



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI



HEREDİTER VE EDİNSEL DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİLERDE ELEKTROFİZYOLOJİK HAREKET ANALİZİ

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Damla ÇETİNKAYA TEZER

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayşegül GÜNDÜZ

İSTANBUL – 2020

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**HEREDİTER VE EDİNSEL DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİLERDE
ELEKTROFİZYOLOJİK HAREKET ANALİZİ**

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ
Dr. Damla ÇETİNKAYA TEZER

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ayşegül GÜNDÜZ
İSTANBUL – 2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi boyunca desteğini her zaman hissettiren, ihtiyacımız olan her an kapısının bize açık olduğunu bildiğimiz, hem hekimliği hem de sosyal yaşantısı ile rol model olan, Cerrahpaşa Nöroloji'nin gerçek bir aile olduğunu her odasına girdiğimde hissettiğim, sevgili hocamız, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Sabahattin SAİP'e,

Tez çalışmamın hazırlanmasında sabır ve tevazu ile her sorunumda yanımda olan, güçlü bilimsel altyapısı ile çalışmamızı şekillendiren, tecrübelerini paylaşarak elektrofizyolojiye olan ilgimi perçinleyen tez danışmanım Doç. Dr. Ayşegül GÜNDÜZ'e,

Asistanlık eğitimim süresince hekimlik ahlakına hayranlık duyduğum ve örnek aldığım, emeklilik sürecinden sonra da yardımını ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Meral ERDEMİR KIZILTAN'a,

Tez çalışmamın hazırlanması süresince bilgilerini ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Ali AKALIN, Prof. Dr. Feray KARAALİ SAVRUN, Prof. Dr. Nurten UZUN ADATEPE'ye,

Asistanlık sürecimde birlikte çalışmaktan keyif aldığım, bir uzmandan çok daha fazlası olan Uzm. Dr. Melih TÜTÜNCÜ'ye,

Birlikte çalışma şansı bulabildiğim, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, nöroloji ve hekimlik sanatı adına değerli kazanımlar edindiğim tüm Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Desteklerini her zaman hissettiğim, en zor anlarımda yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan biricik anneme ve babama,

Çalışma disiplini bana yaşam tarzı olarak işleyen, üzerimde büyük emeği olan, ilk öğretmenim, şimdi ışıklar içinde uyuyan anneanneciğime,

Hayatıma girdiği günden beri hep yüzümü güldüren, iyi günde ve kötü günde yanımda olan biricik eşim Saygın'a,

Asistanlığa başladığım günden itibaren birlikte tecrübe edindiğim ve hastaneyi çalışma ortamından öte ikinci evim olarak hissetmemi sağlayan Dr. Bengi Gül TÜRK, Dr. Furkan ASAN, Dr. Abdulsamet ÇAM, Dr. Merve Hazal SER, Dr. Uygur TANRIVERDİ, Dr. Zeynep Ece KAYA GÜLEÇ ve birlikte zevkle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık süresince tanıma fırsatı bulduğum, beraber çalışarak bu süreci daha keyifli hale getiren değerli hemşirelerimize, sağlık personelimize ve tüm klinik çalışanlarımıza,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Damla ÇETİNKAYA TEZER

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	I
TABLO DİZİNİ	II
ŞEKİL DİZİNİ	III
ETİK KURUL ONAYI	IV
TÜRKÇE ÖZET	V
İNGİLİZCE ÖZET	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Edinsel Polinöropatiler	6
2.1.1. İmmün Bozukluğa Bağlı Polinöropatiler	6
2.1.1.1. Guillain-Barré Sendromu (GBS)	6
2.1.1.2. Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati (KİDP)	7
2.1.2. Herediter Polinöropatiler	9
2.2. Tremor	10
2.2.1. Tremorun Patofizyolojisi	10
2.2.2. Tremor Sınıflaması	12
2.3. Myoklonus	15
2.4. İstemsiz Hareket Analizinde Kullanılan Elektrofizyolojik Yöntemler	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Olgular	18
3.2. Yöntem	19
3.2.1. Klinik Değerlendirme	19
3.2.2. Elektrofizyolojik Testler	19
3.2.2.1. Periferik sinir ileti ve iğne elektromiyografi	19
3.2.2.2. Polimyografik Analiz	20
3.2.2.3. Uzun latanslı refleksler	21
3.3. İstatiksel Analiz	21
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	33

6. SONUÇ	43
7. KAYNAKLAR	44
8. EKLER	53
Ek 1	53
Ek-2	55
9. ÖZGEÇMİŞ	57



KISALTMALAR

AİDP: Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati

AMAN: Akut Motor Aksonal Nöropati

AMSAN: Akut Motor-Duyusal Aksonal Nöropati

AT: Aksiyon tremoru

BKAP: Birleşik kas aksiyon potansiyeli

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CMT: Charcot-Marie-Tooth

CMV: Cytomegalovirus

CNTN: Contactin

DADS: Distal Acquired Demyelinating Symmetric

EBV: Epstein-Barr Virüs

EEG: Elektroensefalografi

EMG: Elektromyografi

ET: Esansiyer tremor

GBS: Guillain-Barré Sendromu

HIV: Human Immundeficiency Virus

HMSN: Herediter Motor Duyusal Nöropati

İT: İstirahat tremoru

İVİG: İntravenöz immünglobulin

KİDP: Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati

MDS: Movement Disorders Society

MFS: Miller Fisher Sendromu

MGUS: Anlamı bilinmeyen monoklonal gammopati

MMN: Multifokal Motor Nöropati

mRNA: Mesajcı Ribonukleikasit

NF-155: Neurofascin-155

NF-186: Neurofascin-186

PMA: Peroneal Muskuler Atrofi

PNP: Polinöropati

PT: Postural tremor

SEP: Somatosensory evoked potential

TABLO DİZİNİ

Tablo.1 Guillain-Barré Sendromu – Sınıflandırma

Tablo.2 KIDP Fenotipik Varyantlar

Tablo.3 Tremor sınıflaması – eksen 1

Tablo.4 Tremorun hareket ile ilişkisine göre sınıflandırılması

Tablo.5 Tremor sınıflaması – eksen 2

Tablo.6 İstemsiz hareket saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırılması

Tablo.7 Tremor saptanan hastaların klinik özelliklere ve tremor tiplerine göre dağılımı

Tablo.8. Tremor grubunun elektrofizyolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo.9 Myoklonus gözlenen hastalarda ve alt tiplerinde demografik ve klinik özellikler

Tablo.10 Myoklonus grubunda elektrofizyolojik özellikler

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil.1 Tremoru olan KİDP tanılı hastanın düz çizgi ve spiral çizme testi

Şekil.2 Hareket analizi

Şekil.3A Tremor olan ve olmayan hasta gruplarında ortalama yaş ve ortalama hastalık süresi

Şekil.3B Tremor olan ve olmayan hasta gruplarında cinsiyet dağılımı

Şekil.4 Tremor olan ve olmayan hasta gruplarında tanı gruplarının dağılımı

Şekil.5 Tremor olan ve olmayan hasta gruplarında polinöropati tiplerinin dağılımı

Şekil.6 Tremor olan ve olmayan hasta gruplarında immunmodulator tedavii tiplerinin dağılımı

Şekil.7 Tremor olan hasta grubunda istemsiz hareket tiplerinin dağılımı

Şekil.8A 36 yaş erkek KİDP hastasında 8 Hz postural tremor

Şekil.8B 56 yaş kadın KİDP hastasında 6-7 Hz postural tremor

Şekil.9A 32 yaş erkek KİDP hastasında pozitif ve negatif myoklonus

Şekil.9B 57 yaş erkek herediter PNP hastasında poliminimiyoklonus

ETİK KURUL ONAYI

İÜC Tarih ve Sayı: 07/08/2019-121092



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Uzm.Öğr.Dr.Damla
ÇETİNKAYA'nın etik kurul
kararı A-03

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :27.06.2019 tarih, 45103048-604.01.01-96599 sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyesi Doç.Dr.Ayşegül GÜNDÜZ'ün danışmanlığında Uzm.Öğr.Dr.Damla ÇETİNKAYA'nın yürütücülüğünde Prof.Dr.Meral KIZILTAN'ın yardımcılığında "Hereditör ve Edinsel Demiyelinizan Polinöropatilerde Elektrofizyolojik Hareket Analizi" başlıklı Uzmanlık Tezi hakkında ilgi yazımız ve ekleri 06 Ağustos 2019 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU
Bölüm Başkanı V.

Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.

EK :
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak için: http://dogrulama.istanbulc.edu.tr/en/Vislon_sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BEKVEHBUP

Ayrıntılı bilgi için iribat : Güler SOYDANER Dahili : 22300

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33

e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ađ : www.istanbulc.edu.tr

ÖZET (TÜRKÇE)

Amaç: İmmün kökenli nöropatilerde ya da herediter nöropatilerde tremor ile ilgili bilgiler giderek artmaktadır. Polinöropatilerde tremorun mekanizmasına ilişkin santral ve periferik regülasyon ile ilgili hipotezler ileri sürülmektedir. Diğer istemsiz hareketler ise nadirdir. Amacımız, çeşitli polinöropati olgularında istemsiz hareket tiplerini belirlemektir.

Hastalar ve yöntem: Çalışmaya, Ocak 2017 – Kasım 2019 tarihleri arasında başvuran inflamatuvar polinöropati ve herediter polinöropati tanılı hastalar dahil edildi. Klinik ve elektrofizyolojik değerlendirme ile istemsiz hareketler belirlendi. Demografik ve klinik bulgular (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, tanı, aldıkları tedaviler) dosyalardan çıkarıldı. Tüm hastalarda üst ekstremitte, proksimal ve distal kaslarını içeren çok kanallı yüzey elektromiyografisi, üst ve alt ekstremitte periferik sinir ileti incelemesi, F yanıtları ile uzun latanslı refleksler kaydedildi. İstemsiz hareketleri olan ve olmayan gruplarda, demografik, klinik ve elektrofizyolojik özellikler karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma süresince polinöropati tanısı olan grupta istemsiz hareket olan 23 hasta ve istemsiz hareketi olmayan 24 hasta tespit edildi. İstemsiz hareket gözlenen hastaların tümünde postural tremor saptandı ve tüm hastalarda aksiyon tremoru ve/veya istirahat tremoru ile birliktelik göstermekte idi. Tremor olan ve olmayan hastalar arasında demografik, klinik ve elektrofizyolojik özellikler açısından anlamlı fark saptanmadı. On beş hastada poliminimiyoklonus formunda olmak üzere toplam 18 hastada myoklonus saptandı. Myoklonus, çok kısa süreli ve yüksek amplitüdüydü. Myoklonus gözlenen ve gözlenmeyen hastalar karşılaştırıldığında demografik, klinik ve elektrofizyolojik özellikler açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmaya dahil edilen hastalarda tremor ve myoklonus sıkça saptandı, myoklonus elektrofizyolojik özellikler açısından kortiko-subkortikal kökenliye benziyordu. Postural ve aksiyon tremoru sıklığı. Myoklonus ya da tremor ile klinik özellikler arasında belirgin ilişki yoktu.

Anahtar Sözcükler: Polimyografi, Polinöropati, Tremor

ÖZET (İNGİLİZCE)

Objective: Information on tremor is gradually increasing in immune or hereditary neuropathies. In polyneuropathies, central and peripheral regulation hypotheses regarding the mechanism of tremor have been proposed. Other involuntary movements are rare. Our goal is to identify involuntary movement types in various polyneuropathy syndromes.

Patients and method: Patients diagnosed with inflammatory or hereditary polyneuropathy who were admitted between January 2017 and November 2019 were included in the study. Involuntary movements were determined by clinical and electrophysiological evaluation. Demographic and clinical findings (age, gender, duration of illness, diagnosis, treatments) were extracted from the files. Multichannel surface electromyography including upper extremity, proximal and distal muscles, upper and lower extremity peripheral nerve conduction, F responses and long latency reflexes were recorded in all patients. Demographic, clinical and electrophysiological features were compared in groups with and without involuntary movements.

Results: During the study period, 23 patients with involuntary movements and 24 patients without an involuntary movement were identified in the group diagnosed with polyneuropathy. All patients with an involuntary movement had postural tremor and was associated with action tremor and/or resting tremor in all patients. There was no significant difference between patients with and without tremor in terms of demographic, clinical and electrophysiological features. Myoclonus was detected in 18 patients in total, in the form of polyminimyoclonus in 15 patients. Myoclonus was very short in duration and high in amplitude. When patients with and without myoclonus were compared, no significant difference was found in terms of demographic, clinical and electrophysiological features.

Conclusion: Myoclonus and tremor were frequent in patients included in the study. Myoclonus was similar to cortico-subcortical origin in terms of electrophysiological features. Postural and action tremor were frequent subtypes. There was no significant relationship between myoclonus or tremor and clinical features.

Key words: Polymyography, Polyneuropathy, Tremor

1.GİRİŞ

Polinöropati periferik sinirlerin yaygın veya multifokal simetrik ve/veya asimetrik tutulumu ile karakterize bozukluğu olarak tanımlanabilir. Herediter ve edinsel ana başlıkları altında çok çeşitli etiyojilere bağlı tek başına bulunabilir veya bazı sistemik ya da nörolojik hastalıklarla birliktelik gösterebilir.

Polinöropatilerde istemsiz hareket olarak tremorun eşlik ettiği bilinmektedir ve nöropatik tremor olarak adlandırılmaktadır. Nöropatik tremor, ilk olarak herediter nöropatilerde tanımlanmıştır. Polinöropatide olan kas gücü zaafına bağlı olarak tremor olabilir. İnflamatuvar nöropatilerde ise IgM paraproteinemi ilişkili olanlarda %80'e varan oranlarda tremor görülebilmektedir(1). Bunun yanında Guillain-Barre sendromunun iyileşme fazında ve kronik İnflamatuvar demiyelinizan polinöropatide gözleendiği bildirilmektedir. Özellikle immün nöropatiler ve tremor ilişkisine bakıldığında; bazı antikörlerin kan beyin bariyerini aşip serebellumdaki yapılara bağlanarak serebellar disfonksiyona ve böylece tremora neden olabileceği öne sürülmektedir(2). Bazı yazarlar da periferik refleks anormallikleri sonucunda periferik girdilerin santral kontrol merkezlerine ulaşmalarındaki zamanlama sorununun tremordan sorumlu olabileceği yönünde hipotezler öne sürmektedir(1). Literatüre bakıldığında immün nöropatilerden, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KİDP) grubunda tanımlanmış olan Neurofascin-155 (NF-155) IgG4 antikörünün, tremor varlığı ve intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisine yanıt açısından prognostik önemi olabileceği bildirilmektedir(3). Bunun dışında multifokal motor nöropati (MMN) ve Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığında da tremor bildirilmektedir. Diğer hareket bozukluklarının ise polinöropatiler ile birlikteliği nadirdir.

Yüzeyel kayıt elektrotları ile istemsiz hareketlerin analizi elektrofizyolojik olarak yapılabilmektedir. Baskın olarak etkilenen kas gruplarındaki istemsiz hareket paternine göre tremor, myoklonus, distoni gibi farklı hareket bozuklukları tanımlanmakta ve patolojinin köken aldığı anatomik lokalizasyon hakkında yorum yapılabilmektedir. Bu bağlamda polinöropatilerde gözlenen tremor benzeri hareket bozukluklarının gerçekten tremor olup olmadığı, tremor değil ise hangi hareket bozukluğu paterni ile uyumlu olabileceği ve frekansı, ritmisitesi ve zamansal olarak diğer elektrofizyolojik özellikleri ile tremorun tipi belirlenebilir.

Çalışmamızda klinik olarak istemsiz hareket gözlenen polinöropati hastalarının diğer klinik bulguları ve elektrofizyolojik tetkikleri değerlendirildi ve kriterlere uygun olan istemsiz hareket gözlenmeyen edinsel inflamatuvar ya da herediter polinöropati tanısı ile takip edilen hastalar ile karşılaştırıldı. Gözlenen istemsiz hareketlerin elektrofizyolojik korelasyonu sonrasında istemsiz hareket tipleri belirlendi, gruplar demografik özellikleri ve elektrofizyolojik bulguları açısından karşılaştırıldı. Çalışmada patofizyolojiye dair yorum kısıtlı olmakla birlikte elektrofizyolojik değerlendirmeler ile kohortumuzdaki hareket bozukluklarının çeşitliliğinin ve sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

Polinöropati, periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak, yaygın şekilde etkilenmesi sonucu ortaya çıkan bir klinik tablodur. Patolojik süreçler periferik sinirlerin gövdesini etkiliyor ise nöronopati, aksonunu etkiliyor ise aksonopati, miyelin kılıf hasarı oluşturuyor ise miyelinopati olarak isimlendirilmektedir. Herediter veya edinsel oluşu, tutulum özellikleri, klinik özellikleri ve elektrofizyolojik bulgulara göre yapılmış farklı sınıflamalar mevcuttur. (4)

- **Periferik Sinir Hastalıkları Sınıflaması (4):**

I. EDİNSEL

Metabolik bozukluklar

Diyabetes mellitus

Böbrek hastalığına bağlı nöropatiler

Vitamin yetersizlikleri

İmmün bozukluğa bağlı

Guillain-Barré Sendromu (GBS)

Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KİDP) ve varyantları

Anti-MAG distal edinsel demiyelinizan simetrik nöropati

Multifokal motor nöropati

Radikülopleksus nöropatisi: servikal, torakal, lumbosakral

Vaskülit

Sarkoidoz

İnfeksiyona bağlı

Herpes zoster

Lepra, Lyme, Human Immundeficiency Virus (HIV), Cytomegalovirus(CMV),

Epstein-Barr virüs (EBV) ile ilişkili

Kanser ve lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkili

Lenfoma, miyeloma ve kanserle ilişkili

Paraneoplastik subakut duyusal nöronopati

Primer amiloidoz

İlaçlar veya toksinler

Kemoterapiye bağlı

Diğer ilaçlar

Ağır metaller ve endüstriyel toksinler

Mekanik/kompresif

Radikülopati

Mononöropati

Etiyolojisi bilinmeyen

Kriptojenik duysal ve duysal-motor nöropati

II. HEREDİTER

Charcot-Marie-Tooth (CMT) ve ilişkili hastalıklar

Hereditör duysal ve otonom nöropati

Ailesel brakial pleksopati

Ailesel amiloidoz

Porfiri

Diğer nadir periferik nöropatiler (Fabry hastalığı, metakromatik lökodistrofi, adrenolökodistrofi, Refsum hastalığı vb.)

