

EKSTRAPİRAMİDAL SİSTEM VE BAZAL GANGLİA

Ekstrapiramidal sistem deyimi motor işlevlerin yürütülmesinde piramidal sistem dışında, ona benzer şekilde anatomik ve fizyolojik olarak tanımlanabilen ikinci bir sistemin var olduğu düşüncesiyle, nöroanatominin tarihsel gelişimi esnasında tanımlanmış bir deyimdir; kelime itibarıyla da "piramidal sistemin dışında kalan sistem" anlamına gelir. Yani bir anlamda ne olduğuyla değil ne olmadığıyla tanımlanmış bir sistemdir. Daha sonraki yıllarda anatomik bütünlük anlamında böyle bir sistemin olmadığı anlaşılmışsa da bu deyim yine de kullanılagelmiştir. Ekstrapiramidal sistemin ana oluşumu bazal ganglionlardır.

Hareket bozuklukları kavramı klinikte iki ayrı anlamda kullanılmaktadır. Bu kavram bir yandan istemsiz veya anormal elemanter hareket bozukluklarını ifade ederken bir yandan da bu anormal hareketlerin altında yatan hastalıkları ifade etmektedir. Örneğin tremor fenomenolojik olarak iyi tanımlanmış elemanter bir hareket bozukluğudur, esansiyel tremor ise bu elemanter bozukluğun altında yatan hastalıklardan bir tanesidir. Bu grup hastalıklarda tutulan fonksiyonel sistem ve anatomik yapıları göz önüne alarak hareket bozuklukları hastalıklarına *ekstrapiramidal sistem hastalıkları* veya *bazal ganglia (bazal ganglionlar, BG)* hastalıkları da denilmektedir. Klinikte ortaya çıkan semptomları normal yapı ve işleyiş çerçevesinde daha iyi anlayabilmek için bu bölümde önce bazal ganglianın anatomisi ve fizyolojisi kısaca gözden geçirilecektir.

DİSTONİ

Distoni istemsiz, süregelen, bükücü, döndürücü nitelikte kas kasılmalarıyla karakterize, tekrarlayan istem dışı hareketlere veya geçici ya da kalıcı anormal postürlere yol açan bir hareket bozukluğudur. Amaca uygun motor davranışların yapılabilmesi ya da belli bir postürün korunabilmesi için birbirlerine zıt çalışan kasların (agonist ve antagonist kaslar) eşzamanlı kasılmaları sonucu gelişir. Kasılma genellikle yavaş, döndürücü niteliktedir. Fakat koreik veya miyoklonik distoni olarak adlandırılan ani ve hızlı kasılmalar da görülebilir. Distoni özellikle hastalığın başlangıcında, tutulan vücut bölgesi istemli olarak kullanıldığında ortaya çıkar veya fazlaşır. Diğer bir vücut bölgesinin istemli hareketleri esnasında da distonik bölge daha çok kasılır ("overflow" ya da "taşma" fenomeni). Uykuda ise, hareket bozukluklarının çoğunda olduğu gibi, kaybolur. Distonik bölgeye uygulanan hafif bir duyuşsal uyarı esnasında (örneğin spazmodik tortikolliste çeneye uygulanan hafif bir baskı esnasında) distonik kasılmalar geçici olarak kaybolur; buna "duyuşsal hile" (sensory trick) adı verilir.

Distoniler, tutulan kas gruplarının dağılımına, başlangıç yaşına ve etyolojilerine göre sınıflandırılmaktadır (**Tablo 4**). Distonik sendromla karşılaşan hekimin bu sınıflandırmayı gözönünde bulundurması, tercih edilecek tanışal girişim ve tedavi seçenekleri bakımından önemli ipuçları sağlar.

