

FTR

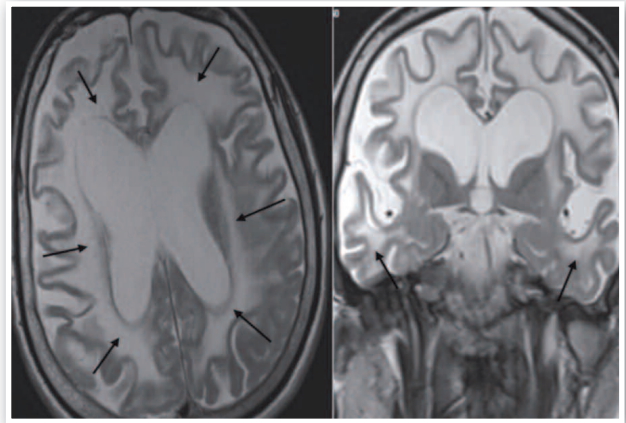
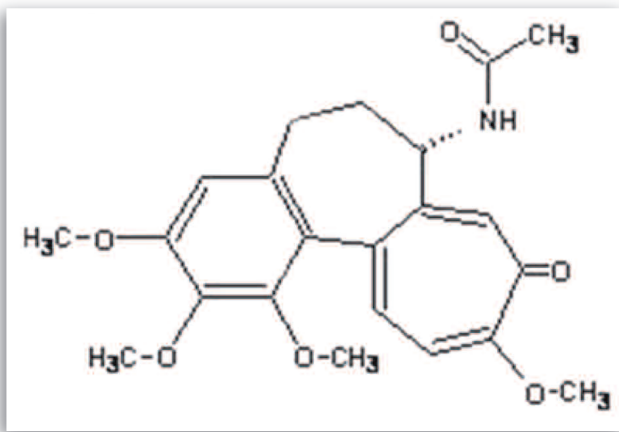
İSTANBUL FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON DERGİSİ

İSTANBUL JOURNAL OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION

ISSN 2458-7761



YIL: 6 • SAYI: 18 • EYLÜL-ARALIK 2021



BU DERGİ TIP MENSUPLARINA YÖNELİK YAYIMLANMAKTADIR.

Türkiye Atıf Dizinine (Türkiye Citation Index) kayıtlıdır

FTR

İSTANBUL FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON DERGİSİ



YIL 6 - SAYI 18 - EYLÜL-ARALIK 2021

İSTANBUL FİZİKSEL TIP VE
REHABİLİTASYON DERGİSİ
Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü:
Prof. Dr. Fatma Nur KESİKTAŞ

KURULUŞ: OCAK 2016

EDİTÖR:

Prof. Dr. **Kadriye ÖNEŞ** (İstanbul Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi)

YARDIMCI EDİTÖRLER:

Prof. Dr. **Fatma Nur KESİKTAŞ**, Prof. Dr. **Ayşe Nur BARDAK**
Prof. Dr. **Berna ÇELİK**, Prof. Dr. **Nurdan PAKER**, Doç. Dr. **Derya BUĞDAYCI**
(İstanbul Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi)

İSTATİSTİK EDİTÖRÜ:

Onur Özlem KÖSE (SB İstanbul Halk Sağlığı Müdürlüğü)

DERGİ SEKRETERLİĞİ: Uz. Dr. Çiğdem ÇINAR

DANIŞMA KURULU:

■ Vural **KAVUNCU**
■ Neşe Ölmez **SARIKAYA**
■ Aydan **ORAL**
■ Ebru **YALÇINKAYA**
■ Kerem **ALPTEKİN**
■ Reyhan **ÇELİKER**
■ İlknur **AKTAŞ**
■ Feride **SABIRLI**
■ Afıtap **İÇAĞASIOĞLU**
■ Aylin **REZVANİ**
■ NİL **ÇAĞLAR**
■ Bekir **DURMUŞ**
■ Demet **TEKDÖŞ**
■ Betül **YAVUZ**
■ Füsün **ŞAHİN**
■ Lale Altan **İNCEOĞLU**
■ Burcu **ÖNDER**
■ Mustafa Aziz **YILDIRIM**
■ İlhan **KARACAN**
■ Lutfiye **MÜSLÜMANOĞLU**

■ Cihan **AKSOY**
■ Gülseren **AKYÜZ**
■ Ayşe **KARAN**
■ Demirhan **DIRAÇOĞLU**
■ Müfit **AKYÜZ**
■ Neşe **ÖZGİRGİN**
■ Sumru **ÖZEL**
■ Ekin İlke **ŞEN**
■ Demet **UÇAR**
■ Aliye **GÜZELANT**
■ Hikmet **KOÇYİĞİT**
■ Canan **TIKIZ**
■ Asuman **DOĞAN**
■ Figen Köymen **YILMAZ**
■ Lale **CERRAHOĞLU**
■ Meltem **VURAL**
■ Aynur **TERZİBAŞOĞLU**
■ Gülis **KAVADAR**
■ Fatih **DİKİCİ**
■ Ayşe **YALIMAN**

■ Jülide **ÖNCÜ**
■ Dilşad **SİNDEL**
■ Evrim **ÇELİK**
■ Nurten **ESKİYURT**
■ Rezzan **GÜNAYDIN**
■ Taciser **KAYA**
■ Murat **BİRTANE**
■ Kenan **AKGÜN**
■ Coşkun **ZATERİ**
■ Kenan **TAN**
■ Ömer Faruk **ŞENDUR**
■ Ali **AYDENİZ**
■ Banu **KURAN**
■ Jale **İRDESEL**
■ Şenay **ÖZDOLAP**
■ Bahar **DERNEK**
■ Gökşen **GÖKŞENOĞLU**
■ Çiğdem **ÇINAR**
■ Tuğba **AYDIN**

YEREL, SÜRELİ YAYIM (4 ayda bir yayımlanır) • dergi@istanbulftr.gov.tr • Yıl: 6 • Cilt: 3 • Sayı: 18 • Eylül-Aralık 2021

OFSET HAZIRLIK:

PUBLIKA
LIMITED ŞİRKETİ

Tel: 0544 - 593 12 55

Grafik Tasarım Danışmanı:
Bilgin BUDUN

BASKI/ÇİLT:

ŞENYILDIZ MATBAACILIK
Tel: 0212 - 483 47 91

İSTANBUL FİZİK TEDAVİ REHABİLİTASYON EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NİN SÜRELİ YAYINI

İçindekiler

Editör02

ORJİNAL ARAŞTIRMALAR

Omurilik Yaralanmalı Hastalarda Venöz Tromboembolizm Profilaksisi Üzerine Bir Anket
A Survey On Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Patients With Spinal Cord Injury03
Paker N, Paker T, Buğdaycı D, Yavuz T, Küçük HC, Ersoy S, Öneş K, Bardak A, Kesiktaş F

Farklı Hemisfer Lezyonu Olan İnmeli Hastalarda Etkilenen
Hemisfer ile Depresyon Arasındaki İlişki
*The Relationship Between Affected Hemisphere and Depression
in Stroke Patients With Different Hemisphere Lesion*.....10
Çiğdem Çınar, Yelda Soluk Özdemir, Kadriye Öneş, Nurdan Paker

Genç İnme Hastalarının Risk Faktörleri, Hastaların Hastanedeki Ortalama Takip
Süreleri ve Laboratuvar Bulguları Açısından 45 Yaş Üstü İnmeli Grupla Karşılaştırılması
*Risk Factors of Young Stroke Patients, Average Follow-up Period of The Patients in The
Hospital and Laboratory Findings Comparison With Stroke Patients Over 45 Years Old*16
Tuğçe Aksungur, Gülistan Ece Şahin, Evrim Coşkun, Burcu Hazer, Mustafa Aziz Yıldırım, Pınar Öztıp Çiftkaya

Genç İnme Hastalarında Etiyoloji ve Eşlik Eden Hastalıklar
Etiology and Associated Diseases in Young Stroke Patients20
Gülistan Ece Şahin, Tuğçe Aksungur, Burcu Hazer, Evrim Coşkun, Pınar Öztıp Çiftkaya, Mustafa Aziz Yıldırım

DERLEME

Kolşisin: Dünü, Bugünü ve Yarını
Colchicine: Yesterday, Today and Tomorrow.....24
Dilara Ekici Zincirci, Zozan Songur, Burcu Hazer

OLGU SUNUMLARI

Yazıcı Krampı Tedavisinde Botulinum Toksin A Enjeksiyonu: Olgu Sunumu
Botulinum Toxin A Injection in The Treatment of Writer's Cramp: A Case Report.....31
Ayşegül Kılıç, Kadriye Öneş

Parkinsonizm Bulgularıyla Prezente Olan CADASIL Sendromu
CADASIL Syndrome Presented With Parkinsonism Symptoms35
Büşra Şirin, Fatma Nur Kesiktaş, Aysel Tekesin, Sedef Ersoy

Yazım Kuralları.....39



**Prof. Dr.
Kadriye ÖNEŞ**

kadriyeones@yahoo.com
kadriye.ones@sbu.edu.tr
dergi@istanbulfr.gov.tr

Editörden...

Saygıdeğer Meslektaşlarım... İstanbul Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi'nin Eylül-Aralık 2021 sayısı ile sizleri saygı ve sevgiyle selamlıyoruz.

Dergimizin bu sayısında yine ilginizi çekecek 4 araştırma makalesi, 1 derleme ve 2 olgu sunulmuştur.

Araştırma makalelerimiz içinde “Omurilik yaralanmalı hastalarda venöz tromboembolizm profilaksisi” üzerine bir araştırma, ikinci olarak “Farklı hemisfer lezyonu olan inme hastalarında etkilenen hemisfer ile depresyon arasındaki ilişki” isimli araştırma, üçüncü ve dördüncü olarak genç inme hastaları ile ilgili araştırmalar yer almaktadır. Üçüncü araştırmada “Genç inme hastalarının risk faktörleri, hastaların hastanedeki ortalama takip süreleri” 45 yaş üstü inme grubu ile karşılaştırılmıştır. Dördüncü araştırma ise genç inme hastalarında etiyoloji ve eşlik eden hastalıklar araştırılmıştır.

Ayrıca kolşisinin dünü, bugünü ve yarınının irdelendiği bir derleme dergimizde yer almaktadır.

Ayrıca, “Yazıcı Krampı Tedavisinde Botulinum Toksin A Enjeksiyonu” ve “Parkinsonizm bulgularıyla ortaya çıkan CADASIL sendromu” olgu sunumları da ilgiyle okuyacağınız yazılar arasında olacaktır.

Saygılarımızla...

A Survey On Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Patients With Spinal Cord Injury

Paker N¹, Paker T², Buğdaycı D¹, Yavuz T¹, Küçük HC¹, Ersoy S¹, Öneş K¹, Bardak A¹, Kesiktaş N¹

¹ SBÜ İstanbul Fiziksel Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi

² Kardiyovasküler Cerrahi Anabilim Dalı, Başkent Üniversitesi, İstanbul SUAM

Sorumlu yazar: Nurdan Paker • **Adres:** SBÜ İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi • **E-mail:** nurdanpaker@hotmail.com

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to find out the physicians' awareness about increased venous thromboembolism (VTE) and pulmonary embolism risks and its management in Spinal Cord Injury (SCI) patients.

Material and Methods: A questionnaire including 11 predefined questions sent to the physicians during February 2018. Two-hundred-ninety-three physicians agreed for this survey. One hundred seventy one of 203 participants were Physical Medicine and Rehabilitation specialist while 32 were residents. Their knowledge about VTE and its complications and management protocols were studied.

Results: Ninety eight percent of participants thought SCI patients have not only increased risks of venous thrombosis but also its unwanted complications and 98% of them were completely agree about early initiation of pharmacologic prophylaxis is advantageous. A low molecular weight heparin was pointed as a first choice anticoagulant in 78,3% of them. Forty-five percent of the total study group thought treatment duration should be planned according to each patients' own risks. Although much of the participants used actual treatment protocols they argued that evidence-based support about novel anticoagulant applications was crucial.

Discussion: This survey study disclosed most of the Physical Medicine and Rehabilitation physicians are quite aware about thrombotic hazard in SCI. Continuous evidence-supported knowledge will help to increase our success in the prevention and treatment of VTE in this patient group.

Key Words: Venous thromboembolism; Injuries, spinal cord; Prophylaxis; Survey and questionnaires.

Omurilik Yaralanmalı Hastalarda Venöz Tromboembolizm Profilaksisi Üzerine Bir Anket

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hekimlerin omurilik yaralanmalı (OY) hastalarda artan venöz tromboemboli (VTE) ve pulmoner emboli riskleri konusundaki farkındalıklarını ve tedavi yaklaşımlarını araştırmaktır.

Yöntem: Şubat 2018 yılında hekimlere önceden tanımlanmış 11 sorudan oluşan bir anket gönderildi. 293 hekim bu anketi kabul etti. 203 katılımcıdan 171'i Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon uzmanı, 32'si asistandı. VTE komplikasyonları ve tedavi protokolleri hakkındaki bilgileri araştırıldı.

Sonuç: Katılımcıların %98'i omurilik yaralanmalı hastaların sadece venöz tromboz riskini değil, aynı zamanda istenmeyen komplikasyonların riskinin de arttığını düşünüyordu ve %98'i farmakolojik profilaksinin erken başlatılmasının avantajlı olduğu konusunda tamamen hemfikirdi. Antikoagülan olarak düşük moleküler ağırlıklı heparin %78,3 oranında ilk seçenek olarak tercih edildi. Çalışma grubunun %45'i tedavi süresinin her hastanın kendi risklerine göre planlanması gerektiğini düşünüyordu. Katılımcıların çoğu güncel tedavi protokollerini kullanmasına rağmen, yeni antikoagülan uygulamaları hakkında kanıta dayalı desteğin gerekli olduğunu savundu.

Tartışma: Bu anket çalışması, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon doktorlarının çoğunun OY'deki trombotik tehlike hakkında oldukça bilinçli olduğunu ortaya koydu. Sürekli kanıtlarla desteklenen bilgiler bu hasta grubunda VTE'nin önlenmesi ve tedavisinde başarımızı artırmaya yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Venöz tromboembolizm; omurilik yaralanması; profilaksi; anket ve araştırmalar.

INTRODUCTION

Venous thromboembolism (VTE) comprising deep vein thrombosis (DVT) of the legs and its dreadful complication of pulmonary embolism (PE) is a well known pathology in today's medicine. Even though we have guidelines and preventive protocols almost 900.000 new VTE patients have been encountered, 300.000 of them have progressed with PE and nearly 100.000 patients were died yearly in USA (1). Furthermore, DVT or chronic small pulmonary embolies can cause severe postphlebotic legs or pulmonary hypertension and heart failure in 25% of them if not treated properly (2).

Spinal cord injury (SCI) patients are one of the most susceptible cohort for provoked DVT. Especially during the first few days to 2-3 weeks of acute phase and until 3 months thereafter they are more prone to develop DVT (3,4). Incidence is not different in traumatic or non-traumatic SCI patients and thrombosis development risk decreases to 2,1% at one year and generally it is much less after 12 to 15 months (3-5).

DVT prophylaxis is clearly recommended for all SCI patients during acute phase. While early pharmacologic intervention is advantageous especially for the first 46 to 72 hours, it can be carefully delayed if there is multiple organ trauma with active bleeding or if patient is prepared for an urgent fixation surgery. Other preventive tools like intermittent pneumatic compression (IPC) devices or graded pressure stockings (GPS) might be helpful when pharmacologic agents are holded.

As a rule anticoagulants are the first choice medications. Instead of using these drugs other mechanical measures like different kind of pressure stockings are not enough for DVT prevention in SCI patients (6). Generally it is emphasized to use both pharmacologic and mechanical tools together.

Physicians who are treating SCI patients have to be well knowledgeable and updated with recent evidences about thrombophylaxis. So we arranged a questionnaire and used Google search engine to find out VTE awareness and, strengths and weaknesses of prophylactic measures in everyday practice.

MATERIAL AND METHODS

This survey study was carried out between February 01, 2018 and February 28, 2018. Questionnaires were mailed to physicians and answers were received from 293 participants. Ninety of them excluded because they were not being active in the physical rehabilitation field. We recognized 203 participants as the study population in which 171 of them were physical medicine and rehabilitation specialists while other 32 were still physical rehabilitation residents.

Questionnaire (Appendix 1) contained 11 predefined query, specifically to clarify DVT approaches in SCI patients. All participants were well-informed about purposes of this study.

STATISTICAL ANALYSIS

Demographic and medical data were analyzed descriptively in terms of frequency and percentages (n,%) for categorical data and arithmetic mean $\pm$ standard deviation (SD) for continuous data. Findings were examined by using PASW Statistics software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

This study was performed according to the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). This study was approved by the Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training Hospital Ethics Committee with the protocol number of 2018/87. If necessary, it can be required to submit written consents and approvals of ethics committee.

RESULTS

This study was conducted on 203 physical medicine and rehabilitation physicians. Their ages were between 25-72 (mean 35.8 $\pm$ 10.2) years and gender were mostly (65,9%) female. Participants were in the rehabilitation field for 1-47 (mean 11.1 $\pm$ 10.2) years and 14,1% (n:31) has been treated more than 50 SCI patients while 63,6% (n:140) has been treated less than 20 yearly.

Ninety eight percent (n:199) of the total group but, 100% (n:32) of the residents thought that VTE danger is highly prominent during the acute phase of SCI. Similarly, 98% of the total and all of the residents were completely agree with early initiating pharmacological prophylaxis in this specific patient cohort. Although most of the physicians (88,2%) voted anticoagulant medication started as early as it is safe option but, others (11,8%) preferred to wait until DVT tests confirmed the diagnosis.

Majority of the rehabilitation specialists and the residents were insisted on requesting DVT workup in asymptomatic SCI patients as well as symptomatic cases. 98,8% of all thought DVT tests are necessary for the management of SCI patients.