Polinöropatilerin sıklığı, yaş ile artmakta, çalışmalarda %2,4 ile %7 arasında bildirilmektedir(5,6). İtalyan grubun çalışmasına göre 55 yaşın üzerinde prevalansı %3,4-3,7 arasında değişmekle beraber 75 yaş ve üzeri bireylerde sıklığın daha da arttığı bilinmektedir(7). Ancak prevalans, farklı çalışmalarda tanı kriterlerindeki değişiklikler ve örneklemelerindeki farklılıklar nedeni ile tüm yaşlarda %12 ve yaşlılarda ise %30'a kadar çıkmaktadır(8). Etiyoloji ise gelişmekte olan ülkelerde ve gelişmiş ülkelerde farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde en sık diyabetik PNP görülmekle birlikte bunu sırası ile idyopatik aksonal PNP, toksik PNP, immün aracılı PNP ve hereditör PNP izlemektedir(9).

Polinöropatileri daha iyi değerlendirebilmek için patofizyolojik mekanizmalarını kavramak önemlidir. Polinöropatiler patolojinin lokalizasyona göre klasik olarak aksonal ve demiyelinizan olarak sınıflandırılabilir. Ancak son yıllarda özellikle immün aracılı nöropatilerin patofizyolojisinde nodal bölgenin disfonksiyonunun anahtar rol oynadığı anlaşılmıştır(10).

Aksonal nöropatiler: Periferik sinirlerin fonksiyonlarını normal olarak sürdürmeleri, ön kök hücreleri ile dorsal kök ganglionlarının metabolik açıdan yeterli destek sağlayabilmeleri ve aksonal transportun doğru şekilde devam ettirilmesine

bağlıdır. Aksonların metabolik ihtiyaçlarının karşılanmasında, organel ve proteinlerin normal döngüsünün sağlanmasında anterograd ve retrograd aksonal transportun hayati önemi vardır (11). Toksik, metabolik nöropatilerin ve bazı herediter nöropatilerin patofizyolojisinde aksonal transportun bozulmasının rolü olduğu düşünülmektedir.

Demiyelinizan nöropatiler: Optimal periferik sinir iletimi için sağlam bir miyelin kılıfa da ihtiyaç vardır. Patofizyolojiyi kavrayabilmek için miyelinli periferik sinirlerin yapısını daha ayrıntılı değerlendirmek gerekir.

Periferik sinirlerde Schwann hücreleri tarafından oluşturulan miyelin sinir boyunca uniform olarak seyretmez. Nod, paranod ve internodal bölgelerde hem iyon kanallarının yoğunluğu hem de miyelin kılıfın özelliği değişmektedir. Ranvier nodu, miyelinle kaplı değildir ve çapı internodal bölgeye göre daha küçüktür, buna karşılık yüksek konsantrasyonda voltaj kapılı sodyum ve yavaş potasyum iyon kanalları ihtiva eder. Internodal bölgenin içerisinde bulunan jukstaparanodal bölgede ise yüksek konsantrasyonda voltaj kapılı hızlı potasyum kanalları bulunmaktadır. Bu bölgelerdeki iyon kanalı yoğunluklarının fazla olması, jukstaparanodal bölgenin oluklu yapısı ile çapının arttırılması, sıçrayıcı iletimde ve dolayısıyla uyarının daha hızlı iletilmesinde önemli rol oynamaktadır(12,13).

Son yıllarda klasik olarak bilinen aksonal ve demiyelinizan tutulumun yanında özellikle immün aracılı nöropatilerin patofizyolojisinde anahtar rol oynayan ve hedef moleküllerin bulunduğu nodal bölge bozukluklarının da hastalıkların tanımlanmasında ayrı bir antite olduğu kabul görmektedir ve “nodopatiler” olarak adlandırılmaktadır(14).

Özellikle nodal ve paranodal bölgelerdeki proteinler ve gangliozidler, immün aracılı nöropatilerde hedef olmaktadır. Antijenik benzerlik ya da diğer immün mekanizmalar ile akut ya da kronik inflamatuvar nöropatiler karşımıza çıkmaktadır(15).

NF-155 ile ilişkili KİDP formlarının klinik olarak ortak özelliklerine bakıldığında daha ciddi, distal ve motor tutulumun belirgin olduğu, ataksinin eşlik ettiği ve tremor ile birlikte olduğu bildirilmektedir(3). Klasik KİDP’lerde, intravenöz immunglobulin (İVİG) tedavisi hastaların çoğunda etkinlik sağlarken; NF-155 IgG4 izoformunun saptandığı KİDP’lerde yanıtın yeterli olmadığı da belirtilmektedir(3).

Çalışmanın konusu başlı başına immün aracılı nöropatiler ve patogenezi ile ilişkili değildir ancak çalışmaya alınan hasta grubunu tanımak ve ayırt edebilmek, aralarındaki farkları gözden geçirebilmek adına edinsel immün aracılı polinöropatiler ve herediter nöropatilerden kısaca bahsedilecektir.

2.1.Edinsel Polinöropatiler

2.1.1.İmmün Bozukluğa Bağlı Polinöropatiler

2.1.1.1.Guillain-Barré Sendromu (GBS)

Hastalık, ilk olarak 1859'da Landry tarafından arefleksi dışında diğer klinik özellikleri ile birlikte asendan postenfeksiyöz polinöropati olarak tanımlanmıştır. Birinci Dünya Savaşı sırasında Guillain, Barré ve Strohl iki Fransız askerinde beyin-omurilik sıvısında (BOS) hücre artışı olmadan protein yüksekliği (albuminositolojik disosiyasyon) ile hastalığın arefleksi ile birlikte olan klinik özelliklerini tanımlamışlardır(16). Zaman zaman Landry-Guillain-Barré-Strohl Sendromu olarak anılmasına rağmen, daha sıklıkla Guillain-Barré sendromu (GBS) olarak adlandırılır. Geçmişte demiyelinizan bir hastalık olarak görülmesine rağmen, 1980'lerden itibaren birincil olarak aksonları tutan formlarının olduğu da bulunmuştur.

GBS, klasik olarak, akut başlangıçlı, simetrik, asendan ilerleyen ve hızlı progresyon gösterebilen, derin tendon reflekslerinin kaybı ile karakterize inflamatuvar özellikte bir polinöropati olarak tanımlanmaktadır(17). İnsidansı 0,5-2/100,000 olup, poliomyelitin sıklığının azalmasından sonra en sık görülen akut gevşek paralizi nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaş ile birlikte sıklığı artmaktadır ve erkek cinsiyette biraz daha sık görülmektedir(17,18).

Etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte vakaların %50-70'i solunum yolu enfeksiyonunu, gastrointestinal enfeksiyonu ya da aşırı immün reaksiyona yol açabilecek (aşılma gibi) olayları takiben 10-14 gün sonra ortaya çıkmaktadır(17). Patofizyolojide öncül olan bakteriyel ya da viral enfeksiyonlar sonucu immünitinin çapraz reaksiyon yanıtının uyarıldığı ve immün aracılı periferik nöropatiye yol açtığı bilinmektedir(19). Ancak farklı klinik alt tiplerde birbirinden farklı immün mekanizmalar rol almaktadır.

GBS'li hastaların serumlarında yaklaşık %60'ında antigangliozid antikolar gösterilmiştir. Gangliozidler periferik sinir membranlarında "lipid salları" denen katmanlarda bulunur ve membran bütünlüğünün korunmasında görev alırlar. IgG anti GM1, GM1b, GD1a ve GalNAc-GD1a antikolar motor ağırlıklı olgular ya da

AMAN ve AMSAN'lı hasta gruplarında daha yüksek oranda görülürler. GD3, GT1a ve GQ1b'ye karşı antikorlar ise oftalmopleji ve Miller-Fisher sendromu (MFS) ile ilişkili görünmektedir. Antigangliozid antikorlar içerisinde belirli bir GBS alt grubu ile en anlamlı ilişkiyi gösteren IgG anti-GQ1b antikorudur. Bu antikor, MFS olgularının yaklaşık %90'ında akut fazda yüksek titrelerde saptanır ve klinik düzelmeye birlikte kaybolur(20).

GBS terimi pratikte akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (AİDP) için kullanılmakta olup klinik ve elektrofizyolojik özellikleri ile birbirinden ayrılan farklı alt grupları mevcuttur.(Tablo.1)

Tablo.1 Guillain-Barré Sendromu – Sınıflandırma

Guillain-Barré Sendromu – Sınıflandırma (EP Bosch ve BE Smith)(21)
<ul style="list-style-type: none">• Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati (AİDP)• Akut Motor Aksonal Nöropati (AMAN)• Akut Motor-Duyusal Aksonal Nöropati (AMSAN)• Miller Fisher Sendromu ve diğer bölgesel varyantlar• GBS fonksiyonel varyantları<ul style="list-style-type: none">- Akut pandisotonomi- Saf duyuşal GBS- Ataksik GBS

GBS tanı kriterleri Ek – 1'de sunulmuştur.

2.1.1.2.Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati (KİDP)

GBS'de olduğu gibi otoimmün mekanizma ile gelişen ve periferik sinirlerde multifokal demiyelinizasyonla seyreden bir hastalıktır. Prevalansı 100.000'de 1-3 arasındadır(22–24). Erkeklerde daha sık görülmektedir(24). Her yaşta görülmekle birlikte 60 yaşın üzerinde sıklığında artış olduğu bildirilmektedir.

Genel olarak, ekstremitelerin distal ve proksimallerini oldukça simetrik şekilde tutan kas kuvvetsizliği söz konusudur. Hastalığın erken evrelerinde kuvvetsizlik distal kaslara sınırlı bulunabilir. GBS'den farklı olarak, kas kuvvetsizliği aylar içerisinde yavaş ve düzenli, basamaklı ya da remisyon ve alevlenmelerle giden bir progresyon gösterir. Nadiren GBS gibi akut başlayabilir. Bu durumda ise GBS

olgularının hemen tümü hastalık başlangıcından sonraki ilk ay içinde progresyonunu tamamladığı halde KİDP tanısı için 6 aydan daha uzun bir progresyon öyküsüne gereksinim vardır. Hastaların büyük kısmı el ve ayaklarda uyuşmalardan, daha azı paretezilerden yakını, ağrı nadirdir. Duyu kusuru kas kuvvetsizliğine göre daha geri planda olmakla birlikte, ekstremitelerde özellikle vibrasyon ve pozisyon duyusu gibi kalın miyelinli sinir liflerini işaret eden duyuların azaldığı görülür. Derin duyu kaybına bağlı duyusal ataksi ve pozitif Romberg belirtisi izlenebilir. Tendon refleksleri oldukça simetrik olarak azalmış veya kaybolmuştur(20,25).

Tipik klinik, yukarıda anlatıldığı gibi olmakla birlikte farklı fenotipik varyantları mevcuttur. (Tablo.2) Tanı için kesin bir biyobelirteç olmaması nedeni ile farklı tanı kriterleri belirlenmiş olsa da genel olarak klinik, elektrofizyolojik bulgular, BOS bulguları ve bazen de sinir biyopsisi bulguları kullanılmaktadır.

Tablo.2 KİDP Fenotipik Varyantları(26)

Fenotipik Varyant	KİDP içindeki sıklığı	Başlangıç	Semptom	Dağılım
Tipik KİDP	%51	Kronik	Duyusal ve motor	Simetrik, proksimal-distal
Duyusal KİDP	%4-35	Kronik	Duyusal baskın	Tipik KİDP'ye benzer
Kronik immün duyusal poliradikülopati	%5-12	Kronik	Duyusal ataksi	Tipik KİDP'ye benzer
Asimetrik sensorimotor/MADSAM (Lewis-Sumner Sendromu)	%6-15	Kronik	Duyusal ve motor	Asimetrik, üst ekstremitelerde başlangıçlı, kranial sinir, otonom tutulum görülebilir
Distal ve duyusal baskın nöropati/DADS	%2-17	Kronik	Duyusal baskın, ancak motor tutulum da görülebilir	Simetrik, distal
Akut başlangıçlı KİDP	%2-16	Akut	Tipik KİDP'ye benzer	Tipik KİDP'ye benzer
Motor KİDP	%4-10	Kronik	Motor tutulum belirgin	Tipik KİDP'ye benzer
Fokal KİDP	%1	Kronik	Duyusal ve motor	Fokal, zamanla tipik KİDP'ye progresyon görülebilir

KİDP: Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülonöropati, MADSAM: Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy, DADS:Distal Acquired Demyelinating Symmetric

Revize edilmiş olan (2010) EFNS/PNS KİDP tanı kriterleri(35) Ek – 2'de sunulmuştur.

Hastalıkla ilgili tanısal bir biyobelirteç olmasa da son yıllarda tanımlanan antigangliozid, “Contactin” ve “Neurofascin” antikorları ile birlikte olan immün aracılı polinöropatilerin ortak klinik özellikleri tanımlanmaktadır.

Neurofascin-155 (NF-155) saptanan hastaların daha genç olduğu, duyuşal ataksi ve tremorun dominant semptom olarak saptandığı ve daha ciddi fonksiyonel etkilenme ile ilişkili olduğu belirtilmektedir(3,26). Neurofascin 140 ve 186 (NF-140/186)’ya karşı otoantikorların gösterildiği 5 hastadan oluşan seride ise 4 hastada subakut duyuşal ataksi gözlenmiş, 3 hastada demiyelinizan, 2 hastada aksonal nöropati saptanmıştır(27). Contactin-1 (CNTN1) antikoruna ile ilişkili nöropatilerde ise subakut başlangıç, daha hızlı seyir ve duyuşal ataksinin ortak olduğu ve İVİĞ tedavisine iyi yanıt vermediği bildirilmiştir(28).

2.1.2.Herediter Polinöropatiler

Herediter nöropatiler nadir görülen hastalıklardır. Bazılarında merkezi sinir sistemi tutulumu da eşlik edebilir. Fenotipik özellikler aileden aileye değişebilir veya aynı aile içinde de değişkenlikler görülebilir. Son yıllarda moleküler biyoloji alanında olan önemli gelişmeler herediter nöropatilerin bir bölümüne tanı konmasını kolaylaştırmıştır. Böylelikle hem bu nöropatilerin tanısı için sinir biyopsisine gerek kalmamakta, hem de daha önceleri klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik temellere dayandırılan sınıflamaların yerini artık genetik sınıflamalar almaktadır.

Herediter nöropatiler içinde en sık görülen Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığıdır. Prevalansı 1/2500 olarak belirtilmektedir. Bu nöropatiler, 1968’de Dyck ve Lambert tarafından klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik verilere göre sınıflanarak doksanlı yılların başına kadar Hereditör Motor Duyuşal Nöropati (HMSN) adıyla anılmıştır. Moleküler biyoloji alanındaki gelişmelere bağlı olarak ilintili gen defektleri bulunmaya başladıktan sonra, bu gruptaki nöropatlere ilk tanımlayanlara atfen yeniden Charcot-Marie-Tooth hastalığı adı verilmiştir(20).

CMT genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Hastalığa sebep olan genlerin bir kısmı hücre gövdesindeki mRNA işlenmesinde, endositoz döngüsü ve membran trafiğinde, mitokondride ve aksonal transportta görev alırken bir kısmı da Schwann hücresinde miyelin yapımı, hücre iskeleti, membran ve gap junction yapısında görev almaktadır(29). Buna karşılık klinik fenotip daha homojendir. Alt ekstremitelerden

başlayan distal zaaf ve atrofi, azalmış ya da kayıp derin tendon refleksleri, distal duyuşsal kayıp ve eşlik eden pes kavuş, çekiç parmak gibi deformiteler başlıca klinik özellikleridir(30).

Hastalık demiyelinizan (CMT1 – otozomal dominant, CMT4- otozomal resesif) ve aksonal (CMT2 – otozomal dominant, OR-CMT2 – otozomal resesif) olarak sınıflandırılmaktadır. Demiyelinizan formlarında ileti hızları homojen olarak düşüktür, ileti bloğu beklenmez ve median sinir motor iletim hızının 38 m/sn altında olması beklenir. Aksonal formunda ise ileti hızları normal ya da ılımlı olarak düşük saptanmakla birlikte aksonal etkilenimin göstergesi olarak birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdlerinin düşük olması beklenir(31).

Genetik tanı yöntemlerinin gelişmesinden sonra tanı için sinir biyopsisi yerine genetik incelemeler kullanılmaktadır. Moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesinden sonra hastalıktan sorumlu genetik anormallikler daha net ortaya konabilse de Japonya'da yapılan bir çalışmada demiyelinizan CMT grubunun %48,9'unda (n=227), aksonal CMT grubunun da %78,7 (n=127)'sinde genetik defektin belirlenemediği bildirilmektedir(32).

2.2.Tremor

Tremor, agonist ve antagonist kasların birlikte ya da alternan kasılmaları sonucunda oluşan osilatuvar (belirli bir santral plan çevresinde), çoğu zaman ritmik istemsiz hareketler olarak tanımlanmaktadır. Tremor, etkilenen alana (baş, çene, dirsek, vokal kordlar, alt veya üst ekstremitte, vücut), hareketle ilişkisine (istirahatte, postüral, aksiyonel, intansiyonel), frekansına (düşük: 4 Hz'den az; orta: 4-7 Hz; yüksek 7 Hz'den fazla) ve genliğine (ince, kaba) göre tanımlanır(33).

2.2.1.Tremorun Patofizyolojisi

Tremorun patofizyolojisinin araştırılması Marsden tarafından yapılan elektrofizyolojik çalışmalar ile başlamıştır. Yazarlar tremor oluşumunda tek bir mekanizma olmadığını periferik ve santral girdiler ve bunların iletişimindeki fizyolojik ya da patolojik mekanizmalar sonucunda oluşan osilasyonlar ile tremorun oluştuğunu göstermektedir. Deuschl ve arkadaşları(2001) tarafından düzenlenen derlemede tremorun klinik perspektifinin yanı sıra patofizyolojik mekanizmaları da özetlenmiştir. Tremor vücudun bir bölümünün ritmik osilatuvar aktivitesi olarak

tanımlanmakta ve bu osilasyonların oluşumunda 4 fizyolojik mekanizmadan bahsedilmektedir(34):

- i. Mekanik osilasyonlar,
- ii. Refleks mekanizmalarına dayalı osilasyonlar,
- iii. Santral nöral jeneratör kaynaklı osilasyonlar,
- iv. Geri ve ileri besleme döngülerinin bozukluğu sonucunda oluşan osilasyonlar

En basit olarak açıklanabilen mekanizma mekanik osilasyonlardır. Kollarımızı yere paralel bir ekseninde düz ve gergin uzattığımızda ekstansör kaslar yerçekimini dengelemek için tonik olarak kasılırlar. Bazı kas lifleri belli bir rezonans frekansı aktive olarak osilatuvar aktiviteyi oluştururlar. Marsden, bu rezonans frekansının vücudun her bölgesi için farklı olduğunu belirtmiştir (parmaklar – 25Hz, el – 6-8 Hz, dirsek – 3-4 Hz gibi)(35). Kas üzerindeki germe kuvveti arttırıldığında ise (ağırlık yükleme) bu osilasyonların frekansında düşme gözlenir(34).