Mevcut inceleme yöntemleri ile altında yatan başka bir hastalık saptanamayan, kısmen genetik bozukluklara bağlı, distoninin tek ya da ana semptom olduğu distonilere primer-idiyopatik distoni adı verilir. Bazal ganglia yapılarını etkileyen nörolojik ya da sistemik herhangi bir hastalığın belirtilerinden biri olarak ortaya çıkan

distonilere ise semptomatik distoni denir. Değişik kriterlere göre yapılan distoni sınıflamaları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4. Distonilerin sınıflaması

I-Tutulum yerine göre
<ul style="list-style-type: none">• Fokal (örneğin blefarospazm, yazıcı krampı)• Segmental (örn. oromandibuler ve larengeal distoni)• Multifokal (örn. kranyal kaslar ve ekstremitte distonisi)• Hemidistoni (aynı taraf kol ve bacak distonisi)• Jeneralize (tüm ekstremiteler ve kranyal kaslar)
II- Başlangıç yaşına göre
<ul style="list-style-type: none">• Erken (juvenil)• Adölesan• Geç
III- Etiyolojiye göre
<ul style="list-style-type: none">• Primer (İdyopatik)• Sekonder (Semptomatik)

Biçimlendirilmiş: Madde İşaretleri ve Numaralandırma

Biçimlendirilmiş: Madde İşaretleri ve Numaralandırma

Biçimlendirilmiş: Madde İşaretleri ve Numaralandırma

Primer (İdyopatik) Distoniler

Sık rastlanılan primer (idyopatik) distoni türlerinden aşağıda bahsedilecektir.

İdyopatik Torsiyon Distonisi: İdyopatik distoni, bazı yazarların tanımlamalarına göre idyopatik torsiyon distonisi (İTD), her yaş grubunda görülebilen, altta yatan başka bir hastalık bulunmayan distonilerin genel ismidir. Başlangıç yaşı 1. ve 4. dekatta tepe noktasına ulaşır. Birinci dekatta başlayan ve çocukluk çağı distonileri başlığı altında toplanan distoniler, genellikle bir ekstremiteden, sıklıkla da bacaklardan başlayıp aylar ya da yıllar içinde diğer ekstremitelere, bazen kranyal kaslara yayılır. Kırk yaşın üzerinde başlayan distoniler ise sıklıkla fokal veya segmental özelliktedir, öncelikli olarak da kranyoservikal kasları tutar. Nadiren, çocukluk çağında fokal/segmental, erişkinde ise ekstremitelerde başlayan distoniler görülebilir. Nöroloji pratiğinde, erişkin yaş distonilerini klinik görünüm ve tutulan kas gruplarına göre adlandırmak, idyopatik torsiyon distonisi terimini ise çocukluk çağında başlayan distoniler için kullanma eğilimi vardır.

Çocukluk çağında görülen idyopatik torsiyon distonilerinin çoğu otozomal dominant kalıtımla geçmektedir. Bu tip distonilerin, özellikle Musevi kökenli ailelerde daha sık

görülen bir tipinde sorumlu gen 9. kromozomun uzun koluna lokalize edilmiş ve mutasyonu sonucu distoniye sebep olan bu gene DYT1 geni adı verilmiştir. DYT1 geni bir ısı şoku ATP bağlayıcı protein olan torsin A'yı kodlar. İzleyen yıllarda sorumlu genin başka kromozomlara lokalize olduğu aileler de bildirilmiştir. DYT1 mutant genini taşıyan ailenin her bireyinde hastalık ortaya çıkmamaktadır. Bu, genin penetransının düşük olmasından (%30-40) ileri gelmektedir. Bugüne kadar genetik bir bozukluğun saptanamadığı çoğu İTD'lerinin klinik görünüşleri az çok birbirine benzer. Hastalık genellikle alt ekstremitelerden, yavaşça başlar, özellikle yürüme esnasında bacakların distonik kasılmaları göze çarpar, yürüme güçleşir ve düşmeler görülebilir. Zamanla kasılmalar aksiyal, kranyal kaslara da yayılır ve jeneralize olabilir. Jeneralize ve şiddetli olgularda yürüyüş, konuşma ve kalıcı postür bozuklukları gelişir. Distonik kasılmalar istemli hareket, stres ve yorgunluk ile artar. Ağrı nadirdir.