The most preferred diagnostic tool was duplex ultrasonography (96,1%) in the first line and secondly was D-Dimer blood test (3,9%).

Duration of the anticoagulant prophylaxis is a challenging question and 45,3% (n:92) replied as it should be scheduled according to patients' own risks (Table 1). Beneficially first choice medication was

TABLE 1: Duration of DVT prophylaxis in acute SCI.

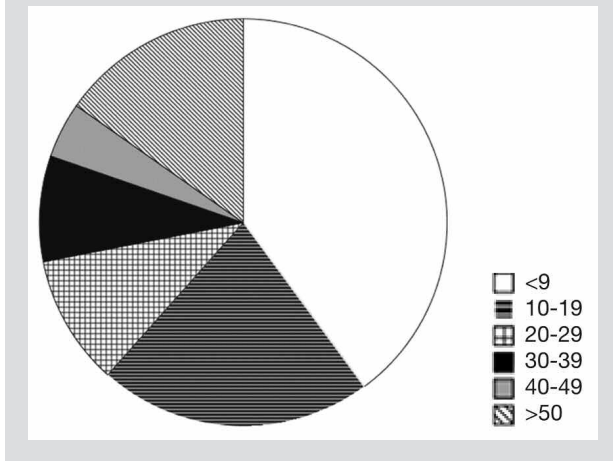
	Rehab Physician
1 week	2 (1.0)
2 months	1 (0.5)
3 months	15 (7.4)
During the hospital stay	71 (35)
Until ambulation	19 (9.4)
Lifelong	3 (1.5)
According to the risk factors	92 (45.3)
Data were given as N (%)	

TABLE 2: Anticoagulant choices for DVT prophylaxis.

	Rehab Physician
LMWH	159 (78.3)
UFH	19 (9.4)
ASA	4 (2)
Warfarin	11 (5.4)
Others	10 (4.9)
Data were given as N (%)	
LMWH: Low molecular weight heparin. UFH: Unfractionated heparin. ASA: Acetyl salicylic acid.	

low molecular weight heparin (LMWH) for DVT prophylaxis in SCI and 78,3% (n:159) were chosen it. Anticoagulant preferences of participants were demonstrated in (Table 2). Furthermore 93,1% (n:189) thought that other non-pharmacological physical devices like IPC or graded pressure stockings are helpful when used as an adjunctive tool to LMWH prophylaxis. IPC is a beneficial mechanical device and 40,9% (n:83) were declared willing to use it.

While almost half of the study group (44,8%) believed that they have current and enough knowledge about DVT management in SCI, others thought they

FIGURE 1: Annual number of SCI patients treated by participating doctors.

needed continuous support in the very fast developing venous thrombosis management field.

DISCUSSION

Obviously, DVT and PE development are high in SCI and can cause mortality or severe morbidity (7). Even though it is a preventable condition, some physicians are reluctant to apply current pharmacologic prophylactic measures due to bleeding, hematoma formation and worsening of neurologic deficit risks. In this study, 199 (98%) of 203 participants and 32 (100%) of the residents emphasized DVT prominence in SCI and prescribed anticoagulant prophylaxis.

Timing of initiation of anticoagulant prophylaxis is also an important concern and enough amount of evidence revealed commencing anticoagulant medication between the first 72 hours after injury was beneficial for prevention (8,9). Increased bleeding complications due to multiple trauma sites and planned early surgery may seldomly postpone anticoagulation beyond the first 2-3 days. Otherwise, it should be ordered routinely in the acute phase after SCI. Current practice is to give 3 months of anticoagulation because thrombosis and PE dangers are more and 10.3% in the first three months, 0.5% and 0.2% in six months and in one year (8,10-12). Relevantly some studies showed DVT and PE occurrence in the subacute phase. Although incidence was much less

PE risk remained significantly higher than the normal population (13,14). So, duration of anticagulant thrombophylaxis following the acute phase can be individualized for each patient according to their specific risks such as patient's age, level and completeness of the neurologic injury, functional status, previous venous thrombosis history and bleeding tendencies.

In our study 88,2% of participants declared to initiate pharmacologic thrombophylaxis in the most available early time without waiting DVT diagnostic tests. On the other hand, 18,8% chose to see test results before proceeding anticoagulant protection. Even if the American Collage of Chest Physicians guidelines advocate against screening asymptomatic trauma patients with duplex ultrasound (15,16), every institution would develop its own screening and follow-up protocols. Similarly use of D-Dimmer to scen SCI patients is not recommended because almost all acute SCI patients will have elevated results and there is no evidence that this strategy provides any benefit (10).

Question about duration of anticoagulant prophylaxis was correctly answered as at least 3 months and up until prolonged periods if patients' own properties need extended therapies.

It was clearly demonstrated that low molecular weight heparin (LMWH) as an thromboprophylactic agent is safe and effective for venous thrombosis and strongly recommended to use in acutecare phase following SCI once there is no finding of bleeding. In contrast, oral vitamin K antagonists such as warfarin is not be used in the early care in acute SCI because some concerns about bleeding tendency, substantially delayed unset of anticoagulation, unpredictable effect and the need for frequent laboratory monitoring.

Recently direct oral anticoagulants (DOACs), including dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban have been approved for stroke prevention in atrial fibrillation, in the treatment of venous thromboembolism and in the thromboprophylaxis following some orthopedic surgeries. Although there isn't any clinical trial in SCI, they are at least as effective and safe as LMWH in hip and knee surgery. DOACs may have some advantages like given orally in a fixed dose without the need for laboratory monito-

ring, quick anticoagulation in 2-3 hours, very few drug or food interactions and having novel antidotes for immediate reversal. So DOACs may be considered as an prophylactic anticoagulant during the rehabilitation phase following acute SCI (10).

In our survey 78,3% (n:159) of all the subjects chose LMWH such as enoxaparin for thromboprophylactic agent in the early phase of SCI and their preferences were showed in (Table 2). For the postacute, rehabilitation phase, prophylaxis can be provided with one of these options: LMWH, oral vitamin-K antagonists (target INR 2.0-3.0) or a DOAC. For every health care profession, it is better to keep in mind; complete motor injuries, injuries with lower extremity fractures, older age, previous DVT, cancer and obesity situations suggest longer duration of prophylaxis (5,8,10).

Various type of mechanical or non-pharmacologic device, for example IPC or GPS have been used to help protect venous thrombosis in SCI. However there isn't enough proof about their efficacy especially when they were used as a single-modality thromboprophylaxis. All we know is mechanical measures alone are not protective for venous thrombosis in SCI (10,17). Combined mechanical and anticoagulation methods frequently used sequentially in patients with initial high bleeding tendency or simultaneously to achieve much more protection. In clinical practice if there isn't any contraindication such as a bleeding wound or leg fracture, to wear on pressure stocking or IPC device at first and adding pharmacologic thromboprophylaxis thereafter is a well accepted protocol. Accordingly our study demonstrated that 93,1% (n:189) of the physicians believed in their value and used to non-pharmacologic devices as an adjunct to anticagulation.

If a patient is not convenient for anticoagulant phrophylaxis due to gastrointestinal bleeding or intracranial hematoma progression or some other reason and at the same time has extensive risks for venous thrombosis such as recurrent DVT attacks or previous PE under anticoagulant protection, we may consider vena cava filter (VCF) implantation. Otherwise we do not recommend VCF placement for other controversial and unproved indications in VTE-PE prophylaxis because they may cause harm or give

any benefit to the patient. When we decided to use VCF, retrievable filters are strongly preferred since many SCI patients may have temporary contraindications for anticoagulation and, once anticoagulation can be initiated safely within 6 months of implantation, VCF should be retrieved from the implantation site (18,19).

Although we have many improvements and up to date guidelines there remains several knowledge gaps concerning VTE prophylaxis (18,20). Optimal prophylactic dose, duration of anticoagulation, drug preferences during the initial therapy and thereafter and bleeding risks following specific prophylactic strategies are areas of interest. Future studies can clarify these important subjects.

According to our survey, almost half (44,8%) of the physicians thought they have sufficient new knowledge for this quickly improving field while the other half thought inadequacy and they wanted to be enlightened. We think especially non-vitamin K antagonists (DOACs) have gained very rapid value for several anticoagulation indications and after fifty or more years since first warfarin treatment, this almost new paradigm change caused to aforementioned inadequacy.

As a result, majority of the participating physicians were quite aware about increased VTE-PE risks in SCI cohort and they were convinced that timely initiation of pharmacologic thromboprophylaxis significantly decreases dreadful complications. Even if there are certain anticoagulation protocols, drug choice, time of initiation, drug doses and treatment duration need case-to-case adjustments. Nearly half of the participants requested to be fed about novel anticoagulant use in SCI-VTE prophylaxis.

REFERENCES

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest. 2008; 133(6 Suppl):381S-453S.
2. Kahn SR, Hirsch A, Shrier I. Effect of postthrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis. Arch Intern Med. 2002; 162(10):1144-8.
3. Chung WS, Lin CL, Chang SN, Chang HA, Sung FC, Kao CH. Increased risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism in patients with spinal cord injury: a na-

- tionwide cohort prospective study. *Thromb Res.* 2014; 133(4):579-84.
4. Godat LN, Kobayashi L, Chang DC, Coimbra R. Can we ever stop worrying about venous thromboembolism after trauma? *J Trauma Acute Care Surg.* 2015; 78(3):475-80.
 5. Mackiewicz-Milewska M, Jung S, Kroszczynski AC, Mackiewicz-Nartowicz H, Sarafin Z, Cisowska-Adamiak M, et al. Deep vein thrombosis in patients with chronic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2016; 39(4):400-4.
 6. Chung SB, Lee SH, Kim ES, Eoh W. Incidence of deep venous thrombosis after spinal cord injury: a prospective study in 37 consecutive patients with traumatic or nontraumatic spinal cord injury treated by mechanical prophylaxis. *J Trauma.* 2011; 71(4):867-70.
 7. Teasell RW, Hsieh JT, Aubut JA, Eng JJ, Krassioukov A, Tu L; Spinal cord injury rehabilitation evidence review research team. Venous thromboembolism after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009; 90(2):232-45.
 8. Fehlings MG, Tetreault LA, Aarabi B, Anderson P, Arnold PM, Brodke DS, Burns AS, Chiba K, et al. A clinical practice guideline for the management of patients with acute spinal cord injury: Recommendations on the type and timing of anticoagulant prophylaxis. *Global Spine J.* 2017; 7(3 suppl):212S-220S.
 9. Alabed S, Belci M, Van Middendorp JJ, Halabi A, Meagher TM. Thromboembolism in the sub-acute phase of spinal cord injury: A systemic review of the literature. *Asian Spine J.* 2016; 10(5):972-81; 21.
 10. Prevention of venous thromboembolism in individuals with spinal cord injury: Clinical Practice Guidelines for Health Care Providers, 3rd ed: Consortium for Spinal Cord Medicine. *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation.* 2016; 22(3):209-240.
 11. Christie S, Thibault-Halman G, Casha S. Acute pharmacologic DVT prophylaxis after spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2011; 28 (8):1509-14.
 12. Aito S, Pieri A, D'Andrea M, Marcelli F, Cominelli E. Primary prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in acute spinal cord injured patients. *Spinal Cord.* 2002; 40(6):300-3.
 13. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study de in Western France. *EPIGETBP Study Gtopup. Groupe d'Etude de la Thrombose de Occidentale Bretagne Occidentale. Thromb Haemost* 2000; 83:657-60.
 14. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006; 21:722-7.
 15. Haut ER, Noll K, Efron DT, et al. Can increased incidence of deep vein thrombosis (DVT) be used as a marker of quality of care in the absence of standardized screening? The potential effect of surveillance bias on reported DVT rates after trauma. *J Trauma* 2007; 63:1132-37.
 16. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidenced-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141:e227S-e277S.
 17. Arnold DM, Kahn SR, Shrier I. Missed opportunities for prevention of venous thromboembolism: an evaluation of the use of thromboprophylaxis guidelines. *Chest.* 2001; 120(6):1964-71.
 18. Streiff MB, Agnelli G, Connors MJ, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, McBane RD, Moll DS, Ansell J. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41:32-67.
 19. PRERPIC 2: interruption of inferior vena cava by a retrievable filter for the prevention of recurrent pulmonary embolism: a randomised, open label study (homepage on the internet). <http://clinicaltrials.gov>
 20. Caprini JA, Tapson VF, Hyers TM, Waldo AL, Wittkowsky AK, Friedman R, et al. Treatment of venous thromboembolism: adherence to guidelines and impact of physician knowledge, attitudes, and beliefs. *J Vasc Surg.* 2005; 42(4):726-33.

APPENDIX 1. Study questionnaire

1. Do you think spinal cord injury patients have increased venous thrombosis risk especially during the acute phase?
 - a) Yes
 - b) No
2. A patient with paraplegia or tetraplegia due to severe spinal cord injury and still has not any finding about deep venous thrombosis, do you initiate prophylactic medications in the acute phase?
 - a) Yes
 - b) No
3. If your answer is yes, when do you prefer to start anticoagulant medications?
 - a) As soon as it is safe
 - b) Immediately after I see deep venous thrombosis test results
4. Do you think diagnostic tests are necessary in asymptomatic spinal cord injury patients before prophylaxis?
 - a) Yes
 - b) No

5. Do you always request diagnostic work up for symptomatic deep venous thrombosis in spinal cord injury patients?
 - a) Yes
 - b) No
6. Which tests do you use for venous thrombosis screening?
 - a) Doppler ultrasonography
 - b) D-dimer analysis
 - c) CT-venography
7. How long do you continue on prophylactic medication in the acute phase of spinal cord injury?
 - a) A week
 - b) One month
 - c) Two months
 - d) Three months
 - e) During the hospital stay
 - f) Until patient's walk
 - g) Lifelong
 - h) Different periods depending on patient's own risk profile
8. What do you prefer as a pharmacologic agent in deep venous thrombosis prophylaxis?
9. Do you use intermittent pneumatic compression device (IPC) as an adjunct in deep venous thrombosis prophylaxis?
 - a) Yes
 - b) No
10. Do you use compression stockings at anytime in deep venous thrombosis prevention?
 - a) Yes
 - b) No
11. Do you think your knowledge about deep venous thrombosis in spinal cord injury is enough and supported by novel evidences?
 - a) Yes
 - b) No

Farklı Hemisfer Lezyonu Olan İnme Hastalarında Etkilenen Hemisfer İle Depresyon Arasındaki İlişki

Çiğdem Çınar, Yelda Soluk Özdemir, Kadriye Öneş, Nurdan Parker
SBÜ İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon SUAM

ÖZET

Amaç: Bu çalışma farklı hemisfer lezyonu olan inme hastalarında etkilenen hemisfer ile depresyon arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Kesitsel vaka kontrollü olarak planlanan çalışmaya, Nisan 2014 ve Haziran 2017 tarihleri arasında 154 inmeli hasta alındı. Hastalar hemiplejik taraflarına göre ikiye ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri ve inme sonrası ortaya çıkan komplikasyonları sorgulandı. Hastalar muayene edilerek Brunnstrom evrelemesi yapıldı. Depresyonu değerlendirmek için Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanıldı.

Bulgular: Sağ ve sol hemiplejik hastalar yaş, cinsiyet ve diğer demografik veriler ile klinik evreleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,005$). Serebrovasküler olaya (SVO) bağlı gelişen komplikasyonlardan omuz ağrısı ise sol hemiplejisi olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p=0,042$). SVO'ya bağlı gelişen diğer komplikasyonlar (omuz subluksasyonu, refleks sempatik distrofi (RSD), kontraktür, heterotrofik ossifikasyon (HO), bası yarası) açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,005$). Sağ ve sol hemiplejik hastalar arasında depresyon oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,005$).

Sonuç: Etkilenen hemisfer ile depresyon arasında ilişki bulunamamıştır. Erken dönemde serebral beslenme bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan vejetatif bulgular ve bozuk bilişsel işlevler depresyon semptomları ile karıştırılabilmektedir. Rehabilitasyonun başarısında depresyonun erken tanı ve tedavisi, hastalığın seyri ve prognozu üzerindeki olumlu etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, depresyon belirtileri ayrıntılı olarak sorgulanarak tespit edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, hemisferik lezyon, inme, yerleşim.

The Relationship Between Affected Hemisphere and Depression in Stroke Patients With Different Hemisphere Lesion

ABSTRACT

Aim: This study aims to investigate the relationship between the affected hemisphere and depression in stroke patients with different hemisphere lesions.

Method: Between April 2014 and June 2017, 154 stroke patients were included in the study, which was planned as a cross-sectional case-controlled study. The patients were divided into two according to their hemiplegic sides. The demographic characteristics of the patients and complications after stroke were questioned. The patients were examined and Brunnstrom staging was done. Beck Depression Inventory (BDI) was used to assess depression.

Results: When the right and left hemiplegic patients were compared in terms of age, gender, other demographic data and clinical stages, no significant difference was found ($p>0.005$). Shoulder pain, one of the complications that developed due to cerebrovascular accident (CVA), was significantly higher in patients with left hemiplegia ($p=0.042$). There was no significant difference between the two groups in terms of other complications (shoulder subluxation, reflex sympathetic dystrophy (RSD), contracture, heterotrophic ossification (HO), pressure sores) due to CVA ($p>0.005$). No significant difference was found between right and left hemiplegic patients in terms of depression rates ($p>0.005$).

Discussion: No relationship was found between the affected hemisphere and depression. Vegetative findings and impaired cognitive functions that occur due to cerebral malnutrition in the early period can be confused with depression symptoms. For this reason, the symptoms of depression should be investigated in detail. Early diagnosis and treatment of depression, its positive effect on the course and prognosis of the disease should be considered in the success of rehabilitation.