İkinci mekanizma ise germe refleksine bağlı olarak ortaya çıkan osilasyonlardır. Bir ekstremitede fleksiyon hareketi gerçekleşirken ekstansör grupta afferent uyarılarla antagonistik refleksler uyarılır. Aynı şekilde ekstansiyon hareketi sırasında da fleksör refleks mekanizması işleyecektir. Afferent ve efferent iletim için zamanlama uygun olduğunda osilasyonlar meydana gelmektedir(36).

Santral osilasyonların ise talamus, inferior olivar nükleus, gibi ritmik aktivite üretebilen merkezlerden kaynaklandığı düşünülmektedir(34,36). Esansiyel tremorun patofizyolojisinde olivoserebellar döngüdeki ritmik osilasyonlar bu mekanizma ile açıklanmaktadır.

Serebellumun ileri besleme döngüsündeki bozukluk sonucunda oluşan intansiyonel tremor ise bir diğer üzerinde durulan tremor mekanizmasıdır(34).

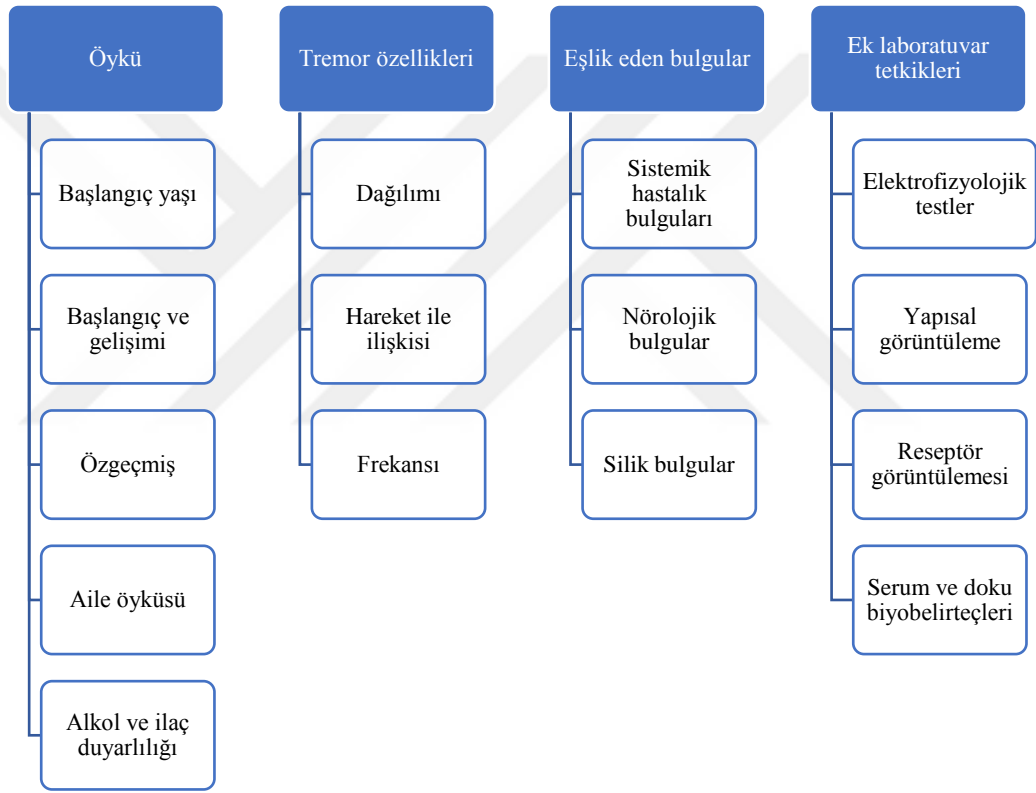
Santral kökenli olduğu düşünülen (özellikle esansiyel tremor) tremorlarda serebellum ile bağlantılı kortiko-ponto-serebello-talamo-kortikal döngünün olduğu belirtilmekte ve bu döngü içindeki “Ventral Intermediate Nucleus (VIM)”, “Zona Incerta” gibi talamik merkezlerin derin beyin stimülasyonunda (DBS) hedef olduğu bilinmektedir(37).

2.2.2.Tremor Sınıflaması

Tremor, hareket ile ilişkisine göre, patolojinin olduğu lokalizasyona göre, etiyojiye ve etkilenen vücut bölümüne göre farklı eksenlerde sınıflandırılabilir. Uluslararası Hareket Bozuklukları Derneğinin ('Movement Disorders Society', MDS) sınıflaması tremorlu hastaları klinik özellikler ve etiyojik olarak değerlendirilmesinde yol gösterici olmaktadır.

Tremor sınıflamasında distoniye benzer bir sınıflama yöntemi önerilmiştir. Eksen 1'de klinik özellikler, eksen 2'de ise etiyojik sınıflama bulunmaktadır(38).

Tablo.3 Tremor sınıflaması – eksen 1(38)

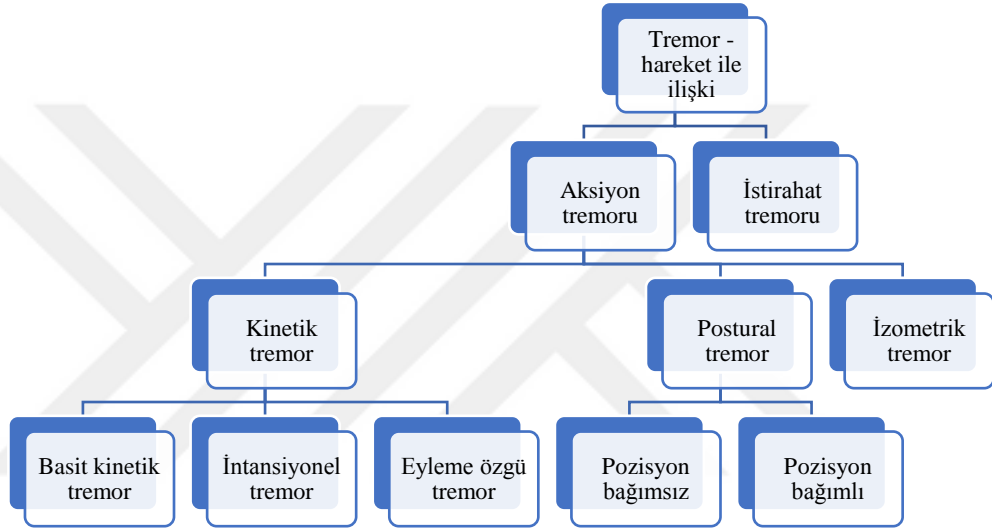


Başlangıç yaşı; etiyojinin belirlenmesi açısından yol göstericidir. Başlangıç yaşına göre infant (<2yaş), çocukluk çağı (3-12 yaş), adolesan (13-20 yaş), erken erişkin (21-45), orta erişkin (46-60 yaş), geç erişkin (>60 yaş) olarak sınıflandırılmıştır.

Anatomik dağılım; tremorun etkilediği vücut bölgeleri fokal (bir vücut bölgesine sınırlı- ses, baş, çene, tek ekstremitte gibi), segmental (iki veya daha fazla bitişik vücut bölgesinde – bibrakial, bikrural, baş ve üst ekstremitte gibi), hemitremor (vücudun bir yarısı) ve jeneralize (alt ve üst beden yarısında) olarak değerlendirilir.

Hareket ile ilişkisi; 1998’de yapılan sınıflamada aksiyon ve istirahat tremoru olarak iki ana başlık altında değerlendirilmiş olup sonrasında postural, kinetik, eyleme özgü ve izometrik tremor da eklenmiştir. Aksiyon tremoru ve postural tremor, çoğu zaman aynı anlamda kullanılmaktadır. Ancak aşağıdaki sınıflama göz önüne alındığında farklı anlamlar taşımaktadırlar(Tablo.4).

Tablo.4 Tremorun hareket ile ilişkisine göre sınıflandırılması(38)



Frekansı; tremorun frekansı bazı durumlarda yardımcı olmaktadır. Tremorların çoğu 4-8 Hz frekansındadır ancak bazı tremorlar frekansları ile kolay ayırt edilebilirler. Örneğin palatal tremorun frekansı genellikle 4 Hz altında (1-3 Hz) iken primer ortostatik tremor tipik olarak 13-18 Hz frekansındadır (39–42).

Eksen 1 de değerlendirilen hastanın demografik özellikleri, öz-geçmişi, aile öyküsü, tremorun özellikleri, ek nörolojik ve sistemik bulguların varlığı ve laboratuvar tetkikleri ile tremorun etiyojisine yönelik fikir edinilebilir ve eksen 2 de sınıflandırılabilir (Tablo.5).

Tablo.5 Tremor sınıflaması – eksen 2(38)



Artmış Fizyolojik Tremor; katekolaminerjik aktivitenin artışına sebep olan durumlarda (anksiyete, hipotermi, hipoglisemi, tirotoksikoz gibi) gözlenen fizyolojik tremorun daha yüksek amplitüdü ve görülebilir hale gelmesidir. Genelde 8-12 Hz frekansında olup distal üst ekstremitelerde kaslarında belirgindir.

Esansiyel Tremor (ET); en sık görülen hareket bozukluğudur. Üst ekstremitelerde belirgin bilateral, simetrik, postural ve/veya kinetik özelliktedir. Baş tremoru ve ses tremoru şeklinde izole ya da birlikte görülebilir(37,43). Esansiyel tremorun, santral osilatuar merkezlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Agonist ve antagonist kaslarda senkron deşarjların frekansı 4-12 Hz arasında olabilmektedir. Yüzeysel EMG ile incelendiğinde antagonist kaslardaki aktiviteye göre sıklıkla senkron olmakla beraber asenkron aktivite de gözlenebilir. Yüzeysel EMG bulgularının nöropatik tremor ile benzerlik gösterdiği de bildirilmektedir(44,45).

Parkinsonyan Tremor; istirahatte en belirgin olarak gözlenir ve ortalama 4-7 Hz frekansındadır. Belirli bir postürün sürdürülmesi sırasında başlangıçta tremorun baskılandığı ve postür sürdürülmeye devam edildiğinde tremorun aynı frekansta ortaya çıktığı gözlenir ('Re-emergent' tipte tremor).

Serebellar Tremor; hedefe yönelik ekstremitelerde hareketleri sırasında hareketin sonuna doğru ortaya çıkan genellikle 5 Hz'den daha düşük frekanstadır. İntansiyonel tremor olarak da bahsedilmektedir. Genellikle yapısal bir lezyona sekonder ortaya çıkar. Dentat nukleus ve/veya buradan çıkan ve talamusa projekte olan liflerdeki patolojilerden kaynaklandığı bilinmektedir(46,47).

Nöropatik Tremor; daha distal kas gruplarında, genellikle 6-8 Hz frekansında ve polinöropatinin ağırlaşması ile belirgin hale gelmektedir(48). Klinik ve elektrofizyolojik özellikleri yıllar içinde daha iyi anlaşılrsa da periferik nöropatilerde gözlenen tremorun patofizyolojisi hala net olarak bilinmemektedir.

Polinöropatilerde tremor, ilk olarak 1900-1901 yıllarında Raymond tarafından peroneal muskuler atrofi (PMA) olarak adlandırılan CMT tipi ile esansiyel tremor(ET) birlikteliğinde bahsedilmiştir. Marie, 1906'da ET ile birliktelik gösteren PMA ailesini bildirmiş ve 1910'da Boveri patolojik verilerini yayınlamıştır. Her iki yazar da bu hastalarda gözlenen tremorun daha önce Dejerine-Sottas tarafından tarif edilen hipertrofik nörit olgularından ayırıcı bir özellik olduğunu vurgulamışlardır(49). Roussy tarafından 1926'da nöropatide tremor tarif edilmiş, sonraki yıllarda da nöropati ve tremor birlikteliği kitaplara da girerek konuya dair yayınlar ve bilgi birikimi artmıştır. Polinöropatilerde tremor sadece immün kökenli nöropatilerde değil herediter nöropatilerde de bildirilmektedir(1,50-52).

Literatüre bakıldığında periferik nöropatilerde gözlenen tremorun üst ekstremitelerde distal kas gruplarında belirgin, çoğunun postüral ve kinetik özellikte olduğu bildirilmekte, istirahat tremorunun da görülebildiği bildirilmektedir(48,50,51).

2.3.Myoklonus

Sınırlı sayıda yayında polinöropatilerde tremorun yanı sıra myoklonus da gözleendiği ancak bunun kökeni hakkında net bir bilgi olmadığı bilinmektedir. Hastaların kullanmakta olduğu ilaçların da myoklonusun oluşumunda etkisinin olup olmadığı ya da polinöropati ile ilişkili bir hareket bozukluğu olabileceği konusu tartışmalıdır(53).

Myoklonus, çok sayıda sistemik ve nörolojik (özellikle santral sinir sistemini etkileyen) hastalık ile birliktelik göstermektedir. Kortikal, kortiko-subkortikal, subkortikal/beyin sapı, segmental/spinal, segmental/beyin sapı, propriospinal ve periferik orjinli olabilir(54). Elektrofizyolojik olarak pozitif ve negatif myoklonus ayırımı polimyografik kayıtlar ile yapılabilmektedir. Pozitif myoklonus kasların ani, istemsiz ve sıçrayıcı kasılmaları olarak tanımlanırken negatif myoklonusta ise tonik kas aktivitesinin kaybı söz konusudur(45).

Kortikal kökenli myoklonusta EEG’de epileptik aktivite olması beklenir, myokloni ile korele belirgin bir epileptik aktivite görülüyor ise EEG-EMG geri averajlama ile EEG’deki patoloji görülebilir. Polimyografide görülen myoklonik deşarjların süresinin 50 ms’den kısa olması beklenir. EMG’yi destekleyen ve kortikal hipereksitabilitayı gösteren bulgular ise dev SEP dalgaları ve C refleksidir. **Kortiko-subkortikal myoklonus** ise juvenil myoklonik epilepsi gibi jeneralize epilepsilerde sıklıkla karşımıza çıkan korteks ile subkortikal bölge arasında hızla jeneralize olan yolaklar ile ilişkilidir. Süresi genellikle 100 ms’nin altındaki deşarjlar görülür. EEG anormalliği olması beklenir ancak olmaması dışlatmaz. Dev SEP ve C refleksinin bulunması ise şart değildir. **Beysin sapı retiküler myoklonus ve propriospinal myoklonus** ise subkortikal/non-segmental myoklonuslar arasında sayılabilir. Deşarj süresinin 100 ms’den uzun olması beklenir ve EEG de aktivite saptanmaz. C refleksi ve SEP yanıtları ise normaldir. **Segmental myoklonus** ise oldukça ritmik ve 100 ms’den uzun deşarjlardan oluşmaktadır. Palatal myoklonus iyi bilinen bir segmental myoklonus örneğidir. **Periferik myoklonusta** ise bir veya daha fazla periferik sinir ya da kökü kaynaklı fenotipik olarak myoklonusa benzeyen deşarjlar tanımlanmaktadır. Polimyografide gözlenen deşarjların süresinin 50 ms’den 200 ms’ye kadar değişkenlik gösterebildiği bildirilmektedir. Myokimi gibi periferik kaynaklı myokloniye benzer durumlardan ayırt edilebilmesi için iğne EMG’nin kullanılması gerekmektedir(45,55,56).

2.4.İstemsiz Hareket Analizinde Kullanılan Elektrofizyolojik Yöntemler

Polimiyografik analiz; Elektromiyografi (EMG), hareket hastalıklarının değerlendirilmesinde nörolojik muayene ile kullanıldığında değerli bilgiler vermektedir. Hareketten sorumlu kaslar ve bu kasları besleyen alfa motor nöronlar hakkında EMG ile bilgi edinilebilir(57). Elektrofizyolojik inceleme ile istemsiz hareket sırasında hangi kasların aktif olduğu ve kasların aktivasyon paterni değerlendirilir. Bunun için yüzey elektrotları kullanılır. Yüzey elektrotları ile incelemenin avantajı ağrısız olmasıdır. Daha büyük kas kitlelerinden gelen motor aktiviteyi yansıtır. Elektrotlar incelenecek kasın göbeğine yaklaşık 2-3 santimetre aralık ile yerleştirilerek kayıtlar elde edilir.

Uzun latanslı refleksler; temelde polisinaptik bir refleks olup santral sinir sisteminin sensorimotor fonksiyonunu yansıtmaktadır. Polisinaptik olması nedeni ile monosinaptik bir refleks olan H refleksine göre daha geç latanslıdır. Sağlıklılarda uzun latanslı refleksler istirahatte çoğu zaman kaydedilemez iken hafif kası sırasında median sinir uyarımı ile LLR 2 hemen her sağlıklı bireyde kaydedilir ve transkortikal yolak ile ilişkilidir. LLR 1 ve 3 ise mekanizması net belirlenememiştir. Somatosensoriyel kortekste eksitabilite artışı olduğunda istirahatte ortaya çıkan ve C refleksi olarak adlandırılan yanıtın LLR 1 ile eş latanslı olduğu bilinmektedir(58). Myoklonusun kortikal kökenli ve refleks olduğunun belirlenmesinde polimyografide görülen kısa süreli deşarjların yanında C refleksinin bulunması ve yüksek amplitüdlü SEP yanıtları ile birliktelik göstermesi kortikal hipereksitabilitenin bir göstergesi kabul edilir(55).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Olgular

Ocak 2017 – Kasım 2019 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöromusküler Hastalıklar polikliniğine takip amacıyla ya da ilk kez muayene olmak üzere başvuran tüm hastaların dosya kayıtları tarandı. Polinöropati (PNP) tanısı alan hastalar ve PNP alt tipleri ile etiyolojileri değerlendirildi. Bu hastalar arasından, edinsel inflamatuvar ve herediter PNP tanısı olan hastalar belirlendi. H herediter PNP, genetik olarak doğrulanmış ya da klinik ve elektrofizyolojik olarak herediter PNP ile uyumlu hastaları tanımlamaktaydı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Herediter PNP tanısı ile takip edilen hastalar
- Edinsel inflamatuvar PNP ile takip edilen hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- İstemsiz harekete neden olabilecek santral ya da periferik başka bir hastalığın bulunan hastalar (epilepsi, esansiyel tremor, Parkinson hastalığı gibi)
- İstemsiz harekete neden olabilecek ilaç kullanan hastalar
- Kooperasyon gücünü nedeni ile elektrofizyolojik tetkikleri tolere edemeyecek hastalar
- Çalışmaya dahil olmayı kabul etmeyen hastalar

Dahil edilme ve dışlanma kriterleri doğrultusunda uygun hastalar, ayrıntılı elektrofizyolojik inceleme ve klinik değerlendirme amacı ile davet edildi.