Dopa Yanıtlı Distoni (DYD, Segawa Hastalığı): Otozomal dominant geçişli olan bu hastalıkta 14. kromozomun uzun kolunda bulunan GTP siklohidrolaz geninde çeşitli mutasyonlar saptanmıştır. Genin penetransı %30-40 civarındadır. Hastalık çocukluk çağında ve genellikle alt ekstremitelerde distoni ile başlar. Parkinsonizm ve piramidal bulgular da eşlik edebilir. Kranyal alan tutulumu şimdiye kadar bildirilmemiştir. En önemli özelliği yakınmaların diurnal dalgalanma göstermesi (sabah yakınmalar belirgin olarak azken gün içinde belirgin kötüleşme görülmesi) ve düşük doz L-dopa (50-250 mg) tedavisine çok iyi yanıt vermesidir. Nadiren L-dopa dozunu yükseltmek gerekir. Tanısal açıdan da önemli olan bu dramatik özellik, mutant genin, dopamin sentezi için gerekli olan enzimlerden birini (eritro-dihidrobiopterin triptofaz) kodlamasından kaynaklanır; buna bağlı olarak sentez edilen dopamin miktarında azalma vardır. Gün boyu dopamin kullanıldıkça zaten normalden az olan dopamin depoları çabuk tükenir ve yakınmalar akşama doğru artar. Çocukluk çağında karşılaşılan her türlü primer distonide, DYD olasılığına karşı mutlaka L-dopa tedavisi denenmelidir.

Primer distoniler arasında farklı genetik özelliklere sahip hızlı başlangıçlı distoni-parkinsonizm, X'e bağlı distoni-parkinsonizm ve miyoklonik distoni de bulunmaktadır.

Fokal Distoniler

Bu tip distonilerde vücudun sadece bir bölgesi tutulur ve distoni tutulan vücut bölgesine göre adlandırılır. Daha çok erişkinlerde görülen bu tip distonilerin 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 kırpma 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. Temporal, masseter ve medyal pterygoid kaslar alt çeneyi kapatan, lateral pterygoid kas ise çeneyi açan kaslardır. 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 ağzını kapatamaz, çene öne veya yana kayabilir. Benzer Şekilde dilde yanlara, yukarı ve aşağı doğru kasılma olur, bazen dil ağız içinden dıŐarı çıkabilir. Platisma kasının tutulumu sonucu boyunda kasılmalar görülebilir. Masseter kaslarının tutulumu trismus ve bruksizme (diŐ gıcırdatma) yol açar. Dudaklarda büzülme, bazen ağız komissürlerinde yanlara doğru çekilme görülebilir. Kasılmalar bazen ağırlıdır. Çiğneme ve yutma zorluğuna bağlı olarak beslenme bozukluğu gelişebilir. Özellikle dil kaslarının tutulumu, dilin katkısı ile çıkan l, k, r gibi harflerin, perioral kasların tutulumu dudakların katkısı ile çıkan b, f, m, p gibi harflerin telaffuzunu zorlaŐtırır, dolayısıyla konuşma bozulur. Bu hastalar ciklet çiğnemek, dil altına leblebi koymak, çeneye dokunmak gibi manevralarla kasılmaların Őiddetini 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 yaŐları 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 baŐladıđı 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 karŐın gülme, esneme gibi aynı kas gruplarının aktivasyonunu gerektiren eylemlerde sorun yaŐanmaz. Bu nedenle larengeal distoniyi "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 duyuŐal hile yoktur.

Servikal Distoni (Spazmodik Tortikollis): Boynun ve baŐın 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 yerleŐebilir. Ağırlıklı olarak tutulan kasın iŐlevine göre baŐ 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 ağırlıdır. BaŐ sağlam tarafa doğru çevrildiğinde distonik olan tarafın aktivitesinin aşırı olması nedeniyle postürü korumak mümkün olmaz ve baŐ distonik tarafa doğru yavaŐca 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, bu nedenle de "eyleme özgü" (task-spesific) olarak adlandırılırlar. Genellikle üst ekstremiteyi tutan bu ilginç sendromun en sık görülen formu yazıcı krampidir. 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.