Key Words: Depression, hemispheric lesion, stroke, location.

GİRİŞ

Vasküler nedenli inme, tromboz, emboli, sistemik hipoperfüzyon, intraserebral veya subaraknoid kanamaya bağlı olarak ortaya çıkan akut nörolojik hasardır (1). İnme, dünya çapında ikinci en yaygın ölüm nedeni ve ikinci en yaygın engellilik nedenidir (2). Bu kadar yaygın görülen bir hastalığın rehabilitasyonunda, değiştirilebilir risk faktörlerini ortadan kaldırmanın yanında hastalığa bağlı gelişen komplikasyonların saptanıp tedavi edilmesi morbiditenin azaltılması için önemlidir.

Depresyon, inme sonrası en sık görülen duygusal bozukluk olup inmede engelliliğin ve işlev kaybının ana nedenlerinden biridir. 43 çalışmadan ve 20.000’den fazla hastadan toplanmış verilerle bir 2013 meta-analizi, inmeden sonra gözlenen depresyon prevalansının %29 olduğunu bulmuştur (3).

İnmeye bağlı ortaya çıkan duygudurum bozuklukları genelde hastalığa tepki, hastalığın neden olduğu sınırlılıklar ve engeller ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak duygudurumun moleküler biyolojik düzeyde serebral substratı da vardır ve bozulmuş olan duygudurum nörofizyolojik, nörokimyasal serebral işlev bozukluğu olarak ayrıntılı incelenmelidir. Sonuçta sinir sistemini etkileyen bozukluklar doğrudan insanın ruhsal durumunu etkileyip hastada değişik şiddet ve nitelikte davranışsal, bilişsel ve duygulanıma ilişkin bozukluklar ortaya çıkarabilmektedir (4).

Serebrovasküler olaylarda (SVO) etkilenen hemisfere göre hastalarda farklı semptomlar farklı şiddette ortaya çıkabilmektedir. Bu durum, sağ ve sol

hemisferlerin birbirinden farklı görevleri kontrol etmelerinden kaynaklanmaktadır. Biz de, çalışmamızda farklı hemisfer lezyonu olan inmeli hastalarda etkilenen hemisfer ile depresyon arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

MATERYAL METOD

Kesitsel retrospektif vaka kontrollü olarak planlanan çalışmaya, Nisan 2014 ve Haziran 2017 tarihleri arasında İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde SVO sonrasında hemipleji tablosu gelişen ve yatarak rehabilitasyon görmüş olan SVO nedeniyle hemiplejik olan hastaların geriye dönük olarak dosyaları taranmıştır. Çalışma protokolü Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Onay no: 2021-245).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Hemorajik ve iskemik SVO hastaları.
- İlk venöz ya da arteriyel SVO hastaları.
- Depresyon varlığı BDÖ ile değerlendirilmiş hemiplejik hastalar.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- SVO dışında travmatik ve tümöral nedenlerle inme geçirmiş hastalar.
- Spinal kord yaralanması (SKY) olanlar.
- Bilateral inmesi olanlar.
- Birden fazla inme geçirenler.
- Eşlik eden diğer nörolojik hastalıklar (Multipl Skleroz / MS, Parkinson hastalığı, v.b.).
- Herhangi bir depresyon ve psikotik hastalık ta-

nısı ile başlanmış anti-depresan ve/veya antipsikotik ilaç kullanım öyküsü olanlar.

- Kontrol altında olmayan kronik hastalık varlığı (Diabetes mellitus / DM, hipertansiyon / HT, kronik obstruktif akciğer hastalığı / KOAH, konjestif kalp yetmezliği / KKY, akut ve kronik böbrek yetmezliği, kanser, v.b.).

- Taranan hasta dosyasında hazırladığımız anket formu için eksik verilerin olması.

Bu çalışmada, rastgele seçilen bu 3 yıllık arşiv taraması için bir değerlendirme formu oluşturuldu. Bu formla hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, meslek, eğitim durumu, medeni hali), inme süresi, hemiplejik, taraf, inme etiyojisi ve inme sonrası komplikasyonlar (omuz ağrısı, omuz subluksasyonu, refleks sempatik distrofi / RSD, heterotopik ossifikasyon / HO, bası yarası) sorgulandı.

Hastalar muayene edilerek Brunnstrom evrelemesi yapıldı. Brunnstrom evrelemesi aşağıda açıklanmıştır (5).

Evre 1: Aktif hareket yok.

Evre 2: Hafif spastisite, zayıf fleksör-ekstansör sinerjiler.

Evre 3: Belirgin spastisite, sinerjiler belirgin.

Evre 4: Sinerjiler dışında özgün hareketlerin başlangıcı.

Evre 5: Spastisite azalır, çoğu kas aktivitesi sinerjilerden bağımsız ve özgündür.

Evre 6: Fazık ve iyi koordine edilen izole hareketler yapılır.

Depresyonu değerlendirmek için Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanıldı. BDÖ, Beck ve arkadaşları tarafından adölesan ve erişkinlerde depresyonun davranışsal bulgularını ölçmek amacıyla geliştirilmiştir (6). Depresyona özgü davranışlar ve semptomlar bir dizi cümle ile tanımlanmış ve her bir cümleye sayı olarak 0-3 arasında numara verilmiştir. Ölçek 21 maddeden oluşmakta ve maddeler hafif formdan şiddetli forma göre sıralanmıştır. Değerlendirme 0-63 puan aralığında yapılmaktadır. Hastaların bugünü de kapsayacak biçimde son bir haftalık durumlarını işaretlemeleri istenmiştir. BDÖ'nün Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirliği Hisli tarafından yapılmıştır (7). Bu çalışmada klinik depresyonu tanımlamak için BDÖ kesim noktasını 17 olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada, hastaların omuz ağrısının şiddetini değerlendirmede 0-10 arası puanlandırılan Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı. Hastalardan hissettikleri ağrıyı, hiç ağrı olmaması 0 ve hayatı boyunca karşılaştığı en şiddetli ağrı 10'u ifade edecek şekilde derecelendirmeleri istendi (8).

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin Dağılımı Kolmogorov Simirnov Test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde Mann-Whitney U Test ve Bağımsız Örneklem T Test kullanıldı. Nitel verilerin analizinde Ki-Kare Test, Ki-Kare Test koşulları sağlanmadığında Fischer Test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

BULGULAR

Yapılan tarama sonrası çalışma kriterlerini sağlayan 154 hastanın %55,8'i kadın, %44,2'si erkek hastalardan oluşuyordu. Hastaların yaş ortalaması $61,6 \pm 11,8$ yıl olup, ortanca değeri 65 yıl (min: 30, max: 88 yıl) olup, olay süresi ortalama $10,3 \pm 6,5$ (median=8, min=4, max=36) idi. Hastaları %38,6'sı (n=64) sağ hemiplejik, %54,2'si (n=90) sol hemiplejik hastalardan oluşuyordu. Hastaların %57,7'sinde (n=89) depresyon tespit edilmiştir. Bunların %50,6'sı kadın, %49,4'ü erkekti.

Sağ ve sol hemiplejik hasta grupları arasında yaş, cinsiyet, olay tarihi, medeni durum, öğrenim durumu, meslek ve etiyojisi açısından anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,005$) (**Tablo 1**).

SVO'ya bağlı gelişen komplikasyonlardan omuz ağrısı sol hemiplejisi olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla görüldü ($p = 0,042$). Sağ ve sol hemiplejik hasta grupları arasında SVO'ya bağlı gelişen diğer komplikasyonlar (omuz subluksasyonu, RSD, kontraktür, HO, bası yarası) açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,005$) (**Tablo 2**).

Sağ ve sol hemiplejik hasta grupları arasında klinik muayene değerlendirmeleri açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,005$). Brunnstrom üst, alt ve el değerlendirmeleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

TABLO 1: Sağ ve sol hemiplejik hasta grupları arasında demografik verilerin karşılaştırılması.

		Sağ Hemiplejik					Sol Hemiplejik					p
		Ort. ± s./n-%		Med (Min-Mak)			Ort. ± s./n-%		Med (Min-Mak)			
Yaş		61,3	± 12,2	64	30	– 81	61,9	± 11,7	65	30	– 88	0,891
Cinsiyet	Kadın Erkek	31 33	%36 %49				55 35	%64 %51				0,119
Olay Tarihi	Ay	10,4	± 6,8	8	4	– 36	10,2	± 6,3	8	4	– 36	0,911
Medeni Durum	Evli Bekar Dul	52 7 5	%81 %11 %8				63 16 11	%70 %18 %12				0,286
Öğrenim Durumu	Okur-Yazar Değil İlköğretim Ortaöğretim Lise Üniversite	34 17 6 5 2	%53 %27 %9 %8 %3				41 21 16 4 8	%46 %23 %18 %4 %9				0,279
Meslek	İşçi Memur Ev Hanımı Emekli	19 4 30 11	%30 %6 %47 %17				16 6 52 16	%18 %6 %58 %18				0,364
Etiyoloji	İskemik Hemorajik	53 11	%83 %17				69 21	%77 %23				0,354

Ki-Kare Test / Mann-Whitney U Test.

(sırasıyla p=0,673, p=0,088, p=0,561). Depresyon açısından bakılan Beck depresyon ölçeği iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0,944) (Tablo 3).

TARTIŞMA

İnme sonrası depresyon riskinin en yüksek olduğu dönemin ilk iki yıl olduğu bildirilmiştir. İnme sonrası ilk iki yılda majör depresyon prevalansı azalırken, minör depresyon belirtileri değişken bir seyir izler ve bazı hastalarda depresyon kronik bir form alabilir (9). Fiziksel hastalığın neden olduğu narsistik zedelenme, kayıp algısı, kişinin öz saygı ve beğenisini zedeler. Beden algısı, kimlik bütünlüğü, iş, aile, sosyal ilişkileri etkilenir. Vücut organlarının zedeleneceği, bağımsızlığın ve yeterliliğin kaybı endişesini gündeme getirir (10). Ancak SVO sonucu or-

taya çıkan depresyon belirtilerinde bu sayılan nedenlere ek olarak, beynin fokal yıkımı sonucu bu beslenmesi bozulan alanlarda meydana gelen biyokimyasal ve nörotransmitter değişiklikleri sonucu, olma olasılığı araştırılması gereken konular arasındadır (4).

Farklı hemisfer lezyonu olan inmeli hastaları karşılaştırdığımız çalışmamızda sağ ve sol hemiplejik hastalar, yaş, cinsiyet ve diğer demografik veriler ve klinik evreleri birbirine benzerdi. Gruplar bu açıdan homojendi. SVO'ya bağlı gelişen komplikasyonlardan omuz ağrısı ise sol hemiplejisi olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla görüldü. SVO'ya bağlı gelişen diğer komplikasyonlar (omuz subluksasyonu, RSD, kontraktür, HO, bası yarası) açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca depresyon ile etkilenen hemisfer açısından da anlamlı ilişki bulunmamıştır.

TABLO 2: Sağ ve sol hemiplejik hasta grupları arasında SVO'ya bağlı gelişen komplikasyonların karşılaştırılması.

	Sağ Hemiplejik		Sol Hemiplejik		p
	n	%	n	%	
Omuz Ağrısı	33	%52	61	%68	0,042
Omuz Subluksasyonu	13	%20	29	%32	0,102
RSD	3	%5	4	%4	1,000
Kontraktür	0	%0	1	%1	1,000
HO	1	%2	0	%0	0,416
Bası Yarası	2	%3	4	%4	1,000

Ki-Kare Test/Fisher's Exact Test.

TABLO 3: Sağ ve sol hemiplejik hasta grupları arasında klinik muayene değerlendirmeleri ve Beck depresyon skorlarının karşılaştırılması.

	Sağ Hemiplejik		Sol Hemiplejik		p
	Ort. $\pm$ s./n-%	Med (Min-Mak)	Ort. $\pm$ s./n-%	Med (Min-Mak)	
Brunnstrom Üst	2,6 $\pm$ 1,5	2 1 – 6	2,6 $\pm$ 1,4	2 1 – 6	0,673
Brunnstrom Alt	2,9 $\pm$ 1,2	3 1 – 6	3,2 $\pm$ 1,3	3 1 – 6	0,088
Brunnstrom El	2,7 $\pm$ 1,8	2 1 – 6	2,4 $\pm$ 1,6	2 1 – 6	0,561
Beck Depresyon	19,5 $\pm$ 12,8	15 2 – 51	19,1 $\pm$ 12,4	15 1 – 57	0,944

Mann-Whitney U Test / Bağımsız Örneklem T Test.

Çalışmamızda hastaların %57,7'sinde depresyon tespit edilmiştir. Bu oranın literatüre göre, yüksek olmasında hastaların yatarak rehabilite edilmesinin etkisi olduğu düşünülmüştür. Çünkü epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, ayaktan izlenen hastaların %12-36'sında, yatarak tedavi gören hastaların ise %30-58'inde depresif belirtilerin geliştiğini göstermektedir (11).

İnme sonrası 3. ayda 73 hastada depresyon ve anksiyetenin ortaya çıkma prevalansını ve bunların yaş, hemisfer lezyonu, fonksiyonel bağımsızlık, kognitif fonksiyonlarla olan ilişkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada; depresyon ve anksiyetenin ortaya çıkma prevalansı benzer bulunmuştur (depresyon %22,8; anksiyete %21,1). Depresyonu olan hastaların daha genç oldukları, ayrıca bu hastalarda azalmış kognitif hız, zayıf verbal hafıza tespit edilmiştir. Dep-

resyon ise sol hemisfer lezyonu ile ilişkili bulunmuştur (12). Levada ve ark. ise inme geçirmiş hastalarda depresif semptomları ve depresyonun ne zaman, neye bağlı olarak geliştiğini araştıran bir çalışma yapmışlardır. Özellikle inme sonrası 3. ve 6. aylık dönemlerde ortaya çıkan depresyonun, sol hemisferin etkilenmesi sonucunda özellikle frontal lob lezyonu sonucunda oluştuğunu ifade ederken; inme sonrası ilk iki yıllık dönemde ortaya çıkan depresyonun ise sağ hemisfer ve oksipital lob lezyonları sonucunda oluştuğunu belirtmişlerdir (13). Çalışmamızda ise hastalık süresi ortalama 10,3+6,5 ay (min=4 ay, max=36 ay) olup, hem subakut hem de kronik dönem hastalar mevcuttu.

Çalışmamızda depresyon ile etkilenen hemisfer açısından anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürdeki çalışmalarda kullanılan yöntemler, dahil edilme kri-

terleri ve inme sonrası depresyon tanısına kadar geçen süredeki farklılıklar bu çelişkili sonuçların nedenini açıklayabilir. Ayrıca erken dönemde serebral beslenme bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan, vejetatif bulgular ve bozuk bilişsel işlevler depresyon semptomları ile karıştırılabilmektedir (14).

Joynt 67 HO'lu inme hastasının %61'inde sol hemipleji, %36'sında sağ hemipleji ve %3'ünde bilateral tutulum saptanmıştır ve bunu da ihmal sendromunun sol hemiplejide görülmesine bağlamıştır (15). Ratnasabapathy ise yapmış olduğu çalışmada, omuz ağrısının özellikle sol hemiplejide daha sık olduğunu belirtmiş ve bunu da sağ hemiplejilerde oluşan afaziye bağlı ağrıların yeteri kadar bildirilmelerine bağlamıştır (16). Ikai ve ark. da çalışmamıza benzer olarak sol hemiplejilerde ağrılı omuz sıklığını istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulmuştur (17). Sağ hemisfer lezyonlarında daha sık görülen bir durum olan ihmal sendromunun omuz ağrısı için predispozan bir faktör olabileceği öne sürülmüştür (18). Dolayısıyla literatürle uyumlu olarak sol hemiplejik hastalarda omuz ağrısının daha fazla görülebileceği söylenebilir.

İnmeli hastanın klinik seyri ve rehabilitasyon sürecindeki iyileşme süreci lezyonun şiddetine, lokalizasyonuna ve hastanın yaşına göre farklılık gösterebilmektedir. Etkilenen hemisfere göre hastalarda farklı semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Bu tür farklılıklar hastanın farkındalığını, semptomları tanımasını, değerlendirme ve tedavi programlarını etkiler. Dolayısıyla rehabilitasyon programının başarısı ile lateralizasyon (dominans) arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır (19).