Çalışmanın proje formu ve aydınlatılmış hasta onam formunun da dahil olduğu belgeler İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi klinik araştırmalar etik kuruluna sunuldu ve etik kurul onayı alındı.

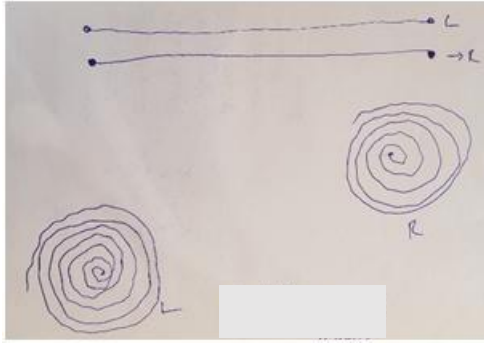
3.2.Yöntem

3.2.1.Klinik Değerlendirme

Çalışmaya dâhil edilen hastaların dosya kayıtlarından demografik özellikleri, aldıkları immunsupresif/immunmodulator tedaviler, varsa genetik ve laboratuvar tetkikleri çıkarıldı.

Çalışmaya dâhil olmayı kabul eden tüm hastaların rutin nörolojik muayeneleri, istemsiz hareketleri var ise ayrıntılı klinik olarak değerlendirmeleri yapıldı.

İstemsiz hareketi olan hastaların istemsiz hareketlerinin klinik özellikleri (ritmisitesi, amplitüdü, frekansı, distraksiyon ile kaybolup kaybolmadığı, distal ve/veya proksimal kas gruplarını etkilemesi, postür sürdürme ile ve belli bir istemli hareketin yapılması sırasındaki özellikleri) not edildi. Tüm hastaların ayrıntılı nörolojik muayene bulguları, spiral ve düz çizgi çizme testleri kaydedildi(Şekil.1)



Şekil.1 Tremoru olan KİDP tanılı bir hastanın düz çizgi ve spiral çizme testi

3.2.2.Elektrofizyolojik Testler

Çalışmamızdaki tüm kayıtlar Neuropack Sigma MEB-5504k (Nihon Kohden Medical, Tokyo, Japonya) cihazı ile yapıldı. Gümüş-gümüş klorür yüzeyel kayıt elektrotları kullanıldı.

Tüm elektrofizyolojik incelemeler hastalar, bir laboratuvar odasında sessiz ortamda rahat ve uygun pozisyonda ve uygun cilt sıcaklığı sağlandıktan sonra (ortalama 32 °C) yapıldı.

3.2.2.1.Periferik sinir ileti ve iğne elektromiyografi

Standart teknikler uygulanarak bilateral veya unilateral median, ulnar ve sural sinir duysal aksiyon potansiyelleri (DSAP) ve tepe latansları ile median, ulnar, peroneal ve tibial sinir motor ileti hızları, distal latansları ve birleşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) kaydedildi. Geç yanıtlardan biri olan F yanıtı minimum latansı ve persistansı değerlendirildi. Sinir iletim çalışmalarında amplitüd azalması, ileti hızı yavaşlaması, ileti bloğu, temporal dispersiyon olup olmadığı kaydedildi(59). İğne EMG incelemesinde birinci dorsal interosseöz (BDIO) ve ekstansör digitorum communis (EDC) kasları incelendi. Spontan faaliyet olup olmadığı ve motor ünite potansiyellerinin (MÜP) özellikleri değerlendirildi. Elektrofizyolojik özelliklere göre polinöropati tipi aksonal, demiyelinizan ya da mikst tip olarak sınıflandırıldı(60).

3.2.2.2.Polimiyografik Analiz

Elektromyografi (EMG), hareketten sorumlu kasları ve istemsiz hareket tipini belirlemek için kullanıldı(57). Elektrofizyolojik inceleme ile istemsiz hareket sırasında hangi kasların aktif olduğu ve kasların aktivasyon paterni değerlendirildi. Bunun için yüzey elektrotları kullanıldı. Elektrotlar incelenecek kasın göbeğine yaklaşık 2-3 santimetre aralık ile yerleştirilerek kayıtlar elde edildi. Sensitivite 200-500 $\mu\text{V}/\text{div}$, analiz zamanı 0,1 s/div olarak ayarlandı. Daha sonra analiz zamanı 10 ms/div olarak ayarlandı ve deşarj özellikleri incelendi. Frekans aralığı, 20 Hz – 5kHz şeklindeydi.

Çalışmamızda yüzeyel kayıt elektrotları kolun proksimali ve distalindeki kas gruplarına (biceps brachii, el bileği fleksör kaslar, el bileği ekstansör kaslar, abduktor pollicis brevis, bazı hastalarda BDIO) yerleştirilerek istemsiz hareketler kaydedildi. Tüm polimiyografik incelemeler ve uzun latanslı refleks çalışmaları tek bir elektrofizyolog tarafından (Dr. Meral Erdemir Kızıltan) yapıldı (Şekil.1).

İstemsiz hareketin tam gevşemenin sağlandığı istirahat, belli bir postürün sürdürülmesi, basit istemli hareketlerin yapılması ve ağırlık taşıma ile değişimi incelendi. İstemsiz hareket belirli bir hareketin yapılması ile ortaya çıkıyor ise o hareketin yapılması sırasında da kayıtlar yapıldı. İstemsiz hareketlerin tipi, frekansı,

ritmisitesi, amplitüd ve süreleri değerlendirildi. Tremor polimyografideki özelliklerinde göre postural, aksiyon ve istirahat tremoru olarak sınıflandırıldı(45).

Myoklonus, daha önce tanımlanmış olan kriterlere göre pozitif ve negatif myoklonus olarak değerlendirildi(54,61). Poliminimyoklonus ise Salazar ve arkadaşlarının tanımladığı özelliklere göre değerlendirildi(62).



Şekil 2. Hareket analizi

3.2.2.3.Uzun latanslı refleksler

Çalışmamızda ise el bileği seviyesinde 0,2 ms süreli ve 20-30mA şiddette median sinir uyarımı ile istirahat halinde ve hafif kası yaparken (maksimum kasının yaklaşık %10-25'i kadar) APB kası üzerinden kaydedildi. Yüksek ve alçak frekans filtreleri 2-2000 Hz olarak ayarlandı. LLR 1, LLR 2 ve LLR 3 yanıtları değerlendirildi. Sensitivite, 200 μ V ve analiz zamanı 20 ms/div olarak ayarlandı.

3.3.İstatiksel analiz

Tremor olan ve olmayan hasta gruplarında, klinik özellikler (demografik özellikleri, aldıkları tedaviler, laboratuvar tetkikleri ve etiyolojileri) ve elektrofizyolojik özelliklerden PNP tipi, amplitüd azalması, ileti hızı yavaşlaması, ileti bloğu, temporal dispersiyon, C refleksi varlığı, spontan faaliyet, MUP değişiklikleri olup olmadığı karşılaştırıldı. İstemsiz hareketi olan ve olmayan iki grubun polinöropati tipi belirlendi ve aksonal, demiyelinizan, mikst olarak sınıflandırıldı. Numerik veriler, ortalama \pm SD (minimum-maksimum) ve kategorik değişkenler n (%) olarak sunuldu. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Numerik verilerin normal dağılım kurallarına uyup uymadığı belirlendi. Homojen dağılan veriler için bağımsız gruplarda t-testi, homojen dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

İstemsiz hareket saptanan hastalarda, istemsiz hareket tipleri belirlendi ve hastalar bu özelliklerine göre sınıflandırıldı: i. tremor vs myoklonus; ii. Postural, aksiyon vs istirahat tremoru; iii. Pozitif vs negatif myoklonus. Demografik, klinik ve elektrofizyolojik özellikler (sinir iletim incelemeleri, C refleksi varlığı, iğne EMG), bu gruplar arasında karşılaştırıldı. Numerik veriler, ortalama±SD ve kategorik değişkenler n (%) olarak sunuldu. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Numerik verilerin, normal dağılım kurallarına uyup uymadığı belirlendi. Homojen dağılıma uyan veriler için bağımsız gruplarda iki grup olduğunda t-testi, homojen dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda Kruskal-Wallis testi tercih edildi.

İstatiksel analiz, IBM SPSS (version 20.0) kullanılarak yapıldı. p değeri <0,05 olduğunda anlamlı kabul edildi.

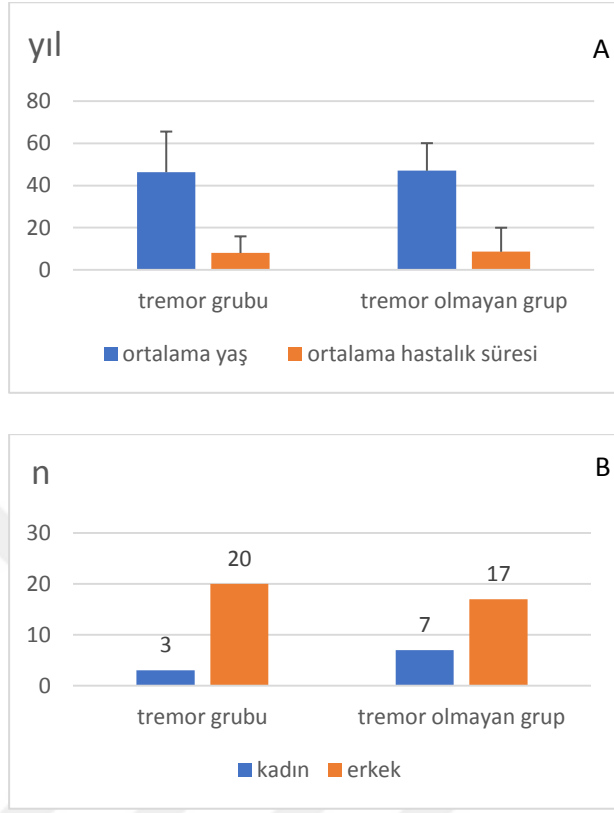
4.BULGULAR

Çalışma süresinde incelenen dosyalardan toplam 59 edinsel inflamatuvar ya da herediter polinöropatisi olan hasta belirlendi. Dışlama kriterlerine göre dokuz hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların çalışma dışı bırakılma nedenleri aşağıda belirtilmiştir:

- Gastrik by-pass sonrası GBS (beslenme bozukluğu ve vitamin, eser element vs. eksikliği nedeniyle)
- Eşlik eden epilepsi, re-emergent tipte istirahat ve çene tremoru, steroid myopatisi, lenfoma, metastatik kanser, akciğer kanseri, psikiyatrik ko-morbidite ve ilaç tremoru ve esansiyel tremor varlığı

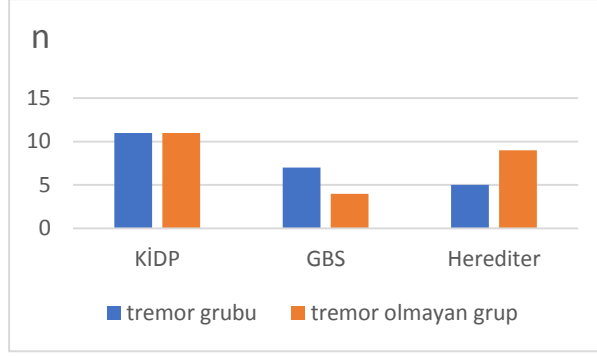
Çalışmaya dahil edilmeyen hastalar dışında üç hasta inceleme için davet edildiğinde kabul etmediği için çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya toplam 47 hasta dahil edildi. İstemsiz hareket saptanmayan ve polinöropatisi olan 24 hastanın 7'si kadın, 17'si erkek iken yaş ortalaması $47\pm 13,1$ (15-70) yıldır. İstemsiz hareket saptanan hasta sayısı 23'tü (%48) ve üç kadın, 20 erkekten oluşmaktaydı. Yaş ortalaması $46,3\pm 19,3$ (17-82) yıl idi. Hastalık süreleri, istemsiz hareket gözlenmeyen grupta $8,6\pm 11,4$ (0,3-50) yıl iken, istemsiz hareketleri olan hasta grubunda $8\pm 7,9$ (0,6-33) yıl idi ($p=0,859$) (Tablo.6). Şekil 2 grupların demografik özelliklerini göstermektedir.



Şekil.3 A. Tremor olan ve olmayan hasta gruplarında ortalama yaş ve ortalama hastalık süresi. Hata çubukları SD değerlerini göstermektedir. B. Tremor olan ve olmayan hasta gruplarında cinsiyet dağılımı (veriler mutlak değer olarak verilmiştir).

İstemsiz hareket saptanmayan grupta; 11 hasta KİDP (%45), dört hasta GBS (%16), altı hasta ailevi polinöropati (%25), üç hasta CMT (%12) tanıları ile takip edilmekteydi. İstemsiz hareket saptanan grupta ise 11 hasta KİDP (%45), yedi hasta GBS (%30), üç hasta ailevi polinöropati (%13), iki hasta CMT (%8) tanıları ile takip edilmekte idi. İki grup tanıları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,379$). Şekil 3, gruplarda tanı dağılımlarını göstermektedir.



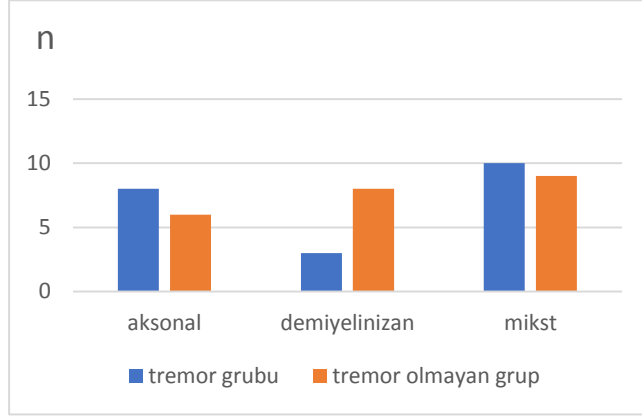
Şekil 4. Tremor olan ve olmayan hasta gruplarında tanı gruplarının dağılımı (veriler mutlak değer olarak verilmiştir, GBS: Guillain-Barré Sendromu, KİDP: Kronik İnflamatuar Demyelinizan Polinöropati).

Tablo.6 İstemsiz hareket saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırılması

Klinik Özellikler	Hasta Grupları		P
	PNP n=24	Tremor+PNP n=23	
K/E	7/17	3/20	0,160
Ortalama yaş, yıl (aralık)	47±13,1 (15-70)	46,3±19,3 (17-82)	0,950
Alt tipler, n (%)			0,379
KİDP	11 (45)	11 (47)	
GBS	4 (16)	7 (30)	
Ailevi	6 (25)	3 (13)	
CMT	3 (12)	2 (8)	
Hastalık süresi, yıl (aralık)	8,6±11,4 (0,3-50)	8±7,9 (0,6-33)	0,859
PNP alt tipi, n (%)			0,283
Aksonal	6(25)	8 (34)	
Demyelinizan	8(33)	3 (13)	
Mikst	9(37)	10 (43)	
Uygulanan tedavi, n			0,460
KİDP	8 İVİG, 1KS, 2 RTX	6 İVİG, 1 KS, 3 RTX, 1 TY	
GBS	4 İVİG	7 İVİG	
Ailevi	-	-	
CMT	-	-	

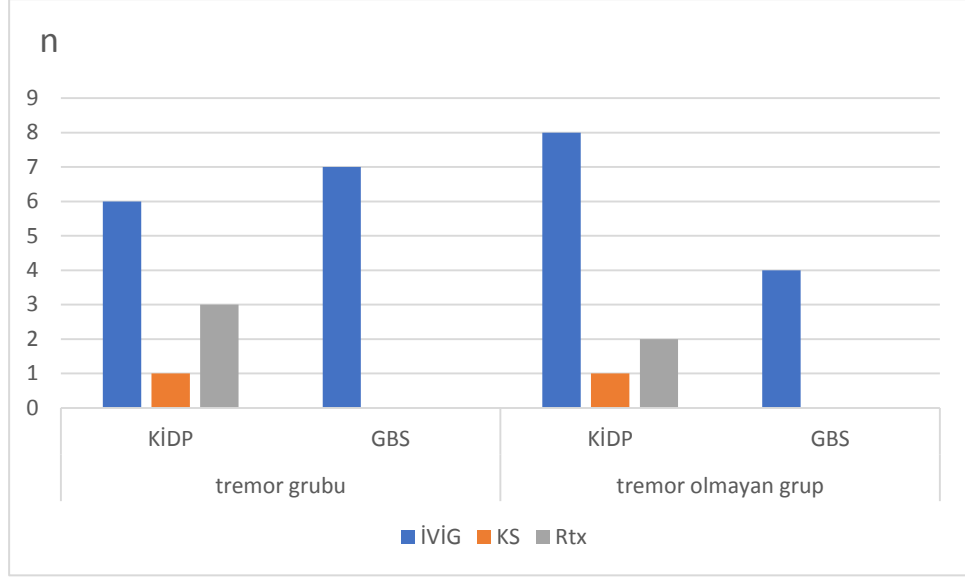
GBS: Guillain-Barré Sendromu, KİDP: Kronik İnflamatuar Demyelinizan Polinöropati, CMT: Charcot-Marie-Tooth, KS: Kortikosteroid, RTX: Rituksimab, TY: Takibi yok

İstemsiz hareket saptanmayan hasta grubunda 6 (%25) aksonal, 8 (%33) demiyelinizan, 9 (%37) mikst tipte polinöropati saptanırken istemsiz hareket saptanan grupta 8 (%34) aksonal, 3 (%13) demiyelinizan, 10 (%43) mikst tipte polinöropati saptandı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,283). Şekil 4, gruplarda polinöropati tiplerinin dağılımlarını göstermektedir.