Hemifasyal Spazm: Gerçek anlamda bir distoni olmamakla birlikte fenomenolojik 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

Serebrovasküler hastalıklar, infeksiyonlar, demiyelinizan, metabolik ve doğumsal hastalıklar ile travma, intoksikasyon gibi, bazal ganglion ve bağlantılarını tutan her türlü merkezi sinir sistemi patolojisi semptomatik distoniye yol açabilir. En sık rastlanılan semptomatik distoni nedenlerinden biri olması ve tedavi edilebilir olması açısından Wilson hastalığından aşağıda ayrıntılı olarak söz edilecek diğer semptomatik distoniler ise ilgili bölümlerde ele alınacaktır.

Wilson Hastalığı (Hepatolentiküler Dejenerasyon)

Merkezi sinir sistemini tutan kalıtsal metabolik hastalıklar arasında en iyi bilinenidir. 1912'de Kinner Wilson tarafından tanımlanmıştır. Bu hastalık bakır metabolizması bozukluğuna bağlıdır. Besinle alınan bakır bir çok enzimatik süreçte kullanılmakta ve gereksinimden fazlası, esas olarak karaciğerde seruloplazmine bağlanarak safra yolları ile atılmaktadır. Wilson Hastalığı (WH)'nda ihtiyaç fazlası bakırın atılımı bozulmuştur. Kesin olmamakla birlikte, patofizyolojik mekanizmanın karaciğerde bakırın seruloplazmine bağlanmasını sağlayan enzimin bozukluğuna dayandığı

düşünülmektedir. Otozomal resesif geçen hastalığın geni 13. kromozomun uzun kolundadır. Bu gen bakır taşıyan ATP'az enzimini kodlamaktadır. Enzim eksikliğinde bakır seruloplazmine bağlanamamakta ve karaciğerden atılamamaktadır. Dolayısıyla serumda düzeyi yükselen bakır karaciğere, beyne, böbreğe çökmekte ve klinik belirti ve bulgulara yol açmaktadır.

Hastalık genellikle 10-20 yaş arasında başlar, fakat daha geç yaşta başlayan olgular da vardır. WH'nda belirti ve bulgular serumda serbest dolaşan bakırın çöktüğü doku ve organların işlevlerini bozması ile ortaya çıkar. En sık tutulan organ karaciğerdir. Bu tutulum serum transaminazlarında hafif artıştan akut veya kronik hepatite kadar değişik tablolara yol açabilir. Hastalarda bulantı, kusma, kilo kaybı, çeşitli kanamalar görülebilir.

Nörolojik tutulum hastaların %50'sinde ilk belirtidir. Bazal ganglionlara çöken bakırın yarattığı işlev bozukluğu sonucunda tremor, distoni, rijidite, akinezi gibi değişik ekstrapiramidal bulgular ortaya çıkabilir. Kore, tik ve miyoklonus nadir görülürken tremor en sık bulgudur. İstirahat, aksiyon veya postüral tremordan her biri tek başına ya da bir arada bulunabilirler. Tremor ekstremitelerin hem distalini hem de proksimalini tutabilir, amplitüdü değişkendir. Kolların proksimalinde, yüksek amplitüdü tremor olduğunda ya da kollar öne doğru uzatılıp eller gerildiğinde ellerin bilekten ani olarak aşağıya düşmesi ve tekrar aynı pozisyona dönmesinden dolayı hasta sanki kanat çırpıyormuş gibi görünebilir ("wing-beating" veya "flapping" tremor). Yüz kaslarının distonik tutulumuna bağlı olarak hastanın yüzünde sırtır gibi bir görünüm vardır. Dil ve farenks kaslarının tutulumu konuşma ve yutma bozukluklarına yol açar. Hasta bazen tükürüğünü yutamaz, salyası ağız kenarından akar. Larenks kaslarının tutulumu nedeniyle hasta fısıldar tarzda konuşur, anlaşılması çok zor olabilir. Ekstremit ve aksiyal kaslardaki rijidite ve distoni, yürüyüşü olumsuz etkiler ve postürü bozar. Bazen tipik parkinsonizm tablosu gelişebilir. Serebellar sistem tutulumu hastaların %25'inde görülür, yürüme ve konuşma bozukluğuna sebep olabilir veya katkıda bulunabilir. Nadiren epileptik nöbetler de tabloya katılabilir. Somatik nörolojik belirtilerle hemen hemen eş zamanlı olarak davranışsal sorunlar ve mental durum değişiklikleri de ortaya çıkar. Bu değişiklikler çok hafif belirtilerle seyredebileceği gibi ciddi sorunlara da yol açabilirler. Okul başarısının azalması çoğu hasta yakınının dikkatini çeken ilk belirti olabilir. Davranış ve kişilik değişiklikleri, duygudurum bozuklukları, psikotik belirtiler, dikkat, konsantrasyon gibi zihinsel işlevlerde bozulma çeşitli derecelerde görülebilirler.