Sonuçta etkilenen hemisfer ile depresyon arasında ilişki bulunamamıştır. Erken dönemde, serebral beslenme bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan vejetatif bulgular ve bozuk bilişsel işlevler depresyon semptomları ile karıştırılabilmektedir. İnme hastalarında sık görülen bir komplikasyon olan depresyonun erken tanı ve tedavisi, hastalığın seyri ve prognozu üzerindeki olumlu etkisi nedeniyle oldukça önemlidir. Özellikle erken dönemde bilişsel bozukluk ve motor afazi nedeniyle depresyon tanısında hata yapılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle, depresyon belirtileri ayrıntılı şekilde sorgulanarak tespit edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 1989; 39:1246.
2. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18:459.
3. Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CD, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2013; 202:14.
4. Bayam G., Dilbaz N., Özalp E., Güz H. İnme Sonrası Duygudurum Bozuklukları. *Klinik Psikiyatri* 2001; 4:154-165.
5. Aras MD, Çakıcı A. İnme Rehabilitasyonu. Ed: Oğuz H, Dursun E, Dursun N. *Tıbbi Rehabilitasyon*. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul, 2004: 589-617.
6. Beck AT. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-71.
7. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin üniversite öğrencileri için geçerli güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; 7:3-13.
8. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a Visual Analog Scale. *Ann Emerg Med* 2001; 38: 633-638.
9. Verdelho A, Henon H, Lebert F, Pasquier F, Leys D. Depressive symptoms after stroke and relationship with dementia: a three-year follow-up study. *Neurology* 2004; 62:905-911.
10. Conn DK, Steingart AB. Diagnosis and management of late life depression: A guide for the primary care physician. *Int J Psychiatry Med*. 1997; 27(3):269-281.
11. Benoit HM, Ganguli M. Epidemiology and diagnosis of depression in late life. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60 (Suppl 20):9-15.
12. Barker-Collo SL. Depression and anxiety 3 months post-stroke: Prevalence and correlates. *Archives Of Clinic Neuropsychology*, 2007; 22(4): 519-31.
13. Levada OA., Slivko EL. Post-stroke depression, *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*; 2006; 16: 73-9.
14. Robinson RG. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003; 54:376-387.
15. Joynt RL. The source of shoulder pain in hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73:409-413.
16. Ratnasabapathy Y, Broad J, Basket J, Pledger M, Marshall J, Bonita R. Shoulder pain in people with a stroke: a population based study. *Clin Rehab* 2003; 17:304-311.
17. Ikai T, Yoshida K, Miyano S. Evaluation and treatment of shoulder subluxation in hemiplegia a relationship between subluxation and pain. *Am J Phys Med Rehabil* 1998; 77:421-26.
18. Griffin JW. Hemiplegic shoulder pain. *Phys Therapy* 1986; 66:1884-93.
19. Foerch C. Difference in recognition of right and left hemispheric stroke. *The Lancet*. 2005; 366(9483):392-3.

Genç İnme Hastalarının Risk Faktörleri, Hastaların Hastanedeki Ortalama Takip Süreleri ve Laboratuvar Bulguları Açısından 45 Yaş Üstü İnmeli Grupla Karşılaştırılması

Tuğçe Aksungur, Gülistan Ece Şahin, Evrim Coşkun, Burcu Hazer,
Mustafa Aziz Yıldırım, Pınar Öztop Çiftkaya

SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

ÖZET

Amaç: 45 yaş ve altında gözüken inme, “genç inme” olarak isimlendirilmektedir. Kırk beş yaş üstü bireylere göre daha nadir görülmektedir. Fakat etkilenen bireyin yaşam beklentisinin uzun olması, üretken yaş grubunda bulunması sebebiyle etkisi büyüktür. Bu çalışma ile hastanemizde 9 ay içinde yatarak tedavi olan genç inme bireylerinin ileri yaş grubu hastalarının ek hastalıklarını ve laboratuvar değerlerini yaşlı popülasyonla karşılaştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Ağustos 2020 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında hastanemizde yatarak tedavi gören genç inmeli hastaların ortalama takip süreleri, özgeçmişlerinde inme öyküsü olup olmadığı ve hastaların kanları baz alınarak açlık kan şekeri, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), albümin, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein, vitamin B12 ve vitamin D değerlerini içeren laboratuvar testleri retrospektif olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Toplam 63 hasta değerlendirilmeye alındı. Hastaların 21’i (%33,3) 45 yaş ve altındayken ve 42’si (%66,7) 45 yaş üstündeydi. 45 yaş ve altındaki inmeli hasta grubunda 45 yaş üstü inmeli hasta grubu ile karşılaştırıldığında açlık kan şekeri ve albümin değerlerinde anlamlı farklılıklar bulundu ($p<0,001$, $p<0,01$). Hastaların hastanedeki ortalama takip süreleri 45 yaş ve altı inmeli grupta anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,01$).

Sonuç: Bu çalışmada gösterildiği gibi 45 yaş ve altı inme hastalarının açlık kan şekeri, albümin değerleri 45 yaş üstü inme hastalarından farklıdır. Aynı zamanda 45 yaş ve altı hasta grubunun hastanedeki ortalama takip sürelerinin de daha kısa olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Genç inme, prognoz, takip süresi.

Risk Factors of Young Stroke Patients, Average Follow-up Period of The Patients in The Hospital and Laboratory Findings Comparison With Stroke Patients Over 45 Years Old

ABSTRACT

Aim: Stroke that appears at the age of 45 and under is called young stroke. Although it is less common than those over the age of 45, the effect is great because the affected individual has a long life expectancy and is in the productive age group. In this study, we aimed to compare the comorbidities and laboratory values of young stroke patients followed up in our hospital within 9 months with the elderly population.

Materials and Methods: In this study, the mean follow-up times of young stroke patients who were hospitalized in our hospital between August 2020 and May 2021, whether they had a history of stroke in their past, and their fasting blood glucose, glomerular filtration rate (GFR), albumin, triglyceride were determined based on the hospitalization blood tests of the patients. Laboratory tests including low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, vitamin B12 and vitamin D values were compared retrospectively.

Results: A total of 63 patients were evaluated. Of the patients, 21 (%33,3) were aged 45 years or younger, and 42 (%66,7) were aged over 45 years. Significant differences were found in fasting blood glucose and albumin values in the stroke patient group aged 45 years and younger compared to the stroke patient group over 45 years old ($p<0.001$, $p<0.01$). The mean follow-up period of the patients in the hospital was significantly lower in the stroke group aged 45 years and younger ($p<0.01$).

Conclusion: As shown in this study, fasting blood glucose and albumin values of ischemic stroke patients aged 45 years and younger are different from those of stroke patients over 45 years of age. At the same time, it was determined that the average follow-up period in the hospital was shorter for the 45-year-old and younger patient group.

Key Words: Young stroke, prognosis, follow-up time.

GİRİŞ

45 yaşın altında görülen inme, “genç inme” olarak adlandırılır. Genç yetişkinlerde inme ileri yaş grubuna kıyasla daha nadirdir. Yaşlı kişilerde inmeyi karakterize eden etiyolojik ve prognostik özellikler genç yetişkinler için geçerli olmayabilir. Gençlerde görülen inmenin etiyolojik nedenleri heterojendir ve çoğunlukla altta yatan neden bulunamaz (1,2). Bu durum tanısız değerlendirme ve etiyolojiye yönelik tedavi konusunda belirsizliklerle sonuçlanır. Yaşlı popülasyondaki inme ile karşılaştırıldığında, gençlerdeki inme daha büyük bir ekonomik etkiye sahiptir ve hastaları en üretken yıllarından önce sakat bırakmaktadır (2). Ancak genç inme hastalarında iyileşme daha belirgindir. Çalışmanın amacı, hastanemizde yatarak tedavi görmüş olan 45 yaş ve altı inme hastalarının prognoz üzerinde etkisi olabileceği düşünülen laboratuvar değerlerini ve hastanedeki takip sürelerini yaşlı popülasyonla karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ağustos 2020 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında inme nedeni ile hastanemizde tedavi gören 63 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar, yaşı 18-45 arası olanlar ve 45 yaş üstü olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Tüm hastaların yaşları, cinsiyetleri ve özgeçmişleri değer-

lendirilmiş, önceden inme geçirip geçirmediikleri kaydedilmiştir. Tüm hastaların rutin laboratuvar tetkikleri, bilgisayarlı beyin tomografileri (BBT), difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemeleri ve inmenin tipi kaydedilmiştir. Hastanedeki, ortalama yatarak takip süreleri kaydedilmiştir. Hastaların açlık kan şekeri, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), albümin, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein, yüksek yoğunluklu lipoprotein, vitamin B12 ve vitamin D düzeylerini içeren laboratuvar testleri incelenmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analiz için SPSS 26.0 versiyonu kullanılmıştır. Çalışmada grup oranlarının karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi, ortalamaların karşılaştırılmasında Student T Testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya alınan hastaların 21'i (%33,3) 45 yaş ve altında iken, 42 hasta (%66,7) ise 45 yaş üstündeydi. Her iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmadı (**Tablo 1**). Her iki grupta GFR, TG, HDL, LDL, B12 ve D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). 45 yaş ve al-

TABLO 1: Çalışma gruplarının demografik özellikleri.

	Genç inmeler n=21	Kırk beş yaş üstü inmeler n=42	p
Yaş/Yıl Ortalama $\pm$ SS	34,6 $\pm$ 8	57,7 $\pm$ 12	<0,001
Cinsiyet, n (%)			0,17
Kadın	%33,3	%54,3	
Erkek	%66,7	%45,7	
Takip Süresi, Gün, Ortalama $\pm$ SS	41 $\pm$ 18	53,7 $\pm$ 27	<0,01

TABLO 2: Çalışma gruplarının laboratuvar bulguları.

	Genç inmeler n=21	Kırk beş yaş üstü inmeler n=42	p
Laboratuvar Bulguları			
Albumin Ortalama $\pm$ SS	42,75 $\pm$ 3	37,4 $\pm$ 5	<0,01
AKŞ Ortalama $\pm$ SS	99 $\pm$ 8	137 $\pm$ 42	<0,001
GFR Ortalama $\pm$ SS	100,8 $\pm$ 10	83,4 $\pm$ 24	0,60
Trigliserid Ortalama $\pm$ SS	176,6 $\pm$ 21	191 $\pm$ 23	0,184
HDL Ortalama $\pm$ SS	40,9 $\pm$ 12,9	37,13 $\pm$ 10	0,611
LDL Ortalama $\pm$ SS	102 $\pm$ 26	115,2 $\pm$ 43	0,904
B12 Vitamini Ortalama $\pm$ SS	422 $\pm$ 278	388 $\pm$ 198	0,859
D Vitamini Ortalama $\pm$ SS	17 $\pm$ 7	14 $\pm$ 8	0,457

tındaki inmeli grupta 45 yaş üstü inmeli hasta grubu ile karşılaştırıldığında açlık kan şekeri ve albümin değerlerinde anlamlı farklılıklar bulundu ($p<0,001$, $p<0,01$). Hastaların hastanedeki ortalama takip süreleri 45 yaş ve altı inmeli grupta anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,01$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Genç inme grubunda bazı çalışmalarda en sık etiyolojik neden, “sebebi saptanamamış” olarak gösterilirken; bazılarında kardiyembolik sebepler daha sık bulunmuştur. Bazı çalışmalar ise genç inme hasta grubunun %55-93’ünde bir neden bulunabileceğini, ancak çalışmalar arasında etiyolojide önemli farklılıklar olduğunu belirtmiştir (5,6,7).

Çoğu çalışmada erkek cinsiyet, genç inmelerde daha sık bulunurken, bazı çalışmalarda kadın ve erkek cinsiyet arasında fark tespit edilmemiştir (3,4). Bu ça-

lışmada da kadın ve erkek cinsiyet oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarda serum albümin düzeyi, AKŞ, trigliserid ve LDL değerleri 45 yaş ve altındaki inme geçiren hastalarda kendi yaş grubu ile karşılaştırıldığında patolojik olarak tespit edilmiştir. Ancak bizim çalışmamız gibi 45 yaş üstü inme grubu ile karşılaştırıldığı çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamıza göre AKŞ ve serum albümin düzeyi açısından iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların AKŞ ve serum albümin düzeyleri ile inme geçirdikleri yaş arasında bir ilişki olabileceği düşünüldü. Aynı zamanda hastaların yaşı arttıkça hastanede yatarak takip edilmesi gereken sürenin de arttığı görüldü.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması, tek merkezli çalışma olması, sadece yatarak tedavi

gören hastaların çalışmaya alınmış olması, vaskulit taramasının çoğu hastaya yapılmamış olması, hiperkoagülobilite veya iskemik ve hemorajik inmelere yol açabilen idiyopatik trombotik purpuranın belirlenmesi için gerekli trombosit sayımının çalışmaya dahil edilmemesidir.

SONUÇ

Risk faktörlerinin tedavi edilmesi ile birlikte etiyolojik inme nedeninin tespit edilmesi, rekürrensi önlemek ve hastaların doğru tedavi alması açısından önemlidir. Sonuç olarak, genç yetişkinlerde inme yönetimi için belirli öneriler ve yönergeler bulunmamaktadır. Bu nedenle, daha kesin epidemiyolojik veriler sağlamak için standartlaştırılmış metodoloji ile daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Esther Boot,1 Merel Sanne Ekker,1 Jukka Putaala,2 Steven Kittner,3 Frank-Erik De Leeuw,1 Anil M Tuladhar. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective 2020; 91:411-417.
2. Dayna Griffiths1 and Jonathan Sturm1, 2 1Department of Neurology, Gosford Hospital, P.O. Box 361, Gosford, NSW 2250, Australia 2Department of Medicine, University of Newcastle, Callaghan, NSW 2308, Australia Epidemiology and Etiology of Young Stroke 2011; 209370.
3. Dash D, Bhashin A, Pandit AK, Tripathi M, Bhatia R, Prasad K, Padma MV. Risk factors and etiologies of ischemic strokes in young patients: a tertiary hospital study in north India. Journal Stroke 2014; 16:173-177.
4. İnci Şule Özer, Mine Hayriye Sorgun, Sefer Rzayev, Müge Kuzu, Sabiha Tezcan, Volkan Yılmaz, Çağrı Ulukan, Hafize Çotur, Anwar Rawandi, Canan Togay Işıkyay. Genç İskemik İnme Hastalarında İnme Etiyolojisi, Risk Faktörleri ve Hastaların İzlemdeki Fonksiyonel Durumları 2015; 21:159-64.
5. Mayte E van Alebeek1, Renate M Arntz1, Merel S Ekker1, Nathalie E Synhaeve2, Noortje AMM Maaijwee3, Hennie Schoonderwaldt1 et al. Risk factors and mechanisms of stroke in young adults: The FUTURE study 2018; Vol. 38(9) 1631-1641.
6. Marini C, Totaro R, De Santis F, Ciancarelli I, Baldassarre M, Carolei A. Stroke in young adults in the community-based L'Aquila registry: incidence and prognosis. Stroke 2001; 32:52-56.
7. Groppo E, De Gennaro R, Granieri G, Fazio P, Cesnik E, Granieri E, Casetta I. Incidence and prognosis of stroke in young adults: a population-based study in Ferrara, Italy. Neurol Sci 2012; 33:53-58.

Genç İnme Hastalarında Etiyoloji ve Eşlik Eden Hastalıklar

Gülstan Ece Şahin, Tuğçe Aksungur, Burcu Hazer, Evrim Coşkun,
Pınar Öztıp Çiftkaya, Mustafa Aziz Yıldırım

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı genç inmeli hastalarda demografik özellikleri, inme etiyojisi, eşlik eden hastalıkları, hastaların ambulasyon düzeyini belirlemek ve diğer yaş grupları ile karşılaştırmaktır.

Yöntem: Ağustos 2020 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında akut inme nedeni ile hastanemize yatırılan 207 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastalar, 45 yaş ve altı, 46-55 yaş aralığı, 56-65 yaş aralığı ve 66 yaş ve üstü olarak 4 gruba ayrıldı. Etiyojileri hemorajik ve tromboembolik olarak gruplandırıldı. Eşlik eden hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) ve hiperlipidemi (HL) hastalıkları tarandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti kaydedildi. Hastaların ambulasyon seviyesi Fonksiyonel Ambulasyon Skalası (FAS) ile belirlendi.

Bulgular: Hastaların %58,1'i erkek, %41,9'u kadındı. 45 yaş altı hastaların etiyojisinde %59 hemorajik inme, %41 tromboembolik inme tespit edildi. DM, HL oranı 45 yaş altı grupta anlamlı olarak daha az bulundu (sırasıyla $p=0,0070$, $p=0,01$). Taburculuk esnasında 45 yaş altı grupta, diğer yaş gruplarına kıyasla istatistik olarak daha iyi FAS değerleri bulundu ($p=0,0004$).

Sonuç: Bu çalışmada genç erişkin inme nedenleri arasında hemorajik inme %59 ile ilk sırada saptandı. 45 yaş altı grupta en sık eşlik eden hastalık %47,6 oranı ile HT olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Genç inme, risk faktörleri, inme etiyojisi, prognoz.

Etiology and Associated Diseases in Young Stroke Patients

ABSTRACT

Background and Purpose: The aim of this study is to determine the demographic characteristics, stroke etiology, comorbidities, ambulation level of the young stroke patients and to compare them with other age groups.

Materials and Method: The files of 207 patients admitted to our hospital for acute stroke between August 2020 and May 2021 were reviewed retrospectively. Patients were divided into 4 groups as 45 years old and under, 46-55 years old, 56-65 years old, and 66 years old and over. Etiologies were grouped as hemorrhagic and thromboembolic. Concomitant hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), and hyperlipidemia (HL) diseases were screened. The age and gender of the patients were recorded. The ambulation level of the patients was determined by the Functional Ambulation Scale (FAS).

Results: 58,1% of the patients were male and 41,9% were female. Etiology of patients under 45 years of age 59% hemorrhagic stroke and 41% thromboembolic stroke were detected. The rate of DM, HL was found to be significantly lower in the group below the age of 45 ($p=0.0070$, $p=0.01$, respectively). At discharge, statistically better FAS values were found in the group below 45 years of age compared to other age groups ($p=0.0004$).

Conclusion: In this study, hemorrhagic stroke was found to be the first among the causes of stroke in young adults with a rate of 59%. In the group under 45 years of age, the most common comorbid disease was found to be HT with a rate of 47,6%.

Key Words: Young stroke, risk factors, stroke etiology, prognosis.

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü Küresel Sağlık Tahminleri'ne göre inme, 2012'de küresel olarak ikinci ölüm nedeni ve sakatlığa göre ayarlanmış yaşam yılının (DALY) üçüncü önde gelen nedenidir (1).'

Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2015-2018 verilerine göre, ülkemizde inme nedeniyle 35-40 bin kişi hayatını kaybetmiştir. Genç erişkinlerde ise inme insidansı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 100.000'de 5,8-11,4 arasında değişmektedir. Avrupa'daki çok merkezli bir kohort çalışması, daha önce iskemik inmeli genç (<45 yaş) hastalarda vasküler risk faktörlerinin önemli ölçüde farklı olduğunu göstermiştir. Erken orta yaştan sonra inme insidansında artan erkek baskınlığı mevcuttur (2).