Şekil.5 Tremor olan ve olmayan hasta gruplarında polinöropati tiplerinin dağılımı (veriler mutlak değer olarak verilmiştir).

Edinsel inflamatuvar polinöropati tanısı ile takip edilen hastalar immunsupresif ya da immunmodulatuvar tedavi almaktaydı. GBS hastaları, sadece hastalığın aktif olduğu dönemde almışlardı. Ailevi PNP ve CMT grubu ise tedavi almamaktaydı. İstemsiz hareket saptanmayan grupta KİDP tanılı hastaların 8'i İVİG, 1'i kortikosteroid, 2'si rituksimab tedavisi almaktayken, GBS hastalarının ise tümü İVİG tedavisi almıştı. İstemsiz hareketleri olan grupta ise KİDP hastalarından 6'sı İVİG, 1'i kortikosteroid, 3'ü rituksimab tedavisi ile izlenmekte iken bir hastanın elektrofizyolojik tetkikler sonrasında takibe devam etmemesi nedeni ile almakta olduğu tedavi bilinmemekteydi. Yine bu gruptaki GBS hastalarının tümü İVİG almıştı. İki grubun tedavileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,460$). Şekil 5, gruplarda immunmodulatuvar tedavi dağılımlarını göstermektedir.

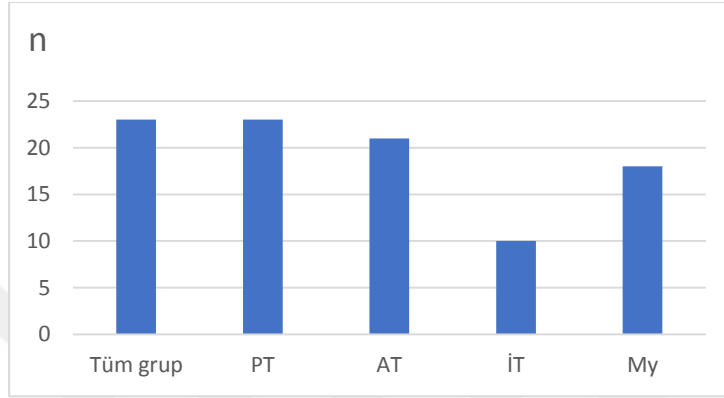


Şekil.6 Tremor olan ve olmayan hasta gruplarında immunmodulator tedavi tiplerinin dağılımı (veriler mutlak değer olarak verilmiştir, GBS: Guillain-Barré Sendromu, KİDP: Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati, İVİG: intravenöz immunglobulin, KS: kortikosteroid, Rtx: rituksimab).

Çalışmaya dahil edilen bir KİDP olgusunda başvurusu sırasında ayırıcı tanı amacı ile yapılan tetkiklerinde kanda IgM yüksekliği saptanmış ancak kemik iliği aspirasyon biyopsisi de dahil olmak üzere diğer laboratuvar testlerinde IgM paraproteinemisine dair bulgu bulunamamıştı. Polinöropati tanısı sonrasında eş zamanlı hematoloji takibi de devam eden hastada, yıllar içinde IgM paraproteinemisi saptanmıştır. Çalışmaya KİDP tanısı ile dahil edilen ancak sonrasında IgM paraproteinemisi saptanan bu hastanın hareket analizinde ise PT ve AT saptanmıştır. Diğer immun kökenli nöropati saptanan hastaların laboratuvar tetkiklerinde benzer patolojik sonuç saptanmamıştır.

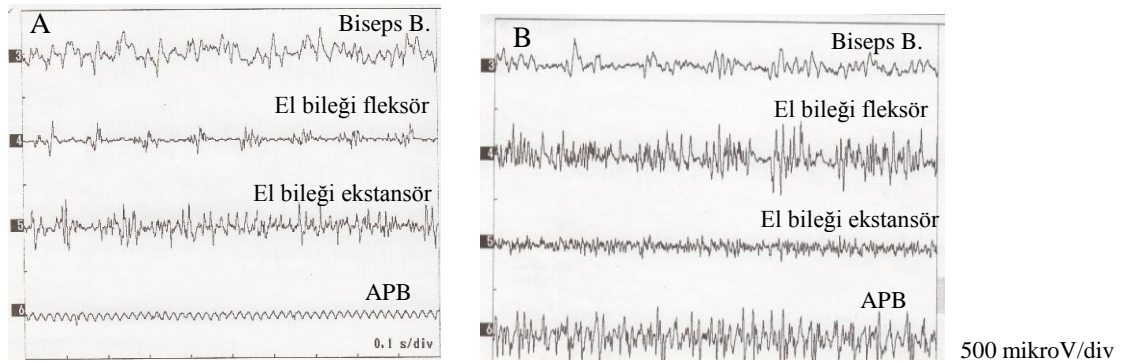
İstemsiz hareket saptanan hasta grubu ise hareket analizinde tespit edilen özelliklerine göre tanımlanarak sınıflandırıldı. Hastalarda iki ana hareket bozukluğu mevcuttu: tremor ve myoklonus. Hastaların tümünde tremor mevcuttu ve postural özellikte idi. Bununla birlikte bazı hastalarda, aksiyon ve istirahat tremoru da gözlemlendi. Tremor; postural (PT), istirahat (İT), aksiyon (AT) tremoru olarak sınıflandırıldı. PT hiçbir hastada izole değildi. AT ve/veya İT ve bir grupta da myoklonus ile birlikte idi.

Yirmi üç hastada PT saptanırken; 21 hastada AT, 10 hastada İT saptandı (Şekil 6). Tremor alt gruplarında hastalar özellikle PT ve AT grubu olmak üzere yüksek oranda ortaklı ve tremor alt grupları arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık tanısı ve aldıkları tedavi parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 7).



Şekil.7 Tremor olan hasta grubunda istemsiz hareket tiplerinin dağılımı (veriler mutlak değer olarak verilmiştir, PT: postural tremor, AT: aksiyon tremoru, İT: istirahat tremoru, My: myoklonus).

Postural tremor frekansı, 3,5 ve 12-13 Hz arasında değişmekteydi. Ancak en sık 6-9 Hz frekansında postural tremor gözlemlendi. Postural tremor olan hasta örnekleri Şekil 7’de gösterilmiştir. Postural tremor olan 10 olguda, hareketin sonuna doğru tremor artmaktaydı (intansiyonel komponent). Ağırılık taşıma ile sadece beş hastada tremor şiddetinde artış gözlemlendi.



Şekil.8 A. 36 yaş erkek KİDP hastasında 8 Hz postural tremor. B. 56 yaş kadın KİDP hastasında 6-7 Hz postural tremor.

Aksiyon tremorunun frekansı 4 ve 11 Hz arasında idi. Aksiyon tremoru görülen hastalarda deşarj görünümü ve frekansı, postür esnasında görülen tremora benzerdi. İstirahat tremoru frekansı 6-9 Hz arasında değişmekteydi. Bu olguların hiç birinde bradikinezi ya da rijidite yoktu. Tüm hastalarda, İT frekansı, PT frekansı ile benzerdi.

Tablo 7. Tremor saptanan hastalardaki klinik özelliklerin tremor tiplerine göre dağılımı

Klinik özellikler	Tremor n=23	Postural n=23	İstirahat n=10	Aksiyon n=21
Ortalama yaş, yıl	46,3±19,3	46,3±19,3	43,1±20,2	47,0±18,5
Yaş aralığı, yıl	17-82	17-82)	17-77	19-82
Cinsiyet, n	3/20	3/20	1/9	3/18
Alt tipler, n (%)				
KİDP	11 (47)	11 (47)	4 (40)	10 (47)
GBS	7 (30)	7 (30)	3 (30)	7 (33)
Ailevi	3 (13)	3 (13)	1 (10)	3 (14)
CMT	2 (8)	2 (8)	2 (20)	1 (4)
Ortalama hastalık süresi, yıl	8,0±7,9	8,0±7,9	9,4±9,4	8,1±8,0
Hastalık süresi, aralık, yıl	0,6-33	0,6-33	3-33	0,6-33
Tedavi, n				
KİDP	7 İVİG, 1 KS, 2 RTX, 1TY	7 İVİG, 1 KS, 2 RTX, 1TY	3 İVİG, 1KS	6 İVİG, 1 KS, 2 RTX, 1TY
GBS	7 İVİG	7 İVİG	3 İVİG	7 İVİG
Ailevi	-	-	-	-
CMT	-	-	-	-
Tedavi yanıtı, n				
KİDP	4/6 İVİG, 1 KS, 3 RTX+	4/6 İVİG, 1 KS, 3 RTX+	3/3 İVİG, 1 KS+	4/6 İVİG, 1 KS, 3 RTX+
GBS	7/7 İVİG+	7/7 İVİG+	3/3 İVİG +	7/7 İVİG+
Ailevi	-	-	-	-
CMT	-	-	-	-

GBS: Guillain-Barré Sendromu, KİDP: Kronik İnflamatuar Demyelinizan Polinöropati, CMT: Charcot-Marie-Tooth, KS: Kortikosteroid, RTX: Rituksimab, TY: Takibi yok

Postural tremor saptanan hastaların 10'u (%43) aksonal, 3'ü (%13) demiyelinizan ve 10'u (%43) mikst tipte PNP ile uyumlu olarak değerlendirildi. İT saptanan grupta 4 (%40) aksonal, 1 (%10) demiyelinizan, 5 (%50) mikst tipte ve AT grubunda 8 (%38) aksonal, 3 (%14) demiyelinizan ve 10 (%47) mikst tipte PNP saptanmıştı. Tremor grupları, diğer elektrofizyolojik özellikler (F latans uzaması, ileti yavaşlaması, ileti bloğu, spontan faaliyet ve nörojenik motor ünite potansiyeli

(MÜP) değişikliği) açısından da karşılaştırıldı, ancak gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8).

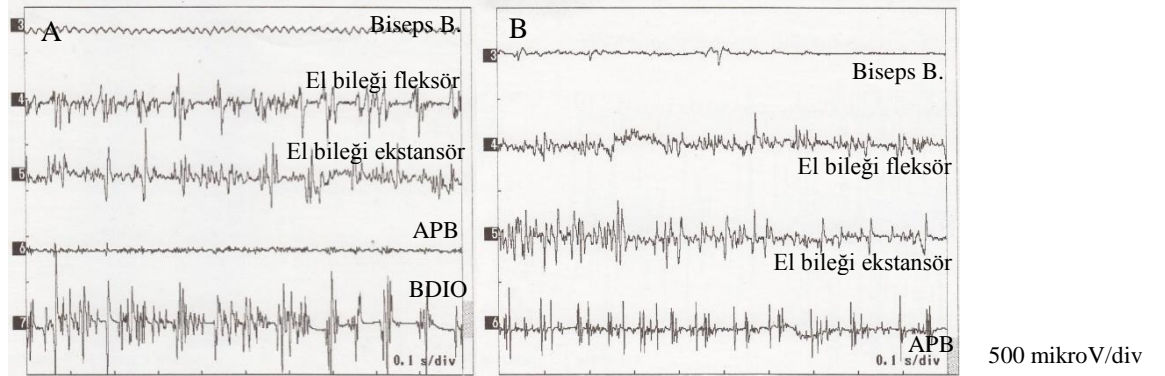
Tablo 8. Tremor grubunun elektrofizyolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Elektrofizyolojik Özellikler	Tremor Tipleri			
	Tremor n=23	Postural n=23	İstirahat n=10	Aksiyon n=21
Elektrofizyolojik alt tip, n (%)				
Aksonal	10 (43)	10 (43)	4 (40)	8 (38)
Demiyelinizan	3 (13)	3 (13)	1 (10)	3 (14)
Mikst	10 (43)	10 (43)	5 (50)	10 (47)
F latans uzaması, n (%)	8 (34)	8 (34)	5 (45)	7 (33)
İleti yavaşlaması, n (%)	14 (60)	14 (60)	6 (54)	13 (61)
İleti bloğu, n (%)	4 (17)	4 (17)	1 (9)	4 (19)
Aksonal hasar, n (%)	18 (78)	18 (78)	8 (72)	17 (80)
Spontan faaliyet, n (%)	3 (13)	3 (13)	2 (18)	2 (9)
Nörojenik MÜP değişikliği, n (%)	15 (65)	15 (65)	7 (63)	13 (61)

MÜP, motor ünite potansiyeli

Tremor açısından hastalar, PT+AT, PT+İT, PT+AT+İT olarak 3 grupta toplanarak tekrar analiz edildi. 21 hastada PT+AT, 10 hastada PT+İT ve 9 hastada PT+AT+İT mevcuttu. 3 grubun yaş, cinsiyet, hastalık süresi, elektrofizyolojik alt tip, tanı ve tedavileri karşılaştırıldı. Değerlendirilen parametreler arasında anlamlı farklılık bulunmamakta idi.

İstemsiz hareket saptanan ve hareket analizi yapılan 23 hastadan 18'inde aynı zamanda myoklonus da saptandı. Bu hastaların 15'inde poliminimiyoklonus, 10'unda ise negatif myoklonus mevcuttu. Myoklonik deşarjların süresi, 30 ve 110 ms arasında değişmekteydi ve yüksek amplitüdüdü idi. Seçili olgulara ait örnekler, Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 9A. 32 yaş erkek KİDP hastasında pozitif ve negatif myoklonus. B. 57 yaş erkek hereditör PNP hastasında poliminimiyoklonus.

Myoklonus saptanan hastaların yaş ortalaması, $47,7 \pm 20,5$ (17-82) yıl idi ve 2'si kadındı. Myoklonus saptanan hastaların tümünde pozitif komponent mevcuttu ve 18 hastanın 7'si (%38) KİDP, 6'sı (%33) GBS, 3'ü (%16) ailevi PNP, 2'si (%11) CMT tanısı ile izlenmekte idi. Herediter PNP (CMT veya ailevi) tanılı hastaların tümünde tremor ile birlikte pozitif myoklonus ve poliminimiyoklonus da bulundu. Hastalık süresi ortalama $8,5 \pm 8,6$ (1-33) yıl olarak hesaplandı. KİDP hastalarının 4'ü İVİG, 1'i rituksimab, 1'i kortikosteroid tedavisi almakta iken GBS tanılı hastaların tümü İVİG ile tedavi edilmişti. On hastada negatif myoklonus saptandı ve yaş ortalaması $52,0 \pm 18,6$ (17-77) yıl idi. Bu grupta, 5 (%50) hasta KİDP, 4 (%40) hasta GBS ve 1 (%10) hasta CMT tanısı ile izlenmekte idi. Hastalık süreleri ortalama $8,4 \pm 10,3$ (1-19) yıl idi. KİDP tanısı ile takip edilen hastaların 3'ü İVİG, 1'i rituksimab tedavisi almakta idi. Myoklonus gözlenen 18 hastanın 15'inde ise poliminimiyoklonus mevcuttu (Tablo 9). Bu hastaların yaş ortalamaları, tanıları, yaş ortalaması, almakta oldukları tedaviler ve tedavi yanıtları myoklonus gözlenen tüm grupla örtüşen hasta sayısının çokluğu nedeni ile benzer bulundu.

Tablo 9. Myoklonus gözlenen hastalarda ve alt tiplerinde demografik ve klinik özellikleri.

Klinik bulgular	Myoklonus n=18	Pozitif n=18	Negatif n=10	Poliminimiyoklonu s n=15
Ortalama yaş, yıl	$47,7 \pm 20,5$	$47,7 \pm 20,5$	$52 \pm 18,6$	$49,2 \pm 21,9$
Yaş aralığı, yıl	17-82	17-82	17-77	17-82
Cinsiyet (K/E)	2/16	2/16	1/9	2/13
Alt tipler, n (%)				
KİDP	7(38)	7(38)	5(50)	5(33)
GBS	6(33)	6(33)	4(40)	5(33)
Ailevi	3(16)	3(16)	0	3(20)
CMT	2(11)	2(11)	1(10)	2(13)
Ortalama hastalık süresi, yıl	$8,5 \pm 8,6$	$8,5 \pm 8,6$	$8,4 \pm 10,3$	$9 \pm 8,7$
Hastalık süresi aralık, yıl	1-33	1-33	1-19	2-33
Tedavi				
KİDP	4 İVİG, 1 RTX, 1KS, 1TY	4 İVİG, 1 RTX, 1KS, 1TY	3 İVİG, 1 RTX, 1 TY	4 İVİG, 1 KS
GBS	6 İVİG	6 İVİG	4 İVİG	5 İVİG
Ailevi	-	-	-	-
CMT	-	-	-	-
Tedavi yanıtı				
KİDP	4/4 İVİG, 1 RTX, 1 KS+	4/4 İVİG, 1 RTX, 1 KS +	3/3 İVİG, 1 RTX+	4/4 İVİG, 1 KS +
GBS	6/6 İVİG +	6/6 İVİG+	4/4 İVİG +	4/4 İVİG +
Ailevi	-	-	-	-
CMT	-	-	-	-

GBS: Guillain-Barré Sendromu, KİDP: Kronik İnflamatuar Demyelinizan Polinöropati, CMT: Charcot-Marie-Tooth, KS: Kortikosteroid, RTX: Rituksimab, TY: Takibi yok

Myoklonus olan (n=18) ve olmayan (n=5) hasta grubu yaş, cinsiyet, aldıkları tedaviler ve PNP tipi (aksonal, demiyelinizan, mikst) açısından karşılaştırıldığında ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakta idi.