Serumda dolaşan bakırın korneanın desement tabakasına çökmesi sonucu, korneada kahverengi-yeşil bir halka görülür. Hastalık için patognomonik olan bu bulguya *Kayser-Fleischer halkası* (KFH) denir (**Şekil 4a ve 4b**). Bazen çıplak gözle dahi farkedilebilecek kadar belirgin olabilirse de klasik bir göz muayenesi ile çoğu kez saptanamaz ve gözün yarık-lamba (slit-lamp) ile muayenesi gerekir. Klasik bilgi olarak nörolojik belirtiler ortaya çıktığında KFH'nin mutlaka mevcut olduğu söylene de bazen nörolojik tutulumlu bir Wilson hastasında bu bulgu saptanmayabilir. Üriner, endokrin, kas-iskelet sistemi de tutulabilir ve bu sistemlere ait laboratuvar ve klinik bulgular ortaya çıkabilir.

Sekil 4a ve Sekil 4b. Kayser-Fleischer Halkası. Wilson Hastalığı tanısı konan hastada çıplak gözle görülebilen Kayser-Fleischer halkası (KFH). Şekil 4b de KFH ok uçları ile işaretlenmiştir

Çocukluk ve adölesan dönemde ekstrapiramidal sistem tutulumu ile seyreden her türlü klinik nörolojik tabloda WH mutlaka araştırılmalıdır. Klinik olarak WH şüphesi belirdiğinde, kesin tanı ve ayırıcı tanı için laboratuvar incelemelerine başvurulur. Tipik bir tabloda serum seruloplazmin düzeyi düşük, serumdaki serbest bakır düzeyi ise yüksek olarak bulunur. Serum total bakır miktarı azalmış seruloplazmin miktarına bağlı olarak sıklıkla düşük bulunur. Ancak her iki parametrenin de normal olduğu olgular vardır. Hastaların hemen tümünde 24 saatlik idrarda bakır atılımı hemen daima artmıştır ki bu bulgu diğer ikisine göre daha duyarlı bir ölçümdür. Korneada KFH'nin saptanması, WH da dahil olmak üzere bakır metabolizma bozukluğunu gösteren önemli bir bulgudur. Karaciğer fonksiyon testleri bozuk bulunabilir. Ancak kesin tanı karaciğer biyopsisi ile, karaciğer kuru dokusunda bakır miktarının artmış bulunması ile konulur. Klinik olarak WH düşünüldüğünde, diğer olası tanılar ekarte edilmişse, kan-idrar bulguları normal olsa bile karaciğer biyopsisi incelemesinde ısrarlı davranılmalıdır. Yardımcı inceleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemesinde bazal ganglia lokalizasyonuna uyan bölgelerde sinyal değişiklikleri, nekroz saptanabilir. WH tanısı konan hastaların aile bireylerinin de hastalık açısından taranması gerekir.

