but independent)
- 2 necessity of assistance in some tasks (e.g., to tie shoes or to button up)
- 3 partially dependent (can cooperate in self-dressing)
- 4 totally dependent

2. Self-feeding

- 0 complete autonomy (can use cutlery)
- 1 necessity of minimal assistance (not fully efficient, but independent)
- 2 necessity of assistance in some tasks (e.g., using knife)
- 3 partially dependent (uses hands for eating)
- 4 totally dependent

3. Personal care

- 0 complete autonomy
- 1 necessity of minimal assistance (not fully efficient but independent)
- 2 necessity of assistance in some tasks (e.g., bathing)
- 3 partially dependent (can cooperate in washing face or brushing teeth)
- 4 totally dependent

D. Attention/alertness

1. Attention/alertness during the observation

- 0 constantly alert, can answer all age and mental-adequate questions
- 1 sometimes (1/3 of the observation) inattentive
- 2 often (2/3 of the observation) inattentive
- 3 attention needs to be constantly drawn by the examiner
- 4 constantly a scarce reaction to external stimuli

2. Attention/alertness at home

- 0 constantly alert during day hours, good response to the environment
- 1 sometimes (1/3 of day hours) difficult to maintain attention
- 2 often (2/3 of day hours) the child is hypo-attentive
- 3 child is constantly sleepy, even during day hours
- 4 constantly a scarce reaction to external stimuli

Part II. MD Assessment

MD severity

1. Eye and periorbital region

- 0 MD is absent
- 1 MD is present only at rest
- 2 MD is present during one or some of the tasks for the region examined and/or involves one or two of the other regions
- 3 MD is present during one or some of the tasks for the region examined, and involves three or more of the other regions

EK 2 DEVAM

4 MD is present during all of the tasks for the region examined and/or involves three or more of the other regions, making completion impossible

2. Face (see item 1)

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4

3. Tongue and perioral region (see item 1)

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4

4. Neck (see item 1)

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4

5. Trunk (see item 1)

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4

6. Upper limb (see item 1)

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4

7. Lower limb (see item 1)

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4

Abbreviation:

MD = Movement disorder

* Sign only of type of prevalent MD.

EK-3: KISALTMALAR

AFS: Antifosfolipid sendromunda kore

BG: Bazal Ganglialar

DYD: Dopa yanıtı distoni

ES: Esansiyel tremor

ES:Ekstrapiramidal Sistem

HB: Hareket bozuklukları

HH: Huntington Hastalığı

HİE: Hipoksik iskemik ensefalopati

HS: Hallervorden-Spatz sendromu

OD: Oral diskinezi

PET : Pozitron emisyon tomografi

PKAN: Pantotenat Kinaz ile Birlikte Olan Nörodejenerasyon

SNr : Substansiya Nigranın pars retikularisi

SNr: Globus Pallidusun internal segmenti

SP: Serebral palsi

TD: Tardiv diskinezi

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında desteğiyle çalışmalarına yön veren, asistanlığımın başından itibaren maddi ve manevi desteğini hep hissettiğim, aynı zamanda tez danışmanım olan Sayın. Prof.Dr. Mehmet Sait Okan'a sabrı, anlayışı, eksik etmediği ilgisi ve bana öğrettiği her şey için teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim sürecinde yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, bilim ve insanlık adına kendisinden çok şey öğrendiğim Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AnaBilim Dalı'ndaki bütün hocalarıma gösterdikleri iyi niyet, ilgi ve öğrettikleri her şey için teşekkür ederim. Uzman ve Asistan tüm çalışma arkadaşlarıma dostlukları, yardımları için teşekkür ederim. İhtisasım süresinde emekleri hiç esirgemeyen, güler yüzleri ile hep yanımızda olan Başta Çocuk Nöroloji AnaBilim Dalı olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AnaBilim Dalı'nda çalışan tüm hemşire, personel ve sekreteryaya teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olani desteklerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve hayatıma anlam katan,destek olan anlayışlarını eksik etmeyen sevgili eşime ve birtanem çocuklarıma sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Meltem Uzun

Doğum Tarihi : 31 Mayıs 1969

Medeni Durumu : Evli

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi	1985-1991
Tıpta Uzmanlık	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	1991-1995
Yan Dal Uzmanlık	Çocuk Nöroloji Hastalıkları	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı	2008-2011

Yabancı Dil: İngilizce, Fransızca, İspanyolca.