Myoklonus saptanan hastaların, PNP alt tipleri ve elektrofizyolojik bulguları da karşılaştırıldı. Değerlendirilen elektrofizyolojik parametreler (F latans uzaması, ileti yavaşlaması, ileti bloğu, spontan faaliyet ve nörojenik MÜP değişikliği) anlamlı farklılık göstermemekte idi. Hiçbir hastada C refleksi saptanmadı (Tablo 10)

Tablo 10. Myoklonus grubunda elektrofizyolojik özellikler

Elektrofizyolojik bulgular	Myoklonus n=18	Pozitif n=18	Negatif n=10	Poliminimiyoklonus n=15
Elektrofizyolojik alt tip n, (%)				
Aksonal	7 (38)	7 (38)	2 (20)	7 (47)
Demiyelinizan	3 (11)	3 (11)	2 (20)	1 (6)
Mikst	7 (39)	7 (39)	5 (50)	6 (40)
C refleksi n, (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
F latans uzaması n, (%)	8 (44)	8 (44)	4 (40)	8 (53)
İleti yavaşlaması n, (%)	10 (56)	10 (56)	8 (80)	10 (66)
İleti bloğu n, (%)	3 (16)	3 (16)	3 (30)	3 (20)
Aksonal hasar n, (%)	13 (72)	13 (72)	7 (70)	12 (80)
Spontan faaliyet n, (%)	4 (22)	4 (22)	1 (10)	4 (26)
Nörojenik MÜP değişikliği n, (%)	14 (77)	14 (77)	7 (70)	12 (80)

MÜP, motor ünite potansiyeli

Myoklonus saptanan 11 hastada, istirahat tremoru da mevcuttu ve PT+AT+İT gözlenen hastaların tümünde myoklonus da saptanmıştı. PT+AT grubu ile myoklonus birlikteliği ise %58 idi. İstirahat tremoru ile myoklonus birlikteliği anlamlı gözükmemekte iken (p=0,021), aksiyon tremoru ile myoklonus arasında anlamlı bir birliktelik saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda edinsel inflamatuvar (akut veya kronik) ve herediter/ailevi polinöropati tanıları ile belirtilen zaman aralığı içerisinde takip edilmekte olan hasta grubundaki istemsiz hareketlerin sıklığı ve elektrofizyolojik analiz sonucundaki özellikleri ortaya konmuştur. Çalışmaya dahil edilen toplam 47 hastanın 23'ünde (%48) nörolojik muayene ve elektrofizyolojik bulgular ile istemsiz hareketler saptanmıştır. Çalışmanın önemli sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

i. Değerlendirmiş olduğumuz edinsel ve herediter polinöropatili hasta kohortunda tremor, nadir olmayan bir klinik bulgudur, nörolojik muayene ile saptanabilir. Ancak istemsiz hareket tipinin belirlenmesi için elektrofizyolojik analiz, önemli yer tutmaktadır.

ii. Çalışmamızdaki istemsiz hareket saptanan hasta grubunun hepsinde, tremor mevcuttu. Çoğunda tremor ve myoklonus birliktelik göstermekte idi (%78). Tremorun alt tiplerine bakıldığında hastaların hepsinde, PT saptanmakla beraber AT ve İT de eşlik etmekte idi.

iii. Farklı tanılar ile izlenen hastalarda, istemsiz hareketlerin özellikleri anlamlı farklılık göstermemekte idi.

iv. Tremor olan ve olmayan hastalar arasında demografik özellikler, hastalık süresi, tanıları ve elektrofizyolojik parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

v. Tremor alt grupları arasında demografik özellikler, hastalık süresi, tanıları ve elektrofizyolojik parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

vi. Myoklonus olan ve olmayan hastalar arasında demografik özellikler, hastalık süresi, tanıları ve elektrofizyolojik parametreler açısından anlamlı farklılık yoktu.

vii. Myoklonus ile tremor birlikteliği değerlendirildiğinde, İT ile myoklonus birlikteliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,021$) sonucuna varılmıştır.

Daha önce de belirttiğimiz gibi polinöropatilerde tremor, ilk olarak 1900-1901 yıllarında Raymond tarafından peroneal muskuler atrofi (PMA) olarak adlandırılan CMT tipi ile esansiyel tremor (ET) birlikteliğinde bahsedilmiştir. Marie, 1906'da ET

ile birliktelik gösteren PMA ailesini bildirmiş ve 1910'da Boveri patolojik verilerini yayınlamıştır. Her iki yazar da bu hastalarda gözlenen tremorun daha önce Dejerine-Sottas tarafından tarif edilen hipertrofik nörit olgularından ayırıcı bir özellik olduğunu vurgulamışlardır(49). Roussy tarafından 1926'da nöropatide tremor tarif edilmiş, sonraki yıllarda da nöropati ve tremor birlikteliği kitaplara da girerek konuya dair yayınlar ve bilgi birikimi artmıştır. Bununla birlikte, polinöropatilerde tremor sadece herediter nöropatilerde değil immün kökenli nöropatilerde de bildirilmektedir(1,50–52). Salisachs (1976), ET ile birliktelik gösteren yedi CMT olgusu bildirmiş ve aynı yazıda literatür de gözden geçirilmiştir. Yazının dikkat çekici noktaları arasında CMT ve ET birlikteliği olan hastaların bir kısmında motor sinir ileti hızı yavaşlamasının belirgin olduğu belirtilmektedir, ancak normal olduğu olgular da bildirilmektedir. İleti hızı yavaşlaması ile yaş ve nöropatinin ciddiyeti arasında korelasyon olmadığı bildirilmektedir. Genetik olarak otozomal dominant geçişli olduğu bilinen bu iki durumun birlikteliğini açıklamak için farklı hipotezler öne sürülmekle birlikte net bir açıklama bulunmamaktadır.

Çalışmamızdaki hasta grubunda polinöropati ile tremor birlikteliği literatür ile benzerlik göstermekte idi. Çalışmamıza, 47 herediter ve edinsel inflamatuvar polinöropati tanılı hasta dahil edilmişti ve hasta grubunda istemsiz harekete neden olabilecek başka bir hastalık bulunmamakta idi. Dahil edilen 47 hastanın 23'ünde (%48) nörolojik muayene ile saptanan tremora benzer istemsiz hareketler gözlenmişti. Çalışmaya dahil edilen toplam 22 KİDP tanılı hastanın, %50'sinde (n=11), GBS tanılı 11 hastanın %63'ünde (n=7) ve herediter nöropatili 14 hastanın (CMT ve ailevi) %35'inde (n=5) istemsiz hareket saptanmıştı. Yirmi üç hastanın polimyografik incelemesinde, hastaların tümünde PT saptanmış ve tremora ek olarak 18 hastada myoklonus da gözlenmiştir.

CMT ve tremor birlikteliği inflamatuvar nöropatilerden önce tanımlanmış ancak CMT'de tremor prevalansı az sayıda çalışmada bildirilmiştir. Thomas ve arkadaşlarının(1997) çalışmasında 61 CMT1 tanılı hasta incelenmiş ve sekiz hastada postural tremor bildirilmiştir(63). Bizim olgularımızda ise CMT grubunda tremor sıklığı daha fazladır.

Laboratuvar incelemelerinin artmasıyla birlikte, KİDP'de sıklıkla gözlenen aksiyon ve özellikle intansiyonel tremorunun, IgM paraproteinemilerinin eşlik ettiği ağrısız, duyuşal ve motor liflerin de etkilendiği ataksik formda gözlemlendiği gösterildi

(Smith ve ark, 1983; Bain ve ark, 1996; Saife ve ark, 2013). Edinsel nöropatlere bakıldığında, literatürde IgM paraproteinemileri ile ilişkili nöropatlere tremorun %80-90'a varan sıklıkta birliktelik gösterdiğini bildiren yazılar dikkati çekmektedir(1,51,64). IgM paraproteinemisi ilişkili nöropatlere tremor Smith ve arkadaşlarının çalışmalarında %80-90 sıklığında bildirilmektedir(64). Ahlskog ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, IgM paraproteinemileri ile ilişkili nöropatiler ve tremor birlikteliğini epidemiyolojik bağlamda da sunmaktadır. 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda bildirilen yüksek oranda birlikteliğin yanı sıra bu çalışmada 207 anlamı bilinmeyen monoklonal gammopati (MGUS) hastası ile 414 MGUS olmayan periferik nöropatili hasta grubu randomize edilerek karşılaştırılmış ve MGUS grubunda tremor sıklığı %29 (n=60) iken MGUS olmayan grupta hastaların %9'unda (n=38) tremor saptanmış ancak MGUS grubundaki hastaların 25'inde tremora neden olabilecek diğer etiyolojilerin de birliktelik gösterdiği bildirilmiştir(65). Görüldüğü gibi inflamatuvar nöropatlere hatta IgM eşlik eden alt grupta bile tremor sıklığı oldukça değişkenlik göstermektedir. Ancak genel KİDP grubundaki IgM paraproteinemilerinden düşük olduğu dikkati çekmektedir. Sıklığın bu derece değişken olmasının başlıca nedenlerinden biri, özellikle tremorun değerlendirilmesindeki metodolojik faktörlerdir. Çalışmamızda görüldüğü gibi, ayrıntılı muayene yapıldığında ve elektrofizyolojik bulgular eklendiğinde tremor, her tip nöropati olgusunda oldukça sıktır. Wasielewska ve arkadaşlarının çalışmasında, farklı etiyolojilere sahip 89 polinöropatili hastanın %60'ında nörolojik muayene ile tremor gözlenmiş, elektrofizyolojik yöntemler (akselerometrik inceleme ve yüzeysel EMG) kullanılarak ise hastaların %74'ünde tremor saptandığı bildirilmiştir, myoklonus birlikteliğinden ise bahsedilmemektedir. Bu çalışmadaki hastaların 6'sı KİDP, 30'u genetik olarak doğrulanmış CMT1, 7'si IgM ilişkili polinöropati, 35'i diyabetik polinöropati ve 11'i alkolik polinöropatiden oluşmakta iken KİDP hastalarının %83'ünde elektrofizyolojik olarak tremor gözlenmiş, CMT1 grubunun %73'ünde tremor saptanmıştır. Tremor postural, istirahat ve aksiyon tremoru olarak sınıflanmış ayrıca ağırlık yükleme testi ile ET benzeri ve artmış fizyolojik tremor özelliklerine benzerliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın tasarımı bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir, ancak polinöropati alt gruplarında KİDP ve CMT grupları ortak olmakla birlikte alkole bağlı polinöropati, diyabetik polinöropati gibi farklı tanılara sahip hasta grupları da bulunmaktadır. Bu çalışmada, literatürden farklı olarak IgM ilişkili polinöropatili hasta grubunda hiç tremor gözlenmemiştir.

Literatüre bakıldığında periferik nöropatilerde gözlenen tremorun üst ekstremitelerde distal kas gruplarında belirgin, çoğunun postüral ve kinetik özellikte olduğu bildirilmekte, istirahat tremorunun da görülebildiği bildirilmektedir(48,50,51). Çalışmamızda, tremorun alt tiplerine bakıldığında ise en sık PT (%100), ikinci sıklıkta AT (%91) ve sonra İT (%43) saptanmıştır. Önceki çalışmalara bakıldığında, inflamatuvar nöropatilerde aksiyon ve postural tremorunun birlikte bulunduğu bazı olgularda istirahat tremorunun da gözlemlendiği, CMT olgularında da esansiyel tremora benzer postural ve aksiyon tremorunun olduğu bildirilmektedir(48,64). Wasielewska ve arkadaşlarının çalışmasında ise en sık PT gözlenmiş, bunu İT ve AT izlemiştir(66). Tüm hasta kohortunda tremor gözlenen hastaların %70'inde PT, %51'inde İT, %32'sinde AT gözlenmiş ve bizim çalışmamız ile benzer şekilde hastaların bir kısmında birden fazla tremor tipi bulunduğu dikkati çekmiştir(66).

Çalışmamızda, tremor özelliği ile hastaların tanıları, hastalık süreleri, PNP alt tipleri, ileti hızı yavaşlaması, ileti bloğu, F yanıtları ve persistansı, iğne EMG bulguları, aldıkları tedaviler arasında anlamlı bir birliktelik saptanmamıştır. Saifee ve arkadaşlarının çalışmasında tremoru olan ve olmayan KİDP, MMN ve IgM paraproteinemisi ile ilişkili inflamatuvar nöropatili hastalar karşılaştırılmıştır. Median sinir F yanıt latansları tremoru olan ve olmayan grupta anlamlı farklılık göstermez iken, spiral skorları ile median sinir F yanıt latansındaki uzamanın anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmış sonrasında ulnar sinir F yanıt latansları da spiral skorları ile karşılaştırılmış ve bu bulgu desteklenmiştir. Ancak diğer elektrofizyolojik ve klinik parametreler ile tremor birlikteliği arasında anlamlı fark gösterilememiştir(67). Literatürdeki diğer çalışmalara ait istatistiksel verilerde de bizim çalışmamız ile benzer şekilde elektrofizyolojik parametreler ile tremor arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır(66). Daha önce de belirttiğimiz gibi tremor, CMT'de belli başlı mutasyonlar ile ilişkili olabildiğine dair olgu sunumları bulunmaktadır. KİDP grubunda IgM ilişkili nöropati ya da NF 155 ilişkili nöropatide sıklıkla bildirilmiştir. Neurofascin antikoru, önce multipl skleroz hastalarında tanımlanmış ve aksonal hasar ile ilişkilendirilmiş, sonrasında GBS'de de gösterilmiştir(68,69). Querol ve arkadaşlarının(2014) çalışmasında NF-155 antikoru KİDP tanısı olan 53 hastanın 2'sinde saptanmış ve bu hastaların da İVİG tedavisine

yanıtsız olmaları nedeni ile İspanyol veri tabanındaki 86 İVİG tedavisine yanıtsız hasta taranarak 2 hastada daha NF-155 antikoru gösterilmiştir. Dört hastanın ortak özellikleri olarak yüksek amplitüdümlü fonksiyonelliği etkileyen postural ve aksiyon tremoru saptanmıştır(3). İmmün patogenezi olduğu bilinen inflamatuvar nöropatiler için bu antikorumların saptanmasının, yeni ortak klinik özelliklere sahip alt tiplerin oluşmasında ve tedavi protokollerinin düzenlenmesinde yol gösterici olabileceği düşünülmektedir(3,27). Artık KİDP’de tremor varlığı bu antikor grubu açısından da muayenede bir belirteç olabileceğinden, İVİG tedavisine yanıt açısından prognostik önemi olabileceği bildirilmektedir (Bailly ve ark, 2018). Çalışmamızda, antikor incelemelerinin azlığı bir limitasyon oluşturmaktadır. Ancak görülmektedir ki tremor, incelediğimiz klinik ya da elektrofizyolojik bulgulardan birisiyle özel olarak ilişkili değildir. Bu durum, özellikle olgu sunumlarıyla şekillenen literatürde, tremor-KİDP/CMT birlikteliğine gerekenden fazla önem veriliyor olabileceğini akla getirmektedir. NF-155 antikorumlarını inceleyememiş olmakla birlikte literatürde sözü geçen diğer özelliklerine dayanarak daha dolaylı incelemeler yaptığımızda tremor ve İVİG yanıtsızlığı/prognoz ilişkisinin her zaman direkt olmadığı, tremor olmayan grupta da rituksimab kullanmayı gerektirecek dirençli olgular bulunduğu görülmektedir. Burada karşımıza çıkan limitasyon ise daha önce de gösterildiği gibi İVİG yanıtsızlığı, her zaman NF-155 antikorumlarının varlığı anlamına gelmemektedir(3). İVİG’e yanıtsız hastalar ve Rituksimab tedavisine yanıt veren hastalar belirlenmiş olsa de tremoru olan ve olmayan grupta da benzer tedavilerin ve tedavi yanıtlarının olması yorum yapmayı güçleştirmektedir. Önceki çalışmalara bakıldığında NF-155 saptanan hastaların ortak özelliklerinin tremor olduğu bilinmekte ancak bunun ötesinde inflamatuvar nöropatilerde, NF-155 birlikteliğinden daha fazla oranda tremor saptanmaktadır. Bu veri, inflamatuvar nöropatilerde görülen hareket bozukluklarının yalnızca otoantikor ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Altta yatan mekanizmalar düşünüldüğünde, Salisachs, CMT-ET birlikteliği olan hastalarda bu durumu genetik temelde açıklamaya çalışmış ve üç olası hipotez belirtmiştir:

- i. İki farklı anormal genin ekspresyonu
- ii. CMT hastalarında tremorun tesadüfi olarak bulunuşu
- iii. CMT-ET’de CMT’den farklı bir genin ekspresyonu

Bu yazı öncesindeki bildirilen olgular ile birleştirildiğinde ise CMT ve ET'nin iki farklı dominant genetik tarafından eksprese edilmediği fikrini ön plana çıkarmıştır(49). Adams, Shahani ve Young(1972), tremorun sinir iletim hızı yavaşlaması ile birliktelik gösterdiğini gözlemlemiş ve bunun sonucu olarak tremora neden olan mekanizmanın, kasılma sırasında kas tonusunu düzenleyen geribildirim mekanizmasındaki bozukluk olabileceği belirtilmiştir.

Dalakas ve arkadaşları(1984), yedi kronik tekrar eden polinöropati ve dört disgammaglobulinemik polinöropati hastasında tremora eşlik eden özellikleri incelemiştir. Tremoru olan hastalarda belirgin kas gücü kaybı olmadığı ve tremorun hastalığın nüks dönemlerinde gözlenip, immüsupresif tedavilerle gerilediği dikkat çeken bulgular arasındadır. Tremorun mekanizmasına dair net bir hipotez öne sürülemediği olsa da posterior kolondaki afferent liflerin retrograd dejenerasyonu olasılığından bahsedilmektedir(51). 1980'li yıllardan sonra inflamatuvar nöropatilerde tremor, özellikle paraproteinemi ile ilişkili nöropatilerde dikkati çeken bir özellik olmuş, Bain ve arkadaşları da IgM paraproteinemisi ile ilişkili nöropatileri olan ve tremor ile birliktelik gösteren altı hastada somatosensoriyel uyandırılmış potansiyel, transkraniyal manyetik stimülasyon, germe refleksi, polimyografi gibi elektrofizyolojik çalışmalar ile santral ya da periferik mekanizmaların etkisini araştırmıştır. Sonuç olarak periferik refleks anormallikleri sonucunda periferik girdilerin santral kontrol merkezlerine ulaşmalarındaki zamanlama sorununun tremordan sorumlu olabileceği belirtilmiştir(1).

Said ve arkadaşları(1982) ise farklı etiyojilere sahip periferik nöropatileri olan 14 hastadan oluşan bir seri bildirmiştir. Bu hasta grubunda, motor nöron hastalığının da içinde olduğu çeşitli tanımlar vardı ve bu hastaların ortak özelliklerinin hafif düzeyde kas güçsüzlüğü olduğu belirtilmiştir. Histopatolojik olarak periferik sinirlerde ortak bir değişiklik gösterilememiş olup, tremorun ortaya çıkış mekanizmasını germe refleksinin bozulmasının sonucu olarak artmış fizyolojik tremorun daha sık görülmesi ile açıklamaya çalışmışlardır(70).