Genel inme popülasyonunda etiyolojik nedenler ve risk faktörleri farklıdır. Bazı çalışmalarda en sık etiyolojik neden, "sebebi saptanamamış" olarak gösterilirken, bazılarında ise kardiyoembolik sebepler daha sık bulunmuştur (3,4).

Bu çalışmada amacımız, kliniğimize başvuran inme hastalarının demografik verilerinin incelenmesi ve eşlik eden hastalıklarının yaş gruplarına göre farkının değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ağustos 2020 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında akut inme nedeni ile hastanemize yatırılan 207 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Hastalar, 45 yaş ve altı, 46-55 yaş aralığı, 56-65 yaş aralığı ve 66 yaş ve üstü olarak 4 gruba ayrıldı. Etiyolojileri hemorajik ve tromboembolik olarak gruplandırıldı. Eşlik eden hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) ve hiperlipidemi (HL) hastalıkları tarandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti kaydedildi. Hastaların ambulasyon seviyesi Fonksiyonel Ambulasyon Skalası (FAS) ile belirlendi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için MedCalc programı versiyon 18.11.3 kullanıldı. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiğinde ortalama Standart Sapma (SS), nominal değişkenler, vaka sayısı ve yüzde olarak belirtildi. Gruplar arası fark Mann Whitney U Testi ve Chi-Kare Testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

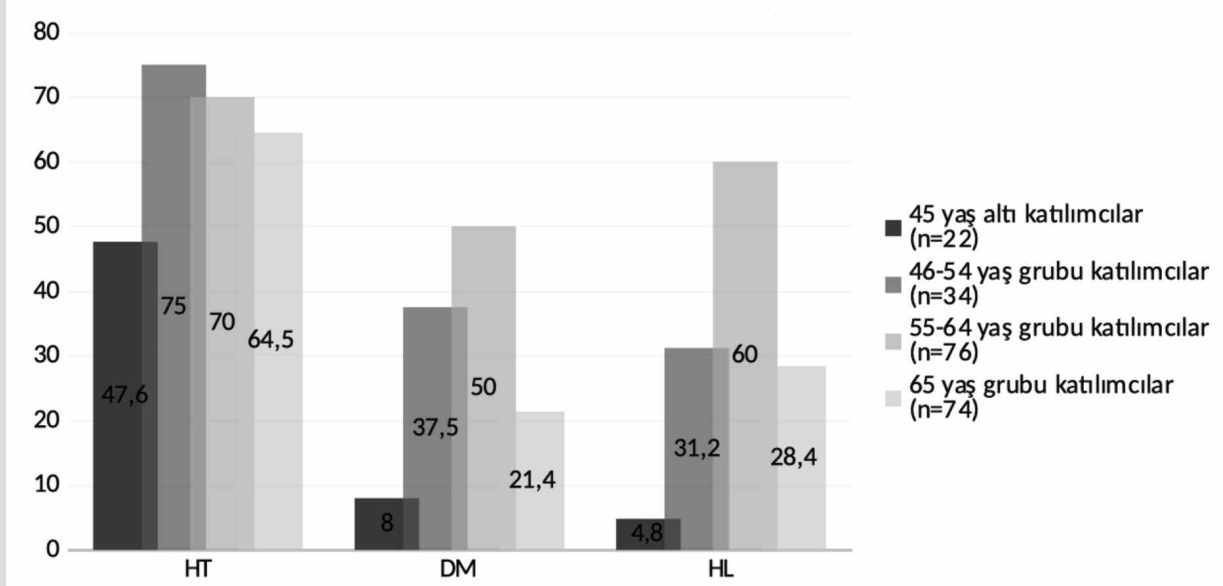
BULGULAR

Hastaların %58,1'i erkek, %41,9'u kadındı. Yaş ortalaması $50,45 \pm 15,5$ yıl olarak saptandı. Hastaların 22'si (%10,6) 45 yaş ve altında, 34'ü (%16,4) 46-55 yaş aralığında, 76'sı (%36,7) 56-65 yaş aralığında ve 75'i (%36,2) 66 yaş ve üzeriydi.

45 yaş altı grupta %66,7 erkek, %33,3 kadın; 46-55 yaş arasında %56,3 erkek, %43,7 kadın; 56-65 yaş arasında %50 kadın, %50 erkek; 66 yaş üstü grupta ise %53,3 erkek, %46,7 ise kadın olarak tespit edildi. Cinsiyet dağılımları açısından gruplar arasında fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). 45 yaş altı hastaların etiyolojisinde %59 hemorajik inme, %41 tromboembolik inme tespit edildi.

45 yaş altı grupta %47,6 HT, %8 DM, %4,8 HL saptandı. 46-55 yaş grubunda %75 HT, %37,5 DM, %31,2 HL saptandı. 56-65 yaş grubunda %70 HT, %50 DM, %60 HL saptandı. 66 yaş ve üstü grupta ise %64,3 HT, %21,4 DM, %28,4 HL saptandı. DM, HL oranı 45 yaş altı grupta anlamlı olarak daha az bulundu (sırasıyla $p = 0,0070$, $p = 0,01$) (Tablo 1).

Taburculuk esnasında 45 yaş altı katılımcıların %19'u FAS 0, %4,8'i FAS 1, %9,5'i FAS 2, %9,5'i FAS 3, %33,3'ü FAS 4, %23,8'i ise FAS 5 olarak tespit edildi (Tablo 2). 45 yaş altı grupta, diğer yaş gruplarına kıyasla istatistik olarak daha iyi FAS değerleri bulundu ($p = 0,0004$).

TABLO 1: Katılımcı grupların eşlik eden hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemi sıklığının karşılaştırılması.**TARTIŞMA**

Bizim çalışmamızda 45 yaş altı inme hastalarının tüm inme hastalarına oranı %10,6 olarak saptandı. Genç grup hastaların etiolojisinde %59 hemorajik inme, %41 tromboembolik inme tespit edildi. En sık eşlik eden hastalık ise bu grupta HT'di. Cinsiyet dağılımı 45 yaş altı grupta %66,7 erkek, %33,3 kadın olarak saptandı.

Genç erişkinlerde en sık suçlanan inme nedenleri erkeklerde ateroskleroza bağlı kalp hastalıkları ve migren, kadınlarda ise oral kontraseptif kullanımı olarak bildirilmiştir. İnme riski HT varlığında 4 kat artmaktadır (5). Bizim çalışmamızda da 45 yaş altı bireylerde HT oranı %47,6 olarak saptandı ve diğer yaş grupları ile arasında fark gözlenmedi. Ancak DM ve HL diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu nedenle, genç bireylerde de tansiyon taramaları, HT'si olanlara erken tanı, hayat modifikasyonları ve uygun medikasyon ciddi önem taşımaktadır.

Yapılan çoğu çalışmada, erkek cinsiyet daha baskın olarak bulunsa da, fark saptanmayan çalışmalarda mevcuttur (6-8). Bizim çalışmamızda ise gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir sonuç elde

edilmedi. Ancak 45 yaş altı grupta erkekler daha fazlaydı.

İnme her ne kadar 45 yaş altı bireylerde daha az görülse de, son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalar artmıştır. Bunun en önemli sebeplerinden biri gençlerde inmenin görülme sıklığının sedanter hayat şartları, beslenme alışkanlıklarının değişmesi ve artmış madde kullanımı nedeniyle artış göstermesidir. İkinci nedeni, bireylerin hayat kalitesinin hem daha çok gündemde olması hem de beklenen yaşam sürelerinin uzamasıdır. Üçüncü neden ise bu genç hastaların en üretken olacakları çağda çalışmamaları ve bunun getirdiği ekonomik yük olarak sıralanmaktadır (2). Ayrıca genç inme hastalarında beklenen yaşam süresinin uzun olması nedeniyle inme rekürrensi de ciddi bir risk faktörü olmaktadır. Bu bireylerden beklenen sorumlulukların yaşlı bireylere göre daha farklı olması ve yine bu bireylerin sosyal, aile ve mesleki hayatlarının devam etme gerekliliği nedeniyle de hem hasta hem de yakın çevresi açısından iş daha da zorlaşmaktadır. İnmenin ekonomik yükü de önemlidir. Maliyet çalışmalarının uluslararası bir karşılaştırmasında, ulusal sağlık sistemlerinin ortalama olarak gayri safi yurt içi hasılanın yüzde

TABLO 2: Katılımcı gruplarının taburculuk Fonksiyonel Ambulasyon Skalası (FAS) değerlerinin karşılaştırılması.

	FAS 0	FAS 1	FAS 2	FAS 3	FAS 4	FAS 5
45 yaş altı katılımcılar (n=22)	%19	%4,8	%9,5	%9,5	%33,3	%23,8
46-54 yaş grubu katılımcılar (n=34)	%48,5	%12,1	%12	%21,2	%3	%3
55-64 yaş grubu katılımcılar (n=76)	%60,6	%12,1	%12,1	%0	%15,4	%0
65 yaş ve üstü katılımcılar (n=74)	%54,6	%15,2	%9,1	%6,3	%12,1	%3

0,27'sini inme için harcadığını ve inme bakımının toplam sağlık harcamalarının yaklaşık %3'ünü oluşturduğunu göstermiştir (2). Bu oranın genç hastalar için daha da yüksek olduğu bilinmektedir.

Bizim çalışmamızda 45 yaş altı grubun FAS sonuçları diğer gruplarla kıyaslanınca anlamlı olarak daha iyi saptandı. Genç grubun %57,1'i FAS 4 ve 5'ti. Yapılan çalışmalarda, genç hastalarda kısa süreli takiplerde daha iyi fonksiyonel sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu hastaların uzun süreli takiplerinde hem beklenen yaşam süresinin daha uzun olması, hem de inmenin tekrarlama riskinin daha yüksek olması nedeniyle fonksiyonel sonuçlarının çok iyi olmadığı belirtilmiştir (9).

Çalışmamızın en büyük kısıtlılıkları inme ciddiye ve sigara içme durumunun bilinmemesidir. Daha geniş çaplı tüm Türkiye'yi kapsayan tanı ve takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Bizim çalışmamızda genç erişkin inme nedenleri arasında hemorajik inme %59 ile ilk sırada saptandı. 45 yaş altı grupta en sık eşlik eden hastalık %47,6 oranı ile HT olarak bulunmuştur. HT genç hasta grubunda diğer yaş grupları ile benzer sıklıkta çıkmıştır. İnme neden olan hastalıkların erken tanı ve tedavisi hem inmenin hem de rekürrens önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Prabhakaran D, Anand S, Gaziano T, Mbanya JC. Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 17. Chapter 9.
2. Putaala J, Yesilot N, Waje-Andreassen U, et al. Demographic

and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke: the 15 Cities Young Stroke Study. Stroke 2012; 43: 2624-2630.

3. Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M, Buchholz DW, Earley CJ, Feaser BR, Johnson CJ, Macko RF, McCarter RJ, Price TR, Sherwin R, Sloan MA, Wityk RJ. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. Neurology 1998; 50:890-894.
4. Nedeltchev K, der Maur TA, Georgiadis D, Arnold M, Caso V, Mattle HP, Schroth G, Remonda L, Sturzenegger M, Fischer U, Baumgartner RW. Ischemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76:191-195.
5. Balkan S, Topçuoğlu A. İnme ve Hipertansiyon. Türkiye Klinikleri. 2004; 2(1): 41-47.
6. Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. JAMA Neurol 2013; 70:51-57.
7. Dash D, Bhashin A, Pandit AK, Tripathi M, Bhatia R, Prasad K, Padma MV. Risk factors and etiologies of ischemic strokes in young patients: a tertiary hospital study in north India. Journal Stroke 2014; 16:173-177.
8. Putaala J, Yesilot N, Waje-Andreassen U, Pitk. niemi J, Vassilopoulou S, Nardi K, Odier C, Hofgart G, Engelter S, Burrow A, Mihalka L, Kloss M, Ferrari J, Lemmens R, Coban O, Haapaniemi E, Maaijwee N, Rutten-Jacobs L, Bersano A, Cereda C, Baron P, Borellini L, Valcarengi C, Thomassen L, Grau AJ, Palm F, Urbanek C, Tuncay R, Durukan-Tolvanen A, van Dijk EJ, de Leeuw FE, Thijs V, Greisenegger S, Vemmos K, Lichy C, Bereczki D, Csiba L, Michel P, Leys D, Spengos K, Naess H, Bahar SZ, Tatlisumak T. Demographic and geographic vascular risk factor differences in European young adults with ischemic stroke: the 15 cities young stroke study. Stroke 2012; 43:2624-2630.
9. Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, Schaapsmeeders P, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. Nat Rev Neurol. 2014 Jun; 10(6):315-25. doi: 10.1038/nrneurol.2014.72. Epub 2014 Apr 29. Erratum in: Nat Rev Neurol. 2014 Nov; 10(11):612.

Kolşisin: Dünü, Bugünü ve Yarını

Dilara Ekici Zincirci¹, Zozan Songur¹, Burcu Hazer²

¹ İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon SUAM

² Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

ÖZET

Kolşisin, Tıp Tarihi'nin en eski ilaçlarından biridir. Gut ve Ailevi Akdeniz Ateşi en eski kullanım alanlarıdır. Yıllar içerisinde yapılan gözlemler ve çalışmalar sonucunda inflamasyonla giden hastalıkların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. İnflamatuvar süreçleri çeşitli yollar üzerinden baskılayan geniş antiinflamatuvar etki mekanizmasına sahip bir ilaçtır. Oral yoldan kullanımda yeterli etkinliği gösterir. En sık görülen yan etkileri bulantı ve kusmadır. Gebelik ve emzirme döneminde kullanımı güvenlidir. Metabolizması sırasında CYP3A4 ve P-Glikoprotein ile metabolize olan ilaçlarla etkileşime girdiğinden bu ilaçlarla kullanımında diğer toksik etkileri ortaya çıkabilir.

Colchicine: Yesterday, Today and Tomorrow

ABSTRACT

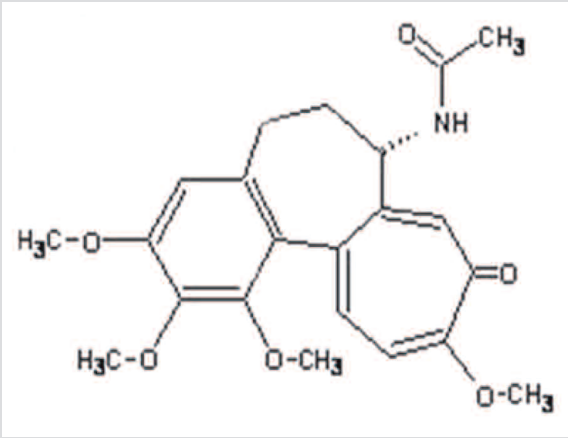
Colchicine is one of the historical drug in medicine. Gout and Familial Mediterranean Fever are the oldest areas of use. As a result of the observations and studies made over the years, it has been used in other inflammatory diseases. It is a drug with a broad anti-inflammatory mechanism of action, which suppresses inflammatory processes through various pathways. It is effective when oral use. The most common side effects are nausea and vomiting. It is safe to use during pregnancy and lactation. During metabolism that interact with drugs metabolized by CYP3A4 and P-glycoprotein may occur in the use of other toxic effects with these drugs.

GİRİŞ

Kolşisin, güz çiğdemi bitkisinden (**Fotoğraf 1**) elde edilen bir trisiklik alkaloiddir (**Fotoğraf 2**). Kolşisinin eklem ağrısı ve şişlikleri için kullanımına M.Ö. 1500 yılına ait Antik Mısır'ın tıbbi kaynakları olan Ebers Papyrus'ta (**Fotoğraf 3**) rastlanmaktadır (1). İlk kullanımının M.Ö. 1500 yılına ait olduğu düşünülürse, kolşisin yaklaşık 3500 yıldır ilaç olarak insanlar tarafından kullanılmaktadır. İlk kez 1820'de izole edilmiş, 1833'te de saflaştırılarak kullanılmaya başlanmıştır. 1972'de Goldfinger tarafından Ailevi Akdeniz Ateşi (Familial Mediterranean Fever/FMF) tedavisinde etkin olduğu fark edilmiş ve 1974 yılında Zemer ve arkadaşları tarafından yapılan randomize çift-kör çalışmayla etkinliği gösterilmiştir (2).

Amerikan İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2009 yılında kolşisin akut gut atağı tedavisi, gut profilaksisi ve FMF için onay almıştır. Gut ve FMF dışında yapılan çalışmalarla beraber klinik kullanımı genişlemiştir. Behçet, vaskülit, nötrofilik dermatoz, perikardit, stabil koroner arter hastalığı gibi inflamatuvar süreçlerin rol aldığı hastalıklarda kullanıldığı gibi, son 1 yıldır yaşadığımız COVID-19 pandemisinde hastaların tedavisinde de kullanım yeri vardır.

Kolşisin Türkiye'de 0,5 mg'lık tabletler halinde 2 farklı firma tarafından üretilmektedir. Amerika ve Avrupa'da 0,6 mg'lık tabletleri de bulunmaktadır. Bu derlememizde kolşisinin farmakolojik özelliklerine, etki mekanizmasına ve kullanım alanlarına yer vereceğiz.

FOTOĞRAF 1: Güz Çiğdemi.**FOTOĞRAF 2: Kolşisin-trisiklik alkaloid yapı.**

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Kolşisin trisiklik, yağda çözünebilen bir alkaloiddir. Emilimi jejunum ve ileumda gerçekleşir (3). Sağlıklı erişkinlerde biyoyararlanımı %24-88 arasında değişmektedir (4). Bu farklılık, kişiler arası CYP3A4 enzim aktivitesi ve P-Glikoprotein ekspresyon farklılığından kaynaklanmaktadır (5). Biyoyararlanımdaki değişkenlik tedaviye cevabı da değiştirmektedir (6).