Wilson hastalığında tedavinin ana hedefi vücutta fazla miktarda bulunan bakırın uzaklaştırılması/atılması ilkesine dayanır. Bunun için bakır içeren fındık, ceviz, mantar, kabuklu deniz ürünleri gibi besinler diyetten çıkarılmalıdır. Çinko, bağırsaklardan bakır emilimini azaltmak amacıyla kullanılır, direkt etkisi olmayıp, bakırın bağırsak epitel hücrelerinde bağlanıp daha sonra gaita ile atılımını sağlayan metallothion'in sentezini artırarak etki göstermektedir. WH'nin en etkili ve en sık kullanılan ilaç D-penisilamin'dir. Bu madde serumda dolaşan ve dokulara çökmüş halde bulunan bakıra bağlanır, oluşan penisilamin-bakır kompleksi idrarla atılır. Başlangıç dozu 250 mg'dir. İdrarla atılan bakır miktarına göre doz 1-2 g'a kadar yükseltilebilir. Tedaviye başladıktan sonra hastaların yaklaşık %50'sinde nörolojik bulgularda bozulma görülebilir. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte bu bozulmanın dokulardan çözülen bakırın kana geçmesi, oradan da merkezi sinir sistemine geçerek yeniden çökmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların yarısı eski haline dönmekte, yarısında ise düzelme olmamaktadır. Bu yüzden hasta ilaç başlanmadan önce olası bir kötüleşme hakkında mutlaka bilgilendirilmeli ve tercihen hastanın ilk birkaç haftayı hastanede geçirmesi sağlanmalıdır. Son yıllarda giderek popülerliği artan diğer bir şelatör ilaç Trientin'dir. Trientin, D-penisilamini tolere edemeyen hastalarda kullanılmaktadır ve nörolojik kötüleşme oluşma şansı düşüktür. Ancak bu molekül pahalıdır ve absorpsiyonu daha kötüdür. Wilson hastalığı fulminan hepatite yol açmışsa karaciğer transplantasyonu denenebilecek bir tedavi seçeneğidir; ancak bu evredeki bir hastada mortalite oranı çok yüksektir.

Distoni Tedavisi

Semptomatik distonilerde tedavi nedene yöneliktir. İdyopatik distonilerde ise distoninin tipine göre antikolinergik, antidopaminerjik, baklofen, benzodiazepin grubu ilaçlar ve botulinum toksini kullanılmaktadır. Genelde jeneralize distonilerde ilaç, fokal distonilerde ise botulinum toksini ilk tercih olarak seçilmektedir.

Son yıllarda rutin kullanımı yerleşen ve özellikle fokal distoni tedavisinde bir çığır açan botulinum toksini 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.

Özellikle 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. Bunun dışında antikolinergik ilaçlar jeneralize distoni tedavisinde ilk tercihi oluştururlar. En sık kullanılan antikolinergikler triheksifenidil, bornaprin ve biperidendir. Düşük dozda başlayıp, alınan yanıtı göre doz artırılabilir. Bu grup ilaçların distonideki etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Tek başına ya da diğer ilaçlarla birlikte kullanılabilirler. Uykuya eğilim, ağız kuruluğu, görme bulanıklığı ve idrar yapmada zorluk en sık yan etkileridir. Özellikle yaşlı hastalarda konfüzyonel duruma da yol açabilirler. Benzodiazepinler merkezi sinir sisteminde inhibitör bir nörotransmitter olan GABA'nın etkisini artırır. En sık kullanılan benzodiazepinler klonazepam ve diazepamdır. Sedasyon en önemli yan etkileridir. GABA sistemi üzerinden etkili bir başka ilaç olan baklofen benzer şekilde nöronal eksitabilitiyi azaltır. Baklofen genellikle ekstremitte distonilerinde tercih edilir. Yorgunluk, kas zayıflığı ve sedasyon en sık rastlanan yan etkileridir. 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.

KAYNAK: İTF NÖROLOJİ E-KİTAP