Salisachs(1976), CMT hastalarında görülen tremorun, ET ile benzerlik gösterdiğini belirtmektedir. ET'nin santral yollarda oluşan osilatuar aktivite sonucu santral mekanizmalardan kaynaklandığı bilinmektedir(37). Fonksiyonel manyetik rezonans (MR) görüntüleme çalışmalarında ET hastalarında, bilateral serebellar aktivite artışı gösterilmektedir(71). CMT'de görülen tremorun

patofizyolojisine yönelik son yıllarda yapılan çalışmalarda elektrofizyolojik testler kullanılarak tremora neden olabilecek santral yollar hakkında yorum yapılmıştır. Saifee ve arkadaşlarının çalışmasında tremoru olan ve olmayan CMT hastaları serebellar fonksiyonu yansıtan elektrofizyolojik çalışmalar ile (EBCC: “Eyeblink Classical Conditioning”, elektro-okulografi, görsel-motor adaptasyon testi) değerlendirilmiştir. Schwingenschuh tarafından gösterilmiş olan tremoru olan inflamatuvar nöropatili hastalarda gözlenen serebellar etkilenmeyi düşündüren EBCC yanıtlarındaki bozulmanın, tremoru olan CMT grubunda var olmadığı gösterilmiş ve CMT’deki tremorda, serebellumun etkisine yönelik kanıt bulunmadığı sonucuna varılmıştır (2,72). Esansiyel tremor ve distoni gibi serebellar etkilenmenin bilindiği durumlarda da EBCC’de bozulmanın gösterilmiş olması CMT’de serebellumun fonksiyonel olarak anormallik göstermediğini düşündürmektedir(73,74). Kuo ve Louis(2015) ise bu yazılar sonrasında nöropatik tremorda serebellar disfonksiyonu tartışarak, adaptasyon testleri serebellum ile ilgili fonksiyonellik açısından bilgi verse de CMT’de gözlenen tremorun santral kaynaklı olup bu alanlar dışında bir yerden köken alma olasılığının hala geçerli olduğundan bahsetmektedir. Yine aynı yazıda öne sürülen hipotezlerden biri ise serebellumun fonksiyonel olarak normal olduğu ancak spinoserebellar girdilerdeki bozukluğun bir sonucu olarak serebellumun tremor oluşumuna neden olabileceğidir(75). Bu bulguların yanı sıra aynı çalışmada EMG ve akselerometri ile değerlendirilen hastaların ağırlık yükleme ile tremor frekansında değişiklik gözlenmemesi de tremorun santral kökeni ile ilgili bir fikir oluşturmaktadır. Bu bulgular da, hemen her tür PNP olgusunda periferik girdilerin bozulmasına bağlı dolaylı santral değişimlerin oluşabileceğini düşündürmektedir. Periferden gelen girdilerin bozuk olması, merkezi işlemciye (muhtemelen serebellum) ulaştıktan sonra merkezi işlemcinin sağlam olmasına rağmen vücudun belirli bölgelerinde titreme üreteceği şeklindeydi. Ancak günümüzde bu hipoteze bir basamak daha eklenmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile inflamatuvar nöropatilerin patofizyolojisi daha iyi anlaşılmaya başlanmış ve gangliozid antikorlarının yanı sıra nodal ve paranodal bölgede bulunan NF-155, contactin gibi moleküllere karşı oluşan otoantikorlardan (27,28,76,77) NF 155 IgG4 antikorunun kan beyin bariyerini aşıp serebellumu hedef aldığından söz edilmektedir.

Bizim çalışmamızda da periferik etkilenmelerin farklı olduğu düşünülen hastalarda, CMT, GBS ya da KİDP hasta gruplarında tremorun benzer elektrofizyolojik özellikte olduğu görülmektedir. Herediter ya da inflamatuvar, her iki grupta da benzer özelliklere sahip PT ve AT, daha az oranda da İT saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda ET ve tremora neden olan diğer patolojilere sahip hastaların dışlanmış olması nöropatik tremorun altında ET ile birlikteliğin ötesinde bir mekanizmanın olduğunu düşündürmektedir. Farklı tanı gruplarında da tremor özelliklerinin farklılık göstermeyişi, herediter ve inflamatuvar nöropatilerde tremorun ortak bir mekanizma sonucu oluştuğu şeklinde yorumlanabilir. Bir diğer bakış açısı da farklı mekanizmalar sonucunda patolojinin klinik ve elektrofizyolojiye aynı özellikleri yansıtması olabilir. Son bilgiler, tremor oluşumunda iki ayrı devrenin önemine işaret etmektedir: serebello-talamo-kortiko-serebellar ve kortiko-talamo-kortikal. Bu döngülerden ilki, özellikle ET’de suçlanmakta ve en aktif yapının da serebellum olduğu üstünde durulmaktadır (Boecker ve ark, 2010; Coenen ve ark, 2014). Literatürdeki veriler ile değerlendirdiğimizde, PNP olgularında en olası mekanizma periferik girdilerin serebello(dentato)-thalamo-kortikal devreyi etkileyerek hemen her tür PNP’de tremora neden olabilmesidir.

Talamik VİM çekirdeğin uzun süreli derin beyin uyarımı ile demiyelinizan nöropati ve CMT olgularında tremor üzerinde etkinlik bildirilmesi de periferik hastalıklardaki tremorda bu devrenin rol oynadığı savını güçlendirmektedir (78,79). Olgularımızın hemen hepsinde hem duysal hem motor etkilenme vardı. Ancak elektrofizyolojik bulgulardan biri ile tremor arasında ilişki varlığını ortaya koyamamış olmamız hangi tip periferik girdi bozulmasının etkili olduğu konusunda yorum yapamamıza neden olmuştur. Enteresan olan bir nokta GBS olgularımız arasında klinik ve elektrofizyolojik bulguların tamamen normale dönmesine karşın tremorun devam ettiği olgular bulunmasıdır. Bu bulgu, PNP sonrası tremor oluşması için periferik girdilerdeki bozulmanın kısa süreli olmasının yeterli olduğunu, kalıcı olması gerekmediğini ve bulguların şiddetiyle ilişkili olmadığını düşündürmüştür.

Polinöropatilerde myoklonus birlikteliği, çalışmamızın önemli bulgularının arasında idi. Bu çalışma ile polinöropatilerde myoklonus, tremorun yanı sıra nörolojik muayenede istemsiz hareket gözlemlenen hastaların çoğunluğunda ilk kez gösterilmiştir. Myoklonus ile hastaların demografik özellikleri, hastalık süreleri, tanıları, PNP tipi ve elektrofizyolojik özellikleri arasında anlamlı korelasyon

bulunmamaktadır. Myoklonusun, elektrofizyolojik özellikleri bakımından kortiko-subkortikal orijini telkin etmekte idi. Literatürde ise periferik sinirlerden köken alan myoklonus, bildirilmiştir ancak mekanizması santral kökenliler kadar net bilinmemektedir. Savrun ve ark (2008), periferik sinir hasarı sonrası spinal myoklonus gelişen bir olgu bildirmişlerdir. GBS sonrası da propriospinal myoklonus bildirilmiş ve periferik değişikliklerin santral jeneratörü etkilemesine bağlanmıştır (Bedarf ve ark, 2018)(80,81). Polinöropatiye eşlik eden myoklonus, Kızıltan ve arkadaşlarının 60 yaş üzerinde myoklonus gözlenen 63 hastalık serisinde sekel bulguları olan AİDP ile KİDP tanılı iki hasta ve transvers myelit ve KİDP birlikteliği olan bir hastada bildirilmiştir. Bu çalışmada, hasta sayısının az olması nedeni ile myoklonus özellikleri bakımından net yorum yapılamamakla birlikte elektrofizyolojik bulgular kortikal kökeni düşündürmüştür(82). NF-155 antikorunun bulunduğu bir KİDP hastasında, polimyografi ile doğrulanan 5 Hz aksiyon ve istirahatte belirgin tremor ile birlikte subkortikal orjinli olduğu düşünülen myoklonik sıçramalar olduğu da bildirilmiştir. Ancak bu vakanın aynı zamanda bipolar bozukluk nedeni ile sodyum valproat ve venlafaksin kullanması nedeni ile myokloniler direkt olarak polinöropati ile ilişkilendirilememiştir(53). Çalışmamızda ise elektrofizyolojik inceleme yapılan 23 hastanın 18'inde tremor ile birlikte kısa süreli kortiko-subkortikal özelliklere uyan myoklonus gözlendi ve negatif myoklonus ve/veya poliminimyoklonuslar da eşlik etmekte idi.

Kortiko-subkortikal myoklonus, sıklıkla tarif edilmeyen, daha önce Caviness tarafından tanımlanmış myoklonus alt tipidir(56). Şekil olarak kısa süreli, yüksek amplitüd miyoklonus olmasına karşın C refleksi tespit edilmemesi nedeniyle çalışmamızda kortiko-subkortikal orijin düşündük. C refleksinin eşlik etmemesi, kortikal refleks orjinden uzaklaştırdı. Ancak hastaların periferik etkilenmeleri nedeni ile SEP yanıtlarının güvenilir olmayışının ve C refleksinin de yine periferik etkilenmeye sekonder çıkmamış olma olasılığının da göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Hastalarda, EEG ve geri averajlama yapılmamıştır ancak klinik değerlendirmede myoklonus gözlenen hastalarda kortikal hipereksitabilite düşündüren santral patolojiler dışlanmıştır. Periferik kökenli myoklonus ile ilgili santral orjinli myoklonuslar kadar net bilgiler bulunmasa da değişken sürelerde deşarjların gözlenebildiği bilinmektedir ve poliminimyoklonusun eşlik etmesi periferik kökeni dışlatmamaktadır. Poliminimyoklonus, daha önce Hirayama

hastalığında tarif edilmiştir (Misra ve ark, 2005)(83). Bu yazıda, poliminimiyoklonus kökeni dair kanıt sunulmamıştır, sadece fasikülasyonlar ile ilişkiye atıfta bulunulmuştur. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, amyotrofik lateral skleroz olan dört olguda büyük kas liflerini etkileyen fasikülasyonun, myoklonusu taklit edebileceği gösterilmiştir. Hasta sayısı az olmakla birlikte myoklonus alanında çok sayıda çalışmaya imza atan Shibasaki ekibinden geldiği için değerli bir çalışmadır (Inoue ve ark, 2017)(84). Bu bilgiler ışığında, periferik motor liflerde etkilenme olan olgularımızda myoklonusun, spontan deşarjlar ile ilgili olabileceği düşünülebilir. Ancak iğne EMG bulguları normal olmasına karşın tremor ya da myoklonus olan olguların varlığı bu görüşün tamamen doğru olamayacağını göstermektedir.

Myoklonus gözlenen 18 hastanın 11'inde istirahat tremoru (İT) da gözlendi. Myoklonus ve İT birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı gözükmemekte idi. Myoklonus-tremor birlikteliği, ailevi kortikal tremor-myoklonus, Parkinson hastalığı, myoklonus distoni gibi çeşitli merkezi sinir sistemi hastalıklarında gösterilmiştir. Daha önce myoklonus olan ve olmayan Parkinson hastalarını incelediğimiz çalışmamızda istirahat tremoru olan olgularda myoklonusun daha az olduğunu tespit etmiştik (Sifoglu ve ark, 2017)(85). Bu nedenle, PNP grubunda istirahat tremoru ve myoklonus birlikteliğinin teknik nedenlerle olamayacağını düşünmekteyiz. Kortiko-subkortikal veya subkortikal (beyin sapı ve spinal myoklonus dışı) myoklonusta yolaklar çok iyi aydınlatılmamıştır. Ancak juvenil myoklonik epilepsi ve myoklonus distoni sendromlarını prototip olarak düşünüp yorumlayacak olursak talamus ve dentato-rubro-talamik yolaklar ön plana çıkmaktadır (Coenen ve ark 2011)(86). Tremora benzer şekilde, PNP olgularında myoklonus oluşumunda da, periferik girdilerin değişimi ve santral yolakları etkilemesi rol oynuyor olabilir mi? Bu noktada çalışmanın limitasyonlarından biri de myokloniye neden olabilecek ilaç kullanımının hastalarda belirlenmemiş olduğunu vurgulamalıyız. Fakat ağrı şikayetinin ve dolayısıyla pregabalin-gabapentin gibi ilaç kullanımının hiç olmadığı CMT gibi tablolarda dahi myoklonus görülmesi ilaç etkisinden ziyade santral mekanizmaları ön plana çıkarmaktadır.

6.SONUÇ

- Polinöropatilerde istemsiz hareketler nörolojik muayene ile sıklıkla saptanabilir.
- Polimyografik incelemeler ile muayenede saptanan hareket analizi detaylı olarak değerlendirilmelidir. Tremor olarak değerlendirilen hastaların büyük bir bölümünde myoklonus da saptanmış olması elektrofizyolojinin daha ayrıntılı bir değerlendirmeye olanak sağlaması ve myoklonusun rutin muayenede gözden kaçırılması şeklinde yorumlanabilir.
- Herediter ve edinsel inflamatuvar nöropatilerde benzer hareket bozuklukları gözlenmektedir.
- İstemsiz hareket gözlenen hastaların tümünde postural tremor saptanmaktadır ancak bu grup hastalarda myoklonus, istirahat tremoru ile yüksek oranda birliktelik göstermektedir.

Çalışmanın limitasyonları;

- Herediter nöropati tanısı alan hastaların tümünde tanının, genetik tanı testleri ile doğrulanmamış olması;
- İnflamatuvar polinöropati grubundaki hastalarda NF-155 antikor ve gangliozid antikorlarının bakılmamış olması (NF-155 antikor ülkemizde henüz çok yeni çalışılmaya başlanmıştır);
- Özellikle myoklonus saptanan hasta grubunda pregabalin/gabapentin gibi ilaç kullanımının belirlenmemiş olması,
- Geri averajlama ve elektroensefalografi incelemelerinin yapılmamış olmasıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Bain PG, Britton TC, Jenkins IH, Thompson PD, Rothwell JC, Thomas PK, vd. Tremor associated with benign IgM paraproteinaemic neuropathy. *Brain*. 1996;119 (Pt 3):789-99.
2. Schwingenschuh P, Saifee TA, Katschnig-Winter P, Reilly MM, Lunn MP, Manji H, vd. Cerebellar learning distinguishes inflammatory neuropathy with and without tremor. *Neurology*. 2013;80(20):1867-73.
3. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A, vd. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology*. 2014;82(10):879-86.
4. Barohn RJ, Amato AA. Pattern-recognition approach to neuropathy and neuronopathy. *Neurol Clin*. 2013;31(2):343-61.
5. Savettieri G, Rocca WA, Salemi G, Meneghini F, Grigoletto F, Morgante L, vd. Prevalence of diabetic neuropathy with somatic symptoms: a door-to-door survey in two Sicilian municipalities. Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. *Neurology*. 1993;43(6):1115-20.
6. Bharucha NE, Bharucha AE, Bharucha EP. Prevalence of peripheral neuropathy in the Parsi community of Bombay. *Neurology*. 1991;41(8):1315-7.
7. Chronic symmetric symptomatic polyneuropathy in the elderly: a field screening investigation in two Italian regions. I. Prevalence and general characteristics of the sample. Italian General Practitioner Study Group (IGPSG). *Neurology*. 1995;45(10):1832-6.
8. Hanewinkel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA. The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol*. 2016;31:5-20.
9. Visser NA, Notermans NC, Linssen RSN, van den Berg LH, Vrancken AFJE. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology*. 2015;84(3):259-64.

10. Uncini A, Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(11):1186-95.
11. Russell JA. General Approach to Peripheral Nerve Disorders: Contin Lifelong Learn Neurol. 2017;23(5):1241-62.
12. Franssen H, Straver DCG. Pathophysiology of immune-mediated demyelinating neuropathies-part I: neuroscience. *Muscle Nerve*. 2013;48(6):851-64.
13. Huxley AF, Stämpfli R. Evidence for saltatory conduction in peripheral myelinated nerve fibres. *J Physiol*. 1949;108(3):315-39.
14. Klein CJ, Duan X, Shy ME. Inherited neuropathies: clinical overview and update. *Muscle Nerve*. 2013;48(4):604-22.
15. Vural A, Doppler K, Meinel E. Autoantibodies Against the Node of Ranvier in Seropositive Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Diagnostic, Pathogenic, and Therapeutic Relevance. *Front Immunol*. 2018; 14;9:1029
16. GUILLAIN G. Sur un syndrome de radiculo-nevrite avec hyperalbuminose du liquide cephalo-rachidien sans reaction cellulaire : remarques sur les caracteres cliniques et graphiques des reflexes tendineux. *Bell Mem Soc Med Paris*. 1916;40:1462-70.
17. Esposito S, Longo MR. Guillain–Barré syndrome. *Autoimmun Rev*. 2017;16(1):96-101.
18. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388(10045):717-27.
19. Komagamine T, Yuki N. Ganglioside mimicry as a cause of Guillain-Barré syndrome. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2006;5(4):391-400.
20. POLİNÖROPATİLER [Internet]. Erişim adresi:
<http://www.itfnoroloji.org/pnp/pnp.htm>

21. Bosch EP, Smith BE. Disorders of peripheral nerves. içinde: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (Eds). *Neurology in Clinical Practice*. 4. Baskı. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2004: 2299-2402.
22. Lunn MP, Manji H, Choudhary PP, Hughes RA, Thomas PK. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(5):677-80.
23. McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P, Mohamed A, Spring P, Khurana V. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Ann Neurol*. 1999;46(6):910-3.
24. Mahdi- Rogers M, Hughes R a. C. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur J Neurol*. 2014;21(1):28-33.
25. Köller H, Hartung H-P. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *N Engl J Med*. 2005;14.
26. Mathey EK, Park SB, Hughes RAC, Pollard JD, Armati PJ, Barnett MH, vd. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(9):973-85.
27. Delmont E, Manso C, Querol L, Cortese A, Berardinelli A, Lozza A, vd. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 2017;140(7):1851-8.
28. Miura Y, Devaux JJ, Fukami Y, Manso C, Belghazi M, Wong AHY, vd. Contactin 1 IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia. *Brain*. 2015;138(Pt 6):1484-91.
29. Murakami T, Sunada Y. Schwann Cell and the Pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1190:301-21.
30. Parman Y. Hereditary neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(5):542-7.
31. Ramchandren S. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Genetic Polyneuropathies. *Contin Minneap Minn*. 2017;23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1360-77.