Tek doz kolşisin uygulaması sonrasında mak-

FOTOĞRAF 3: Ebers Papyrus.

simum plazma konsantrasyonuna 30-90 dk. sonra ulaşılmaktadır. Lökosit içinde pik konsantrasyona ulaşma süresi 48 saattir. Kolşisinin dağılım yarı ömrü 1-2,7 saattir ve dağılım hacmi ekstrasellüler kompartman hacminden fazladır bu da doku dağılımının ekstrasellüler dağılımından fazla olduğunu göstermektedir (5). Plazma %40'ı albümine bağlı bulunmaktadır (7). Serbest fraksiyon %35-65 arasında değişmektedir (8). Kolşisinin son dozundan 16 saat sonra plazmadan elimine edilir, lökosit üzerindeki etkilerinin sonlanması 24-48 saati bulabilir (9).

Eliminasyonda total kolşisinin %5-20'si böbreklerden atılmaktadır. Böbreklerden atılım glomerüler filtrasyon ve P-Glikoprotein aracılı tübüler sekresyonla gerçekleşir. Safra kolşisin atılımının temel yoludur ve safra yolu obstrüksiyonlarında kolşisin toksisitesi görülebilir. P-Glikoprotein ile hücre içirisine alınan kolşisin CYP3A4 enzim sistemiyle metabolize edilir. P-Glikoprotein ve CYP3A4 enzim sistemiyle etkileşen ilaçlar kolşisin metabolizmasını değiştirip toksisiteye neden olabilir (6), (10).

TABLO 1: Kolşisin ilaç etkileşimleri.

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri	Orta CYP3A4 inhibitörleri	P glikoprotein inhibitörleri
Klaritromisin	Simetidin	Amiodaron
Diltiazem	Siprofloksasin	Karvedilol
Itrakonazol	Siklosporin	Klaritromisin
Ketokanazol	Eritromisin	Itrakonazol
Ritonavir	Flukanazol	Kinidin
Telitromisin	Fluvoksamin	Verapamil
Vorikanazol	Verapamil	Ritonavir

Kolşisin ile etkileşime giren başlıca ilaçların listesi (Tablo 1)'de sunulmaktadır (11).

Böbrek yetmezliğinde kolşisin doz azaltılması önerilmektedir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 50 ml/dk ve üzerindeyse doz azaltmak önerilmez. 50-100 ml/dk arasında etkin dozun %50'si, 10 ml/dk ve altındaysa etkin dozun %25'i kullanılmalıdır. Hemodiyaliz alan hastalarda kullanılması önerilmemekte, ancak periton diyalizi yapan hastalarla ilgili öneri bulunmamaktadır (12) (14). Wallace ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hemodiyaliz ve periton diyaliziyle kolşisinin uzaklaştırılmadığı bildirilmiştir (15).

GFR <30 ml/dk ise gut profilaksisi veya FMF tedavisi için, günlük 0,3 mg oral kolşisin kullanılabilir. Doz artımı yakın takip gerektirir. Gut profilaksisi için kolşisin alan hastalarda akut atak sırasında ek doz kullanılabilir. Ancak, iki hafta içinde ek doz tekrarlanmamalıdır.

Diyaliz hastalarında gut profilaksisi için haftada iki kez 0,3 mg kolşisin oral yolla kullanılabilir. Akut gut alevlenmelerinin tedavisi için bir doz için 0,6 mg oral kolşisin kullanılabilir ama iki hafta içinde doz tekrarlanmaz veya artırılmaz. Gut profilaksisi için kolşisin alan hastalarda akut ataklarda kolşisin doz artımı önerilmez. FMF için tedaviye günde 0,3 mg oral kolşisinle başlanır, yakın takip edilerek doz artırılabilir (16).

ETKİ MEKANİZMASI

Mikrotübül polimerizasyonunun inhibisyonu:

Kolşisin tübülün heterodimerlerine bağlanarak mikrotübül polimerizasyonunu ve mitozu inhibe eder.

Mikrotübüller hücreler arası iletişim, kemotaksis, hücre içi taşıma gibi birtakım hücresel süreçlerde görev alırlar. Kolşisinin antiinflamatuvar etkisinin bir bölümünün mikrotübül fonksiyonunun bozulmasına bağlı sitokin salınımının azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, kolşisin membran fonksiyonlarını bozarak kemotaksis, fagositoz ve ameboid hareketin inhibisyonuna neden olur.

İnflamazom inhibisyonu:

Hem FMF hem de gut hastalığında inflamasyonun inflamazom aracılı IL-1 artışından kaynaklandığı gösterilmiştir. Kolşisinin bu iki hastalıkta etkinliğinin gösterilmesi etki mekanizmalarının aydınlatılması için yeni bakış açıları geliştirmemize yardımcı olmuştur (10). Kolşisin-tübülün kompleksi hücre iskeletini bozarak hücre içi transportu önler ve inflamazom kompleksinin oluşumunu bloke eder (17) (18). İn vitro deneylerde tübülün polimerizasyonunu önleyen doz toksisite oluşturmayacak plazma konsantrasyonunun çok üzerindedir. Ancak, kolşisinin hücre içerisinde plazmadan çok daha yüksek konsantrasyonlarda bulunması bu inhibisyonu gerçekleştirir (19).

Tümör nekrozis faktörün azalması:

Kolşisin hem makrofajlardan TNF salınımını hem de endotel hücreleri üzerindeki TNF reseptörlerini azaltır. Mikrotübül stabilizasyonunu bozarak B hücrelerinin TNF tarafından uyarılan NF-KB sinyalizasyonunu azaltır (20).

Antiviral etkileri:

Viral partiküllerin konakçı hücre içinde taşınmasına mikrotübül sistemi ve aracı proteinler eşlik eder.

Kolşisinin tübülün polimerizasyonunu bozması viral replikasyonu inhibe edebilir (18), (21).

KOLŞİSİN TOKSİSİTESİ

Kolşisinin emilimi, biyoyararlanımı ve plazma konsantrasyonu P-Glikoprotein ve CYP3A4 enzim aktivitesiyle düzenlenir. Aynı şekilde bu iki proteinin farklı substratlarla etkileşimi etkinliği değiştirebildiği gibi toksisiteye de neden olabilir. Oral yolla alımında, yüksek dozlarda gastrointestinal sistem (GIS) intoleransına neden olarak bulantı, kusma ve ishal yapabilir. Bu nedenle, oral yüksek doz kullanımıyla toksik dozlara ulaşmak zordur. Ancak, ilacın katabolizmasındaki değişiklikler plazma konsantrasyonunun artışına ve gastrointestinal yan etkiler görülmeden intoksikasyona neden olabilir (10), (22). 0,5-0,8 mg/kg dozda mortalite %10; 0,8 mg/kg üzerindeki dozlarda mortalite %100 olarak bildirilmiştir (23). Akut kolşisin intoksikasyonunun 3 evresi vardır. İlk 24 saat içinde gastrointestinal semptomlara bağlı olarak hipovolemi ve elektrolit dengesizlikleri görülür (22). 2.-7. günlerde multiorgan yetersizliği (dissemine intravasküler koagülasyon, hepatik ve renal yetmezlik, epileptik nöbetler, periferik nöropati, solunum yetersizliği, rabdomyoliz). Son evrede ya semptomlar geriler ya da ölüm gerçekleşir (24), (25). Akut kolşisin intoksikasyonunun tedavisi semptomatik destek tedavisidir. Kronik kolşisin kullanımına bağlı nöromyopati, lökopeni, hemolitik anemi ve alopesi görülebilir (26). Nöromyopati özellikle ilaç etkileşimine bağlı görülmektedir (statin ya da eş zamanlı siklosporin kullanımı) (27), (28). Akut kolşisin intoksikasyonu sonrası iyileşme evresinde total alopesi görülebilir ve zaman içerisinde tümüyle düzelir (26).

KOLŞİSİN KULLANILAN KLİNİK DURUMLAR

Gut:

Kolşisinin ilk kullanıldığı hastalıklardan biridir. Gut ve inflamasyonda rol alan lökosit adezyonu, nötrofil ve makrofaj aktivasyonu, inflamazom kompleksinin aktivasyonu rol oynar. Kolşisin inflamasyonda rol alan bütün basamaklarda etkindir (1). Yapılan çalışmalarda akut atakta yüksek doz tedavi rejimi ve düşük doz tedavi rejimi aynı etkinlikte bulunmuş

olup, yüksek doz tedavi rejiminde daha çok gastrointestinal yan etkiyle karşılaşmıştır. Düşük doz tedavi rejiminde 1,2 mg başlangıç dozu ve 1. saatte 0,6 mg ek doz verilir (Türkiye’de 0,6 mg’lık tabletler olmadığından başlangıç dozu 1 mg 1 saat sonra 0,5 mg şeklinde uygulanır) (29). Akut tedavi sonrasında profilaksi amacıyla özellikle de ürat düşürücü tedavi uygulanan hastalara 3-6 ay kadar kolşisin profilaksisine devam edilmesi önerilmektedir (30).

FMF:

FMF ateş, serözit ve artrit ataklarıyla karakterize, tekrarlayıcı ve oto inflamatuvar bir hastalıktır. Pyrin proteinini kodlayan gendeki mutasyon nedeniyle hatalı Pyrin proteini inflamazom kompleksini kontrolsüz bir şekilde aktive eder. Artmış inflamazom aktivitesi IL-1 β üretimini artırır ve kontrolsüz inflamasyon gelişir (23).

Kolşisin 1972 yılından beri FMF tedavisinde akut atakların önlenmesinde kullanılmaktadır. Günlük önerilen doz 1-1,5 mg/gündür. Yüksek dozlarda bölünmüş şekilde uygulama önerilmektedir. Hastaların %75’inde kolşisin ile remisyon sağlanabilir (31).

Amiloidoz tedavisiz FMF hastalarının %90’ında gelişir ve ortalama 5 yıl içinde de kronik böbrek yetersizliğine neden olur. Kolşisin FMF hastalarında profilaktik kullanımıyla beraber sekonder amiloidoz gelimi de önlenmiştir (32).

Behçet:

Behçet sendromu rekürren oral aft, genital ülser ve artrit, üveit ve nörolojik bulgular ile seyredabilen bir sistemik vaskülitir. Yapılan çalışmalar, Behçet hastalarında kolşisin kullanımıyla mukokutanöz, eklem ve vücut zarlarındaki tutulumu azalttığı gösterilmiştir (33) (1). Behçet hastalığına sekonder gelişen artrit ataklarının önlenmesinde kolşisin birinci basamak tedavidir (34). Kolşisinin Behçet hastalığındaki etkinliği lökosit kemotaksisini engellemeyle açıklanmaktadır (35).

Kalsiyum Pirofosfat Dihidrat (CPPD) Artriti:

CPPD kristal depolanması çoğunlukla yaşlılarda görülmektedir. Akut artrit, kronik artropati yapabilir veya asemptomatik seyredebilir. Asemptomatik CPPD görünümü tedavi gerektirmez. Akut atakta enfeksiyöz artropatiler dışlandıktan sonra, oral veya intraartiküler steroid, kolşisin, non-steroidal antiinflamatuvarlar kullanılabilir. Kolşisin rekürren atakların

önlenmesinde etkilidir. Kronik CPPD artropatisinde ağrının azaltılması ve akut atakların önlenmesi amacıyla kolşisin kullanılabilir (36), (37).

Dermatozlar:

Kolşisinin birçok dermatolojik hastalıkta efektif ve iyi tolere edilebilir olduğu küçük vaka serileri ve olgu sunumlarında bildirilmektedir. Edinsel epidermolizis bulloza (38), lökositoklastik vaskülit (39), Sweet sendromu (40), rekürren aftöz stomatit (41) bunların birkaçıdır.

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kardiyovasküler hastalıkların etyolojisinde inflammatuar süreçlerin rol aldığı anlaşıldığından beri antiinflammatuar ilaçlar tedavilerde yer almaya başlamıştır. Rekürren perikardit ve post-perikardiyotomi sendromunun önlenmesinde kolşisin kullanımı Avrupa kılavuzlarında önerilmektedir. Genelde 2 mg 1 ya da 2 gün kullanımının ardından 1 mg/gün idame dozunda devam edilmektedir (42) (43). Yapılan çalışmalarda stabil koroner arter hastalığında kolşisin kullanımıyla akut miyokart enfarktüsü, hastane dışı ani ölüm ve non-kardiyemboik iskemik inme sıklığının azaldığı ve diyabet hastalarında stent restenozunda kolşisin kullanımıyla azalma olduğu gösterilmiştir (44) (45). Kardiyak cerrahi veya ablatif tedaviler sonrası görülen sekonder atrial fibrilasyon riskinde kolşisin kullanımıyla azalma olduğu saptanmıştır (46) (47).

COVID-19

Kolşisin COVID-19 hastalığında çalışılmış/kullanılmış biyolojik ajanlara (tocilizumab, anakinra) benzer şekilde IL-1 ve IL-6 üzerinden etki eder (48). Ancak bu ajanlardan farklı olarak, antiinflammatuar etkisinin yanında immünsupresif özelliği yoktur. Herhangi bir tek hedef üzerine daha az potenttir, oral, kullanılabilir ve ucuzdur. Bu özellikleri ile inflammatuar aktivasyon ile giden Faz 2'den hiperinflammatuar durum olan Faz 3'e geçişi önlemeye yardımcı olabilecek potansiyel bir ajandır (49). Birleşik Krallık'ta yapılan çok merkezli Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) çalışması deksametazon kullanımının 28 günlük mortalitede azalma sağladığını göstermiştir. Bu çalışma COVID-19'da antiinflammatuarların etkinliğini göstermektedir. Kol-

şisin bir antiinflammatuar olmakla beraber deksametazonun immünsupresif etkinliğini paylaşmamaktadır (50).

Açık, randomize, prospektif Greek Effects of Colchicine in COVID-19 (GRECO-19) çalışmasında, erken hospitalize edilmiş hastalarda, standart tedavilerine kolşisin eklenen ve eklenmeyen 105 hasta karşılaştırıldı. Kolşisin grubunda Dünya Sağlık Örgütü Hastalık Şiddet Ölçeği'ne göre kötüleşmede iki puanlık azalma ve D-Dimer Testi seviyesinde düşme saptandı (51).

İtalya'da yapılan bir çalışmada standart tedavi alan (lopinavir/ritonavir, deksametazon veya hidroksiklorokin) 140 hasta ile standart tedaviye ek olarak, kolşisin alan 122 hasta kıyaslandığında mortalitede anlamlı şekilde kolşisin grubu lehine azalma saptandı (sırasıyla %84 ve %64) (52).

Otuz sekiz hastanın kolşisin ve plasebo gruplarına dağıtıldığı prospektif randomize çift kör bir çalışmada, kolşisin grubunun 7. günde ek oksijen ihtiyacı daha az (sırasıyla %6 ve %39), 10. günde taburculuk olasılığı daha fazla (sırasıyla %94 ve %83) ve kolşisin grubunun CRP regresyonu daha fazlaydı (53).

Kullanım kolaylığı, tolere edilebilirliği ve maliyeti göz önüne alındığında, hospitalizasyon ihtiyacında ve olumsuz sonuçlarda azalma sağlamak adına, ayakta tedavi alan hastalarda kolşisin göz önünde bulundurulmaya değer olsa da, ne yazık ki bu hasta grubunda kolşisin kullanımına ilişkin veri çok azdır.

Mevcut veriler, COVID-19'da kolşisin kullanımını önermek için henüz yeterli olmasa da, hala devam eden büyük bir plasebo-kontrollü, klinik bir çalışma olan Col Corona Trial (www.colcorona.net) komorbiditelerinden dolayı, komplikasyon riski yüksek olan hastalarda semptomlardan bağımsız şekilde tanıdan sonraki iki gün içinde kolşisin kullanımının etkilerini araştırmaktadır ve COVID-19'da kolşisin etkinliğine dair ek bilgiler sağlayabilir.

Sonuç olarak; kolşisin geniş bir spektrumda ve birçok hastalıkta kullanılan bitkisel kökenli bir ilaçtır. Tedavi edici ve toksik dozu birbirine yakın olduğu için dikkatli kullanılmalıdır. Modern farmakolojinin kurucularından sayılan Paracelsus'un da söylediği gibi "Her madde zehirdir. Zehir olmayan madde yoktur; zehir ile ilacı ayıran dozdur".