32. Abe A, Numakura C, Kijima K, Hayashi M, Hashimoto T, Hayasaka K. Molecular diagnosis and clinical onset of Charcot-Marie-Tooth disease in Japan. *J Hum Genet.* 2011;56(5):364-8.
33. Hareket Bozuklukları [Internet]. Erişim adresi: <http://www.itfnoroloji.org/norodej/harboz.htm>
34. Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, Krack P. The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve.* 2001;24(6):716-35.
35. Marsden CD. Origins of normal and pathological tremor. İçinde: Findley LJ, Capildeo R, editörler. *Movement Disorders: Tremor.* London: Palgrave Macmillan UK; 1984 s. 37-84.
36. Stein RB, Lee RG. Tremor and Clonus. İçinde: *Comprehensive Physiology.* American Cancer Society; 2011. s. 325-43.
37. Haubenberger D, Hallett M. Essential Tremor. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1802-10.
38. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, vd. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord.* 2018;33(1):75-87.
39. Gerschlagel W, Brown P. Chapter 35 - Orthostatic tremor – a review. İçinde: Weiner WJ, Tolosa E, editörler. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2011. s. 457-62. (Hyperkinetic Movement Disorders;c.100).
40. Piboolnurak P, Yu QP, Pullman SL. Clinical and neurophysiologic spectrum of orthostatic tremor: case series of 26 subjects. *Mov Disord.* Kasım 2005;20(11):1455-61.
41. Thompson PD, Rothwell JC, Day BL, Berardelli A, Dick JPR, Kachi T, vd. The Physiology of Orthostatic Tremor. *Arch Neurol.* 1986;43(6):584-7.

42. Deuschl G, Toro C, Valls-Solé J, Zeffiro T, Zee DS, Hallett M. Symptomatic and essential palatal tremor. 1. Clinical, physiological and MRI analysis. *Brain*. 1994;117 (Pt 4):775-88.
43. Louis ED. Essential Tremor. *N Engl J Med*. 2001;345(12):887-91.
44. Milanov I. Clinical and electromyographic examinations of patients with essential tremor. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2000;27(1):65-70.
45. Zutt R, Elting JW, Tijssen MAJ. Tremor and myoclonus. İçinde: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2019. s. 149-65.
46. Overview of tremor - UpToDate [Internet]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-tremor>
47. Puschmann A, Wszolek ZK. Diagnosis and Treatment of Common Forms of Tremor. *Semin Neurol*. 2011;31(1):65-77.
48. Shahani BT. Tremor associated with peripheral neuropathy. İçinde: Findley LJ, Capildeo R, editörler. *Movement Disorders: Tremor*. London: Palgrave Macmillan UK; 1984. s. 389-98.
49. Salisachs P. Charcot-Marie-Tooth disease associated with “essential tremor”: Report of 7 cases and a review of the literature. *J Neurol Sci*. 1976;28(1):17-40.
50. Smith IS. The natural history of chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinaemia. A clinical and neurophysiological study. *Brain*. 1994;117 (Pt 5):949-57.
51. Dalakas MC, Teräväinen H, Engel WK. Tremor as a Feature of Chronic Relapsing and Dysgammaglobulinemic Polyneuropathies: Incidence and Management. *Arch Neurol*. 1984;41(7):711-4.
52. Barbieri F, Filla A, Ragno M, Crisci C, Santoro L, Corona M, vd. Evidence that Charcot-Marie-tooth disease with tremor coincides with the Roussy-Levy syndrome. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 1984;11(4 Suppl):534-40.

53. Bailly L, Mongin M, Delorme C, Apartis E, Saheb S, Viala K, vd. Tremor Associated with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy and Anti-Neurofascin-155 Antibodies. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2018;8:606.
54. Shibasaki H, Hallett M. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle Nerve*. 2005;31(2):157-74.
55. Caviness JN. Myoclonus. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019;25(4):1055.
56. Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol*. 2004;3(10):598-607.
57. Hallett M. Chapter 1 Movement disorders: overview. İçinde: Hallett M, editör. *Handbook of Clinical Neurophysiology*. Elsevier; 2003. s. 3-4. (Handbook of Clinical Neurophysiology; c. 1).
58. Valls-Solé J, Deuschl G. Chapter 10 Reflex responses, silent period and long latency reflexes. İçinde: *Handbook of Clinical Neurophysiology*. Elsevier; 2006. s. 237-62.
59. Kimura J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. 4th edition. Oxford University Press; 2013.
60. Tankisi H, Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, Johnsen B, de Carvalho M, Fawcett PRW, vd. Pathophysiology inferred from electrodiagnostic nerve tests and classification of polyneuropathies. Suggested guidelines. *Clin Neurophysiol*. 2005;116(7):1571-80.
61. Zutt R, Elting JW, van der Hoeven JH, Lange F, Tijssen M a. J. Myoclonus subtypes in tertiary referral center. Cortical myoclonus and functional jerks are common. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(1):253-9.
62. Salazar G, Valls- Solé J, Martí MJ, Chang H, Tolosa ES. Postural and action myoclonus in patients with parkinsonian type multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2000;15(1):77-83.

63. Thomas PK, Marques W, Davis MB, Sweeney MG, King RH, Bradley JL, vd. The phenotypic manifestations of chromosome 17p11.2 duplication. *Brain*. 1997;120 (Pt 3):465-78.
64. Smith IS, Kahn SN, Lacey BW, King RH, Eames RA, Whybrew DJ, vd. Chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinaemia. *Brain*. 1983;106 (Pt 1):169-95.
65. Ahlskog MC, Kumar N, Mauermann ML, Klein CJ. IgM-monoclonal gammopathy neuropathy and tremor: a first epidemiologic case control study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18(6):748-52.
66. Wasielewska A, Rudzińska M, Tomaszewski T, Banaszekiewicz K, Wójcik-Pędziwiatr M, Dec-Cwiek M, vd. Tremor in neuropathies of different origin. *Neurol Neurochir Pol*. 2013;47(6):525-33.
67. Saifee TA, Schwingenschuh P, Reilly MM, Lunn MPT, Katschnig P, Kassavetis P, vd. Tremor in inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1282-7.
68. Mathey EK, Derfuss T, Storch MK, Williams KR, Hales K, Woolley DR, vd. Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury. *J Exp Med*. 2007;204(10):2363-72.
69. Prüss H, Schwab JM, Derst C, Görtzen A, Veh RW. Neurofascin as target of autoantibodies in Guillain-Barre syndrome. *Brain*. 2011;134(Pt 5):e173; author reply e174.
70. Said G, Bathien N, Cesaro P. Peripheral neuropathies and tremor. *Neurology*. 1982;32(5):480-5.
71. Boecker H, Brooks DJ. Functional imaging of tremor. *Mov Disord*. 1998;13 Suppl 3:64-72.
72. Saifee TA, Pareés I, Kassavetis P, Kaski D, Bronstein AM, Rothwell JC, vd. Tremor in Charcot-Marie-Tooth disease: No evidence of cerebellar dysfunction. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(9):1817-24.

73. Sadnicka A, Hoffland BS, Bhatia KP, van de Warrenburg BP, Edwards MJ. The cerebellum in dystonia – Help or hindrance? *Clin Neurophysiol.* 2012;123(1):65-70.
74. Shill HA, De La Vega FJ, Samanta J, Stacy M. Motor learning in essential tremor. *Mov Disord Soc.* 2009;24(6):926-8.
75. Kuo S-H, Louis ED. Studying cerebellar dysfunction in neuropathy-related tremor. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(9):1645-6.
76. Burnor E, Yang L, Zhou H, Patterson KR, Quinn C, Reilly MM, vd. Neurofascin antibodies in autoimmune, genetic, and idiopathic neuropathies. *Neurology.* 2018;90(1):e31-8.
77. Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodo-paranodopathy: Beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin Neurophysiol.* 2013;124(10):1928-34.
78. Patel N, Ondo W, Jimenez-Shahed J. Habituation and rebound to thalamic deep brain stimulation in long-term management of tremor associated with demyelinating neuropathy. *Int J Neurosci.* 2014;124(12):919-25.
79. Cabañes-Martínez L, Pedro MDÁ de, Beorlegui G de B, Bailly-Bailliere IR. Long-Term Effective Thalamic Deep Brain Stimulation for Neuropathic Tremor in Two Patients with Charcot-Marie-Tooth Disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2017;95(2):102-6.
80. Bedarf JR, Nelles M, Reimann J, Paus S, Zimmermann J. Teaching Video NeuroImages: Propriospinal myoclonus as a sequela of Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 2018;91(3):e297-9.
81. Savrun FK, Uluduz D, Erkol G, Kiziltan ME. Spinal myoclonus following a peripheral nerve injury: a case report. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj.* 2008;03(1):e119-21.
82. Kiziltan ME, Gunduz A, Tutuncu M, Ertan S, Apaydin H, Kiziltan G. Myoclonus in the elderly: A retrospective analysis of clinical and

electrophysiological characteristics of patients referred to an electrophysiology laboratory. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;49:22-7.

83. Misra UK, Kalita J, Mishra VN, Kesari A, Mittal B. A Clinical, Magnetic Resonance Imaging, and Survival Motor Neuron Gene Deletion Study of Hirayama Disease. *Arch Neurol.* 2005;62(1):120-3.
84. Inoue M, Yamamoto M, Tsuzaki K, Hamano T, Etoh H, Shibasaki H. Large fasciculation can clinically manifest as spinal myoclonus; electromyographic and dynamic echomyographic studies of four cases with motor neuron disease. *Clin Neurophysiol Pract.* 2018;3:6-10.
85. Sifoglu A, Gunduz A, Kiziltan G, Kiziltan ME. Dopaminergic medication unrelated myoclonus is less related to tremor in idiopathic Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2017;38(4):679-82.
86. Coenen VA, Allert N, Mädler B. A role of diffusion tensor imaging fiber tracking in deep brain stimulation surgery: DBS of the dentato-rubro-thalamic tract (drt) for the treatment of therapy-refractory tremor. *Acta Neurochir (Wien).* 2011;153(8):1579-85.

8. EKLER

EK-1

GBS tanı kriterleri

A-) Klinik:

1- Güçsüzlük: 4 hafta içinde (genellikle maksimuma 2. haftada ulaşır); tipik olarak alt ekstremiteden başlayan, asendan ilerleyen bir tutulum söz konusudur. Ancak %10 üst ekstremitede- yüz başlangıcı görülebilir. İlerleyen dönemde ise hastaların yaklaşık %50' sinde fasiyal- orofaringeal güçsüzlük gelişir. Hastalığın tipik klinik seyrinde, monofazik olarak, öncü bir olay sonrası 2-4 hafta süren bir kötüleşme, sonrasında bir plato fazı ve takip eden iyileşme süreçleri gözlenir

2- İki taraflı başlangıç: Genellikle görece simetrik bir tutulum beklenir.

3- Tendon reflekslerinde azalma: Başvuruda %90, takipte tama yakın hastada gözlenebilir. Eğer afferent ve efferent ark birlikte tutulmuşsa erken dönemde ve daha ağırdır. Saf motor tutulumda paralizi derecesi ile ilişkilidir. (MRC 3'e kadar normal saptanabilir).

4- Benzer klinik yaratabilecek diğer olası nedenler dışlanmalıdır.

Bu ilk 4 kriterin yanı sıra;

-Sensorimotor tutulum için: parestezi yardımcıdır, ama tanısal değildir.

Güçsüzlük genellikle saf motor tutulumuna göre daha ağır ve proksimal ağırlıklı olabilir. Otonomik tutulum daha sıktır. Tanı için ilk 4 kriter + duyuşal tutulumun gösterilmesi gerekir.

- Saf motor tutulum için: ilk 4 kriter + duyuşal tutulumun olmadığının gösterilmesi gerekir.

- MFS için: ilk 4 kriter (göz kaslarında güçsüzlük) + ataksi / antiGQ1b antikor varlığı

- Bulber/üst ekstremitede başlangıçlı formlar için: ilk 4 kriter karşılanırken güçsüzlüğün fasiyal kaslarda, üst ekstremitelerde başlaması beklenir

- Demyelinizan/ aksonal ayrımı: elektrofizyoloji, patoloji yardımı ile ortaya konabilir.

B- Ek Tetkikler:

- BOS incelemesi: hücre yok / az iken, protein yüksekliği [albüminositolojik dissosiasyon (ASD)] görülebilir. Hücre sayısının $50/\text{mm}^3$ den az olması beklenir, genellikle $5/\text{mm}^3$ 'den azdır. Protein genellikle 45-200 mg/dL arasındadır ancak daha yüksek değerler de bildirilmiştir. ASD 1. haftada %80, 3. haftada %88 oranında saptanabilir.

- Elektrofizyolojik inceleme: Farklı dönemler için farklı kriterler belirlenmiş olmakla birlikte F yanıtının uzaması, iletim hızı azalması, distal latans uzaması, temporal dispersiyon ve iletim bloğu gibi demiyelinizasyonu destekleyen ya da amplitüt düşmesi, F yanıt kaybı gibi aksonal tutulum lehine olan bulguların aranmasıdır. Genel olarak tüm ekstremitelerde en az bir motor, bir duysal sinir iletimi ve F yanıtları çalışmaya dahil edilmelidir. Erken dönemde sural sinirin korunmuş olması, GBS tanısını destekleyen bir özellik olarak kabul edilebilir. Yine aksonal GBS'de, klasik aksonal dejenerasyon ile birlikte, daha nadir olarak geçici iletim bloğu gözlenebileceği ve bu hastalarda aksonal hasardan beklenmeyecek kısa sürede iletim parametrelerinde düzelme ve AİDP' ye benzer prognoz gözlenebileceği de bilinmelidir.

- Manyetik rezonans görüntüleme ile sinir köklerinde kalınlaşma ve kontrast tutulumu gözlenebilir. Bu bulgu tanı koydurucu değildir, sadece destekleyici kriterler arasındadır.

EK-2

EFNS/PNS KİDP tanı kriterleri (2010):

❖ Elektrodiagnostik kriterler:

- 1) Kesin; aşağıdakilerden biri
 - a) İki motor sinirde distal latansların \geq %50 uzaması,
 - b) İki motor sinirde ileti hızının \leq %30 yavaşlaması,
 - c) İki sinirde F yanıt latanslarının \geq %30 uzaması, (BKAP amplitüdüleri normalin alt limitinin %80'inden düşük ise F latans uzaması \geq %50 kabul edilir.)
 - d) BKAP amplitüdüleri \geq %20 ise iki sinirde F yanıtlarının alınamaması + bir tane farklı bir sinir için diğer demiyelinizan elektrodiagnostik kriter olması,
 - e) Parsiyel motor ileti bloğu: motor BKAP amplitüdü normalin alt sınırının %20 üzerinde ise distal BKAP amplitüdünün proksimale göre \geq %50 düşmesi, (iki sinirde belirtilen kriterin olması ya da bir sinirde parsiyel motor ileti bloğunun olması ve başka bir sinirde de diğer demiyelinizan parametrelerin bulunması)
 - f) \geq 2 sinirde anormal temporal dispersiyon (proksimal ve distal BKAP amplitüd sürelerinin arasında $>$ %30 artış olması),
 - g) Bir sinirde distal BKAP süresinde artış ve \geq 1 sinirde \geq 1 diğer demiyelinizan parametre
- 2) Olası:

Eğer BKAP amplitüdü normalin alt limitinden \geq %20 ise, 2 sinirde, proksimal BKAP amplitüdünde distale göre \geq %30 amplitüd düşmesi (posterior tibial sinir hariç) veya belirtilen parametreler bir sinirde mevcut ise başka bir sinirde de \geq 1 diğer demiyelinizan parametrenin bulunması
- 3) Mümkün: (1)'de belirtilen kriterlerin yalnızca bir sinirde bulunması

❖ Klinik

1) Dahil etme kriterleri:

a) Tipik KİDP;

- Ekstremitelerde, en az 2 ay süreli, kronik, simetrik, basamaklı veya rekürren proksimal ve distal güçsüzlük ve duyuşal disfonksiyon (kranial sinir tutulumu da olabilir) ve
- Azalmış ya da kayıp derin tendon refleksleri

b) Atipik KİDP; aşağıdakilerden biri

- Distal baskın (DADS)
- Asimetrik (MADSAM / Lewis Sumner Sendromu)
- Fokal
- Saf motor
- Saf duyuşal

2) Dışlama kriterleri:

- Lyme hastalığı, difteri, ilaç ve toksin maruziyeti
- Herediter demiyelinizan nöropatiler
- Sfinkter kusuru
- Multifokal motor nöropati
- Anti – MAG antikorlu ilişkili IgM gammopatisi
- Demiyelinizan nöropatiye neden olabilecek diğerk nedenleri

9.ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Damla ÇETİNKAYA TEZER

Doğum yeri ve tarihi: Çanakkale/05.11.1990

Uyruğu: T.C.

İletişim adresi ve telefonu: Sahrayıcedit Mah. Halk Sokak. No:13 Daire:16 Kadıköy/
İSTANBUL

E-posta: dr.damlacetinkaya@gmail.com

Eğitim Bilgileri

2005-2008: Çanakkale Milli Piyango Anadolu Lisesi

2008-2014: İstanbul Üniversitesi – İstanbul Tıp Fakültesi

2015-2016: Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji
Kliniği

2016 – Halen : İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Bilimsel Faaliyetler

B Kara, H. H Selcuk, O Yıldız, D Cetinkaya (2016). Revascularization of acute basilar artery occlusion using the Tigertriever adjustable clot retriever. Clinical Neuroradiology, 27(2), 241–243.doi:10.1007/s00062-016-0532-1

Yeni SN, Çetinkaya D. Dirençli Epilepsi Hastalarında Ekleme Tedavisinde Klobazam Kullanımı: Geriye Dönük Klinik Verilerimiz – Tartışmalı e-poster. 4. Epilepsi Sempozyumu

Tutuncu M, Cetinkaya D, Ertan S. Nörodejeneratif Hastalıklarda Semptomatik Tedavi Arayışında 3-4,Aminopridin– Sözel Sunum, 54. Ulusal Nöroloji Kongresi (SS-80).

Cetinkaya D, Ayas S, Gunduz A, Uzun Adatepe N, Karaali Savrun F, Erdemir Kiziltan M. Large and ‘Giant’ Somatosensory Evoked Potentials in Various Neurological Disorders - E-poster. 5th EAN Congress

Çetinkaya D, Gündüz A, Tütüncü M, Akalın MA, Uzun Adatepe N, Karaali Savrun F, Erdemir Kiziltan M. Polinöropatilerde Hareket Analizi – Sözel sunum. 55. Ulusal Nöroloji Kongresi