KAYNAKLAR

1. B. Dasgeb, D. Kornreich, K. McGuinn, L. Okon, I. Brownell, and D. L. Sackett, "Colchicine: an ancient drug with novel applications," *British Journal of Dermatology*. 2018, doi: 10.1111/bjd.15896.
2. D. Zemer et al., "A Controlled Trial of Colchicine in Preventing Attacks of Familial Mediterranean Fever," *N. Engl. J. Med.*, 1974, doi: 10.1056/nejm197410312911803.
3. T.F. Race, I.C. Paes, and W.W. Faloon, "Intestinal malabsorption induced by oral colchicine. Comparison with neomycin and cathartic agents.," *Am. J. Med. Sci.*, 1970, doi: 10.1097/00000441-197001000-00005.
4. S.L. Wallace, B. Omokoku, and N.H. Ertel, "Colchicine plasma levels. Implications as to pharmacology and mechanism of action," *Am. J. Med.*, 1970, doi: 10.1016/0002-9343(70)90043-4.
5. M. Rochdi, A. Sabouraud, C. Girre, R. Venet and J.M. Scherrmann, "Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after i.v. and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1994, doi: 10.1007/BF00194404.
6. E. Niel and J.M. Scherrmann, "Colchicine today," *Joint Bone Spine*. 2006, doi: 10.1016/j.jbspin.2006.03.006.
7. A. Sabouraud, O. Chappey, T. Dupin and J.M. Scherrmann, "Binding of colchicine and thiocolchicoside to human serum proteins and blood cells," *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 1994.
8. O. Chappey, E. Niel, M. Dervichian, J. Wautier, J. Scherrmann and D. Cattani, "Colchicine concentration in leukocytes of patients with familial Mediterranean fever," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1994, doi: 10.1111/j.1365-2125.1994.tb04328.x.
9. O.N. Chappey et al., "Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration," *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1993, doi: 10.1038/clpt.1993.161.
10. A. Gül, "Kolşisin: Yüzyıllar Boyu Damıtılan Bilgelik," *Türkiye Klin. J Rheumatol Spec. Top.*, vol. 8, no. 3, pp. 28-31, 2015.
11. A. Slobodnick, B. Shah, S. Krasnokutsky and M.H. Pillinger, "Update on colchicine, 2017," *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018, doi: 10.1093/rheumatology/kex453.
12. W.M. Bennett et al., "Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults," *Am. J. Kidney Dis.*, 1983, doi: 10.1016/S0272-6386(83)80060-2.
13. G. Aronoff and M. Brier, "Use of Drugs in Renal Failure," in *Textbook of Nephrology*, Massry SG and J. Glassock, Eds. Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp. 1583-1598.
14. A.J. Olyaei and W.M. Bennett, "Principles of drug usage in dialysis patients," in *Handbook of Dialysis Therapy*, 2008.
15. S.L. Wallace and J.Z. Singer, "Review: Systemic toxicity associated with the intravenous administration of colchicine-Guidelines for use," *Journal of Rheumatology*, 1988.
16. "Colchicine," https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-147.
17. T. Misawa et al., "Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome," *Nat. Immunol.*, 2013, doi: 10.1038/ni.2550.
18. N. Schlesinger, B.L. Firestein, and L. Brunetti, "Colchicine in COVID-19: an Old Drug, New Use," *Current Pharmacology Reports*. 2020, doi: 10.1007/s40495-020-00225-6.
19. N. Dalbeth, T.J. Lauterio, and H.R. Wolfe, "Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout," *Clinical Therapeutics*. 2014, doi: 10.1016/j.clinthera.2014.07.017.
20. Z. Li, G.S. Davis, C. Mohr, M. Nain and D. Gemsa, "Inhibition of LPS-induced tumor necrosis factor- α production by colchicine and other microtubule disrupting drugs," in *Immunobiology*, 1996, doi: 10.1016/S0171-2985(96)80027-1.
21. R.W. Jackman, M.G. Rhoads, E. Cornwell and S.C. Kandarian, "Microtubule-mediated NF- κ B activation in the TNF- α signaling pathway," *Exp. Cell Res.*, 2009, doi: 10.1016/j.yexcr.2009.08.020.
22. C. Angelidis et al., "Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action," *Curr. Pharm. Des.*, 2018, doi: 10.2174/1381612824666180123110042.
23. A. Slobodnick, B. Shah, M.H. Pillinger and S. Krasnokutsky, "Colchicine: Old and New," *American Journal of Medicine*, 2015, doi: 10.1016/j.amjmed.2014.12.010.
24. R.W. Kuncel, G. Duncan, D. Watson, K. Alderson, M.A. Rogawski and M. Peper, "Colchicine Myopathy and Neuropathy," *N. Engl. J. Med.*, 1987, doi: 10.1056/nejm198706183162502.
25. M.E. Mullins, E.A. Carrico and B.Z. Horowitz, "Fatal cardiovascular collapse following acute colchicine ingestion," *J. Toxicol. - Clin. Toxicol.*, 2000, doi: 10.1081/CLT-100100916.
26. M. Tunca, "Colchicine 2011," *RAED J.*, vol. 4, no. 1, pp. 11-16, 2012, doi: 10.2399/raed.12.001.
27. A. Tufan, D.S. Dede, S. Cavus, N.D. Altintas, A.B. Iskit, and A. Topeli, "Rhabdomyolysis in a patient treated with colchicine and atorvastatin," *Ann. Pharmacother.*, 2006, doi: 10.1345/aph.1H064.
28. E.M. Atasoy, T.R. Evrenkaya and E. Solmazgul, "Possible colchicine rhabdomyolysis in a fluvastatin-treated patient (5)," *Annals of Pharmacotherapy*, 2005, doi: 10.1345/aph.1E653.
29. R.A. Terkeltaub, D.E. Furst, K. Bennett, K.A. Kook, R.S. Crockett and M.W. Davis, "High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study," *Arthritis Rheum.*, 2010, doi: 10.1002/art.27327.
30. G.C. Borstad, L.R. Bryant, M.P. Abel, D.A. Scroggie, M.D. Harris and J.A. Alloway, "Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis," *J. Rheumatol.*, 2004.
31. E. Ben-Chetrit and M. Levy, "Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years," *Semin, Arthritis Rheum.*, 1991.

32. A. Livneh, D. Zemer, P. Langevitz, J. Shemer, E. Sohar, and M. Pras, "Colchicine in the treatment of AA and AL amyloidosis," *Semin, Arthritis Rheum*, 1993, doi: 10.1016/S0049-0172(05)80042-3.
33. S. Yurdakul et al., "A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome," *Arthritis Rheum.*, 2001, doi: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2686::AID-ART448>3.0.CO;2-H.
34. S.N. Esatoglu and G. Hatemi, "Update on the treatment of Behçet's syndrome," *Internal and Emergency Medicine*, 2019, doi: 10.1007/s11739-019-02035-1.
35. N. Matsumura and Y. Mizushima, "Leucocyte movement and colchicine treatment in Behçet's disease," *The Lancet*. 1975, doi: 10.1016/S0140-6736(75)80031-6.
36. M. Andrés, F. Sivera and E. Pascual, "Therapy for CPPD: Options and Evidence," *Current Rheumatology Reports*, 2018, doi: 10.1007/s11926-018-0739-z.
37. A. Abhishek and M. Doherty, "Update on calcium pyrophosphate deposition," *Clinical and experimental rheumatology*. 2016.
38. A. Adachi et al., "Oral colchicine monotherapy for epidermolysis bullosa acquisita: Mechanism of action and efficacy," *Journal of Dermatology*, 2016, doi: 10.1111/1346-8138.13395.
39. G. Sais, A. Vidaller, A. Jucglà, F. Gallardo, and J. Peyrí, "Colchicine in the Treatment of Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis: Results of a Prospective, Randomized Controlled Trial," *Arch. Dermatol.*, 1995, doi: 10.1001/archderm.1995.01690240061009.
40. M. Amouri et al., "Sweet's syndrome: a retrospective study of 90 cases from a tertiary care center," *Int. J. Dermatol*, 2016, doi: 10.1111/ijd.13232.
41. V. Fontes, L. Machet, B. Huttenberger, G. Lorette and L. Vaillant, "[Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases]," *Ann. Dermatol. Venerol*, 2002.
42. M. Imazio et al., "Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: Results of the CORE (Colchicine for Recurrent pericarditis) trial," *Arch. Intern. Med.*, 2005, doi: 10.1001/archinte.165.17.1987.
43. M. Imazio et al., "Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial," *Lancet*, 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(13)62709-9.
44. S.M. Nidorf, J.W. Eikelboom, C.A. Budgeon and P.L. Thompson, "Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease," *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027.
45. S. Deftereos et al., "Colchicine treatment for the prevention of bare-metal stent restenosis in diabetic patients," *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.055.
46. M. Imazio et al., "Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: Results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy," *Circulation*, 2011, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026153.
47. S. Deftereos et al., "Colchicine for prevention of early atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: A randomized controlled study," *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.031.
48. D. Prieto-Peña and B. Dasgupta, "Biologic agents and small-molecule inhibitors in systemic autoimmune conditions: an update," *Polish Arch. Intern. Med.*, 2020, doi: 10.20452/pamw.15438.
49. M.H.P. Aaron Z Reyes, Kelly A Hu, Jacob Teperman, Theresa L. Wampler Muskardin, Jean-Claude Tardif, Binita Shah, "Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine," *Ann Rheum Dis*, vol. 0, pp. 1-8, 2020, doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219174.
50. "Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 - Preliminary Report," *N. Engl. J. Med.*, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2021436.
51. S.G. Deftereos et al., "Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019, The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial," *JAMA Netw. open*, 2020, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136.
52. M. Scarsi et al., "Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome," *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217712.
53. M.I. Lopes et al., "Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19 an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial," *medRxiv*, 2020.

Yazıcı Krampı Tedavisinde Botulinum Toksin A Enjeksiyonu: Olgu Sunumu

Ayşegül Kılıç, Kadriye Öneş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sorumlu yazar: Ayşegül Kılıç • **Adres:** İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul • **E-mail:** a_gulkilic@hotmail.com

ÖZET

Yazıcı krampı göreve spesifik fokal el distonileri arasında en sık görülenidir ve kişinin mesleki yaşantısını etkilemenin yanı sıra, ilerleyen dönemlerde günlük yaşam aktivitelerinde de etkilenmeye sebep olmaktadır. Etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinemediği için tedavi seçeneklerinden de tam iyilik hali sağlanamamaktadır. Bu yazımızda, literatürde yazıcı krampı tedavisinde en etkili yöntemlerden biri olarak gösterilen Botulinum Toksin A enjeksiyonu uygulayarak takip ettiğimiz iki olgumuzu sunacağız.

Anahtar Kelimeler: Yazıcı krampı, Botulinum Toksin A, enjeksiyon.

Botulinum Toxin A Injection in The Treatment of Writer's Cramp: A Case Report

ABSTRACT

Aim: Writer's cramp is the most common task-specific focal hand dystonia, and it affects the occupational life of the person as well as the daily life activities in. Since its etiology and pathogenesis are not known exactly, full well-being cannot be achieved from treatment options. In this article, we will present two cases we observed by applying Botulinum Toxin A injection, which is shown as one of the most effective methods in the treatment of writer's cramp in the literature.

Key Words: Writer's cramp, Botulinum Toxin A, injection.

GİRİŞ

Yazıcı krampı, yazı yazma sırasında el, parmak ve ön kol kaslarında istemsiz kasılma ve duruş bozukluğu ile karakterize bir fokal el distonisidir (1). Yazıcı krampı, üst ekstremité göreve spesifik distonileri arasında en sık görülenidir. Uzun süreli yazı yazan kişilerde görüldüğü düşünölmek ile birlikte genetik faktörlerin de rol aldığı bilinmektedir. Buna rağmen hastalığın etiyoöojisi tam olarak netleştirilememiştir. Fokal el distonisinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamasa da, kanıtlar, bozulmuş nöronal inhibisyonun, motor hazırlık ve duysal işlemedeki anormalliklerin ve uyumsuz plastisitenin rol oynayabileceğini göstermektedir (2).

Hastalığın başlarında distoni göreve spesifik aktivitelerde ortaya çıkarken, hastalık kötüleştiği zaman göreve spesifik olmaktan çıkarak kişinin günlük yaşam aktivitelerini etkilemeye başlayabilir (3). Yapılan elektrofizyolojik incelemelerde, hastaların yazı yazma sırasında el ve ön kol agonist ve antagonist kaslarının eş zamanlı olarak kasıldığı ortaya konulmuştur (4). Yazıcı krampı tedavisinde; iş uğraşı terapisi, oral medikal tedaviler, Botulinum Toksin enjeksiyonları, duysal yenden eğitim, proprioseptif eğitim, tekrarlayan transkraniyal manyetik stimölasyon (rTMS) terapileri gibi pek çok tedavi yöntemi denenmiştir. Hastalık büyük çoğunlukla tedaviye dirençli seyretmektedir ve bu tedavi seçenekleri pek çok olguda yüz güldürücü olma-

mıştır. Çeşitli rehabilitasyon programlarının yanı sıra, etkilenen kaslara yönelik uygulanan Botulinum Toksin A enjeksiyonu tedavi yöntemleri arasında en çok fayda görülen olarak literatüre geçmiştir (5).

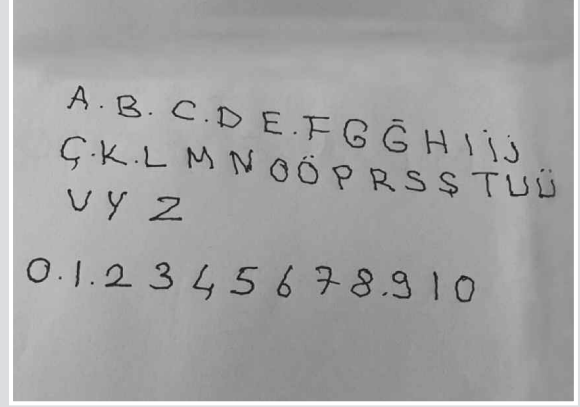
Bu olgu sunumunda Botulinum Toksin A enjeksiyonu ile tedavi edilen iki tane yazıcı kramp olgusu sunulmuş ve tedavi etkinliği literatür eşliğinde tartışılmıştır.

OLGU 1

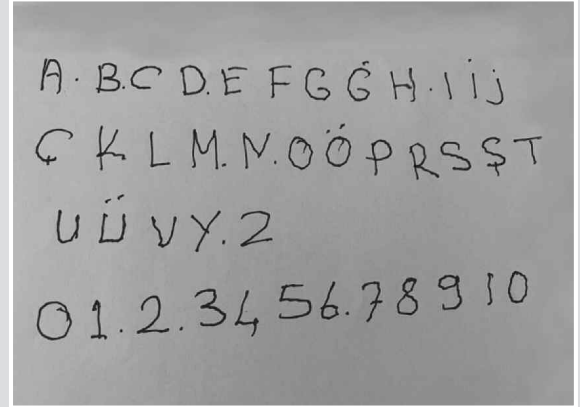
51 yaşında erkek hasta; son bir senedir yazı yazmada zorluk, yazı yazarken yorulma ve elde kasılma şikayeti ile hastanemize başvurdu. Hastanın öyküsünde elini sürekli fleksiyonda tutması gereken bir işte çalıştığı öğrenildi. Hasta yazı yazarken parmaklarında kasılmaların olduğunu, ağrı hissettiğini ve yazı yazarken elinin titrediğini ifade etti. Hasta, yazı yazma süresi uzadıkça yazı kalitesinin bozulduğundan şikayet ediyordu.

Hastanın bu şikayetleri nedeniyle fiziksel muayenenin yanı sıra, elektrofizyolojik inceleme yapıldı. İnceleme sonucu; sağ el parmak fleksör ve ekstensör kaslarında kayıtlama ile istirahatte herhangi bir aktivite gözlenmemiştir. Yazı yazma sırasında ise fleksör ve ekstensör kaslarda asenkron 7-8 Hz tremor aktivitesi saptanmıştır (yazıcı tremoru) olarak raporlandı. Hastaya ultrasonografi eşliğinde etkilenen kaslara yönelik Botulinum Toksin A enjeksiyonu yapıldı. Tedavinin etkinliği, yazının kalitesi, yazma hızı, yazma sırasındaki postür değişikliği ve yazı yazma kolaylığı parametreleri ile değerlendirildi. Yazma hızı 2 dakikalık yazma testi ile hesaplandı (6). Hasta, en-

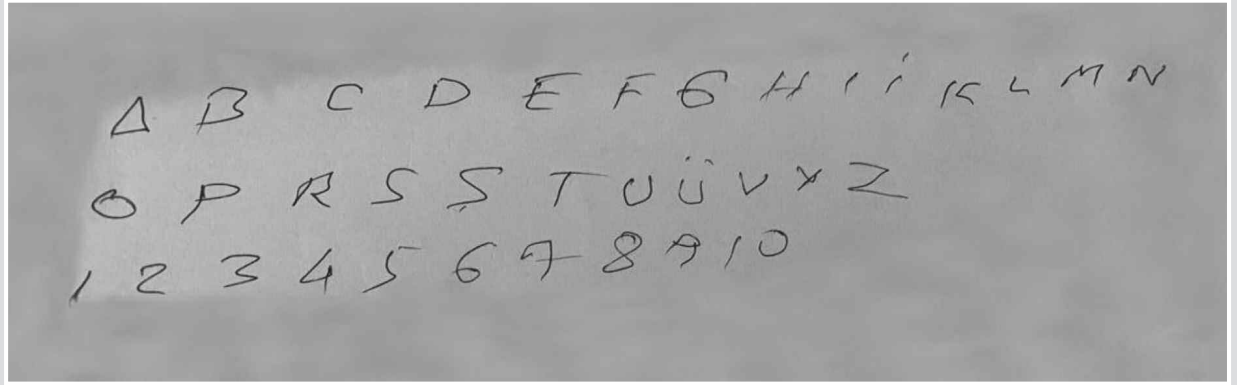
FOTOĞRAF 1: Tedavi öncesi.



FOTOĞRAF 2: Tedavi sonrası.



FOTOĞRAF 3: Tedavi öncesi.



jeksiyon öncesinde ve enjeksiyon etkinliğinin maksimum olduğu üçüncü haftada değerlendirildi. Tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü haftasındaki yazı örnekleri (**Fotoğraf 1**) ve (**Fotoğraf 2**)’de görülmektedir.

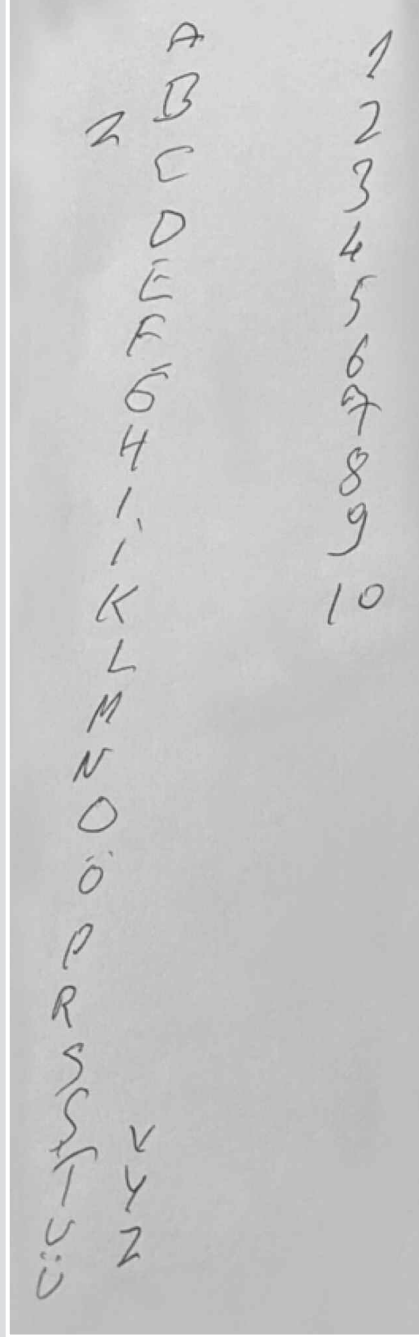
Hastanın enjeksiyon öncesi dakikadaki yazma hızı 10 kelime ile sınırlıyken, enjeksiyon sonrası üçüncü haftada yazma hızı dakikada 17 kelime olarak artmıştı. Hastanın yazı kalitesinde bir miktar düzelme sağlanmış olmasına rağmen, en çok olumlu etki gösteren parametreler yazma hızı ve yazı yazma sırasında yaşanan zorluğun azalmasıydı. Hastanın Botulinum Toksin A enjeksiyonu sonrası, üçüncü ayda şikayetleri tekrar artmaya başladığı için yeniden enjeksiyon planlandı.

OLGU 2

59 yaşında erkek hasta, 20 yıldır yazı yazmada zorlanma ve kasılma şikayeti nedeniyle hastanemize başvurdu. Mesleği mücevher tasarımcılığı olan hasta, bu şikayetler nedeniyle mesleğini yapmakta zorlandığını belirtti. Başlarda sadece yazı yazma sırasında ve el işçiliği gerektiren işleri yaparken zorlandığını ifade ederken, hastalığın ilerleyen zamanlarında tokalaşma ve elde yük taşıma gibi günlük yaşam aktivitelerinde de zorlandığını söyledi. Son zamanlarda ise gece uykuda bile istemsiz kasılmalarının olduğunu belirtti. Hastanın yapılan fiziksel muayenesinde yazı yazma sırasında 3, 4 ve 5. Parmaklarda fleksiyon postürünün geliştiği gözlemlendi.

Hastanın yazı yazarken tremoru ortaya çıkıyordu

FOTOĞRAF 4: Tedavi sonrası.



ve yazma sırasında yorgunluk geliyordu. Hastaya ultrasonografi eşliğinde etkilenen kaslara Botulinum Toksin A enjeksiyonu planlandı. Tedavinin etkinliği bir önceki hastada olduğu gibi yazının kalitesi, yazma hızı, yazma sırasındaki postür değişikliği ve yazı yazma kolaylığı parametreleri ile değerlendirildi. Yazma hızı 2 dakikalık yazma testi ile hesaplandı (6). Hasta, enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon etkinliğinin maksimum olduğu üçüncü haftada değerlendirildi. Hastanın enjeksiyon öncesi yazma hızı dakikada 9 kelimeyken, tedavi sonrasında yazma hızı dakikada 14 kelime olarak artış göstermişti. Yazma kolaylığında ise iyileşme mevcuttu. Hasta günlük yaşam aktivitelerinde artık eskisi kadar zorlanmadığını ve gece kasılmalarının azaldığını ifade etti. Hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası yazı örnekleri (**Fotoğraf 3**) ve (**Fotoğraf 4**)’te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Fokal el distonisi, belirli, genellikle aşırı uygulanan bir aktivitenin performansı sırasında görülen anormal motor aşırı aktivasyon ile karakterize edilen bir hareket bozuklukları grubudur. Distoniye tetikleyen aktivite kişinin mesleği ile ilişkili olabilir. Böyle bir durumun gelişmesi, özellikle semptomlar şiddetli ise kişinin geçimini

bile etkileyebilir. Son yıllarda fokal el distonisinin etiyojisi, risk faktörleri ve patofizyolojisinin anlaşılmasında ilerleme kaydedilmiş olsa da, yüz güldürücü tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır.

Bilinen yedi Botulinum Toksin serotipinin (Tip A-G) her biri, periferik kolinerjik nöronlarda degradasyon için spesifik bir Snare proteinini hedefler. Böylece asetilkolinin aşağı yönde nöromusküler kavşağa salınmasını önler. Sonuç olarak, kemodenevasyon ve ardından gelen kas paralizi, Botulinum Toksin bozunmasına ve Snare proteinlerinin yenilenmesine kadar birkaç ay devam eder (7). Nöromusküler kavşakta asetilkolin salınımının inhibisyonunun Botulinum Toksin enjeksiyonunun etki mekanizmasının önemli bir bileşeni olduğuna inanılırken, Botulinum Toksin'in ayrıca kas içciklerinden merkezi sinir sistemine afferent duyuşal girdiyi azaltmak ve sensorimotor yolları değiştirmek için gama motor nöronlarda periferik olarak etki ettiğine dair artan kanıtlar vardır (8).

Birden fazla çalışma, fokal el distonisi tedavisinde Botulinum Toksin enjeksiyonunun uzun süreli tedavi faydalarını göstermiştir. Tedavi amacı hastadan hastaya değişiklik gösterse de, pek çok hastada amaç normal el fonksiyonlarının yeniden kazanılmasıdır. Rivest ve arkadaşları 12 tane yazıcı krampı mevcut hastaya seçilmiş kaslara Botulinum Toksin A enjeksiyonu yaparak sonuçları değerlendirdi. 12 hastadan 11'i yazı yazma kolaylığı açısından fayda bildirdi ve 7'sinde ise önemli iyileşme sağlandı. 12 deneğin 10'u yazı yazma sırasındaki rahatsızlık hissinin tamamen giderildiğini ifade etti (9). Tsui ve arkadaşlarını yaptığı çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada ise çalışma grubundaki 20 hastadan 12'sinin Botulinum Toksin A enjeksiyonu sonrası, kalem kontrolünde iyileşme gözlemlendiğini, ancak hastalardan sadece 4'ünün yazı kalitesinin arttığını göstermişlerdir (10).

Chen ve arkadaşları Botulinum Toksin enjeksiyonu sonrasında yazının okunabilirliğini düzeltmekten çok yazı yazmayı kolaylaştırdığını ifade etmişlerdir (11). Bizim hastalarımızda da benzer şekilde yazı yazma kolaylığındaki artış daha fazla olmuştur. Botulinum Toksin'in birincil yan etkisi ise seçilen kastaki güçsüzlüktür. Eşzamanlı motor zayıflığa neden olmadan distonik semptomları azaltmak arasında hassas bir denge kurulmalıdır. Rivest ve arkadaşları en aktif kasları, doğru bir şekilde tanımlamak ve normal komşu

kasların zayıflamasını önlemek için EMG'nin kullanılmasını önermektedir (9). Biz hastalarımızda günlük yaşam aktivitelerinin bozulmasına neden olacak ölçüde bir kas zayıflığı gözlemlenmedi.

Yazı yazma birçok kasın koordineli olarak çalıştığı kompleks bir görevdir. Fokal el distonisine sahip hastalar, mesleki kayıpların yanı sıra, ilerleyen dönemlerde günlük yaşam aktivitelerini engelleyen durumlar ile karşı karşıya kalabilmektedir. Yazı yazma işinin kompleksliği nedeniyle Botulinum Toksin A enjeksiyonu pek çok hastanın semptomlarında iyileşmeye neden olsa da, normal el fonksiyonlarının tam olarak geri kazanılmasında tek başına yeterli değildir. Hastalığın patofizyolojisinin tam olarak ortaya konulup normal el fonksiyonlarının kazanılmasını hedefleyen tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Goldman, J.G. (2015). Writer's cramp. *Toxicon*, 107, 98-104.
2. Altenmüller E, Jabusch H.C. Focal dystonia in musicians: phenomenology, pathophysiology, triggering factors and treatment. *Med Probl Perform Art* 2010; 25(1):3-9.
3. Hallett, M. (2006). Pathophysiology of writer's cramp. *Hum. Mov. Sci.* 25 (4-5), 454-463.
4. Karatepe A. Botulinum Toxin Type-A Injection In The Treatment Of Focal Hand Dystonia: Case Report. *Turk J Phys Med Rehab* 2006; 52:181-4.
5. Das, C.P. Dressler, D., Hallett, M., 2006. Botulinum toxin therapy of writer's cramp. *Eur. J. Neurol.* 13 (1), 55-59.
6. Jedynak P, Tranchant C, de Beyl DZ. Prospective clinical study of writer's cramp. *Mov Disord* 2001; 16:494-9.
7. Simpson LL (2004) Identification of the major steps in botulinum toxin action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44:167-193.
8. Rosales RL, Dressler D (2010) On muscle spindles, dystonia and botulinum toxin. *Eur J Neurol* 17 (Suppl 1):71-80.
9. Rivest J, Lees AJ, Marsden CD. Writer's cramp: treatment with botulinum toxin injections. *Mov Disord* 1991; 6:55-9.
10. Tsui JKC, Bhatt M, Calne S, Calne DB. Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp: A double-blind study. *Neurology* 1993; 43:183-5.
11. Chen R, Karp BI, Goldstein SR, Bara-Jimenez W, Yaseen Z, Hallett M. Effect of muscle activity immediately after botulinum toxin injection for writer's cramp. *Mov Disord* 1999; 14:307-12.

Parkinsonizm Bulgularıyla Prezente Olan CADASIL Sendromu

Büşra Şirin, Fatma Nur Kesiktaş, Aysel Tekesin, Sedef Ersoy

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sorumlu yazar: Büşra Şirin • **Adres:** İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi • **E-mail:** bsrn080@gmail.com

ÖZET

Subkortikal Enfarkt ve Lökoensefalopati ile giden Otozomal Dominant Serebral Arteriyopati (CADASIL), derin beyaz cevherde hiperintens görünüm ve subkortikal infarktlarla karakterize bir küçük damar hastalığıdır. İnme, auralı migren, kognitif değişiklikler, mood değişikliği ve demans gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik semptomlarla prezente olan nadir bir herediter hastalıktır. Bu sendrom, 19. kromozom üzerinde yer alan NOTCH3 geninde meydana gelen bir mutasyondan kaynaklanmaktadır. Genetik test tanı için altın standart olmakla birlikte, klinikte kranial manyetik rezonans görüntüleme, en kullanışlı tanı yöntemidir. Bu olgu sunumunda parkinsonizm bulgularıyla prezente olan CADASIL sendromlu 47 yaşında erkek hasta anlatılacaktır.

Anahtar kelimeler: Lökoensefalopatiler, CADASIL, rehabilitasyon.

CADASIL Syndrome Presented With Parkinsonism Symptoms

ABSTRACT

Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL), a small vessel disease, is characterized with deep white matter hyperintensities and subcortical infarcts. CADASIL is a rare hereditary disease that presents with various neurological and psychiatric symptoms, such as stroke, migraine with aura, cognitive changes, mood disorders, and dementia. This syndrome is caused by dominantly acting mutations in the NOTCH3 gene located on chromosome 19. Genetic testing is the gold standard for diagnosing this condition, but clinically, the most useful diagnostic tool is cranial magnetic resonance imaging. In this case report, a 47-year-old male patient with CADASIL syndrome presented with parkinsonism symptoms will be described.

Key Words: Leukoencephalopathies, CADASIL, rehabilitation.

GİRİŞ

Subkortikal Enfarkt ve Lökoensefalopati ile giden Otozomal Dominant Serebral Arteriyopati (CADASIL), ilk olarak Fransız araştırmacılar Marie-Germaine Boussier ve Elisabeth Tournier-Lasserre tarafından 1993 yılında tanımlanmış ve isimlendirilmiştir (1). CADASIL sendromu, derin beyaz cev-

herde hiperintens görünüm ve subkortikal infarktlarla karakterize bir küçük damar hastalığıdır (2). Batı İskoçya’da yapılmış bir çalışmada prevalansı 100.000 erişkin hastada 1,98 olarak saptanmıştır (3). 19. kromozom yerleşimli NOTCH3 genindeki bir mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır (4). Otozomal dominant kalıtımla aktarılan bu hastalık, aynı aile

üyeleri olsa dahi, etkilenen kişilerde farklı fenotipik özellikler göstermektedir (5-7). Pozitif aile öyküsü önemli olmakla birlikte hastada, “de novo mutasyon” gerçekleşebileceğinden aile öyküsünün mutlak gerekliliği bulunmamaktadır. Diğer aile üyelerinin de genetik danışmanlık almaları sağlanmalıdır. Sıklıkla 10-40 yaşları arasında belirti vermekte ve cinsiyet farkı gözlemlenmemektedir. Başlıca klinik bulguları; geçici iskemik atak, inme, psikiyatrik semptomlar, auralı migren (aurasız da olabilmekte), erken başlangıçlı demans ve epileptik nöbetler şeklindedir. İskemik bulgular subkortikaldir ve küçük arter tutulumuna bağlıdır. Semptom veren hastaların yaklaşık %75’inde izlenmektedir (8, 9). Tekrarlayan iskemik inmeler sonucunda psödobulber paralizi, üriner inkontinans ve yürüme bozukluğu klinik tabloya hakim olur. Auralı migren sıklıkla ilk belirti olarak karşımıza çıkmaktadır ve olguların yaklaşık %40’ında görülmektedir. Ortalama sağ kalım erkeklerde 64,6 yıl, kadınlarda 70,7 yıl olarak bildirilmiştir (10). En sık ölüm sebebi alt solunum yolu enfeksiyonları ve sekonder nedenlerdir (11).

OLGU

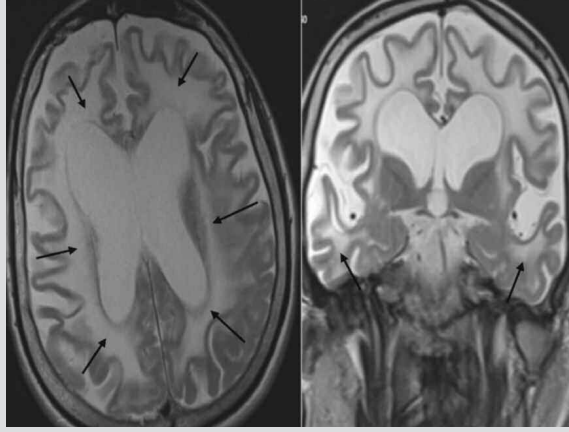
Kuadriparezisi olan 47 yaşında erkek hasta, rehabilitasyon amacıyla kliniğimize başvurdu. Hasta yakınıyla yapılan görüşmede, çocukluğundan beri sık sık düşme öyküsü olan hastanın, düşmelerinin 2-3 yıldır artış gösterdiği, 1 yıldır yatağa bağımlı hale geldiği, öncesinde zorlukla da olsa yürüyebildiği öğrenildi. Öyküsünden geçirilmiş serebrovasküler olayı düşündürecek bir bilgi edinilmedi. Hastanın kooperasyonu zayıftı, komutları kısmen yerine getirmekle birlikte sözlü yanıt alınamıyordu. Oturma dengesi ve ayakta dengesi yoktu. Üst ekstremitelerde rijidite saptandı, alt ekstremitelerde tonus immobilizasyona bağlı spastikti. Fizik muayenede Modifiye Ashworth Skalası (MAS) ile değerlendirildiğinde bilateral diz fleksörlerinde MAS 4, bilateral ayak bileğinde MAS 3 spastisite saptandı. Derin tendon refleksleri her iki üst ve alt ekstremitelerde hiperaktif olarak değerlendirildi. Taban cildi refleksi bilateral ekstansördü. Bilateral Achille klonusu mevcuttu. Dört ekstremitelerde yaygın tonus artışı ve kooperasyon zayıflığı nedeniyle kas gücü muayenesi yapılamadı. Hastaya daha önce uygulanan Kısa Akıl Mua-

yenesi (KAM) 18/30, Global Değerlendirme Ölçeği 70 olarak değerlendirilmişti. Hastanın nörolojik değerlendirmesinde pupilla ışık refleksi bilateral pozitif, pupiller izokorikti. Hastada taraf bulgusu saptanmadı. Hipomimi mevcuttu. Myerson bulgusu tespit edildi. Ambule olabildiği dönemlerde sık düşme öyküsü ve amcasında parkinson hastalığı olan hastanın bulguları vasküler parkinsonizmle uyumlu olarak değerlendirildi. Düşme öyküleri postural instabiliteye bağlandı. Tedavisi düzenlendi.

Parkinsonizm bulgularının periventriküler yaygın iskemik gliozise bağlı olduğu düşünüldü. Zaman zaman uykusuzluk ve huzursuzluk artışı, hezeyanlarının mevcut olduğu ve psikiyatri polikliniğine başvuruları olduğu öğrenildi. Ayrıca dış merkezde demans tanısıyla takip edildiği bilgisi edinildi. Tek taraflı, uzun süren şiddetli baş ağrısı atakları olduğu öğrenildi. Bu da bize, migren tipi baş ağrısı atakları olduğunu telkin ediyordu. Çekilen kranial bilgisayarlı tomografide bilateral periventriküler beyaz cevherde yaygın lusensi artışı mevcuttu. Küçük damar hastalığı şüphesi şeklinde raporlanmış olup, bilateral temporal lob anterior kesimlerinde sekel hipodens alanlar saptandı. Hipodens alanların dağılımının diffüz olması ve temporal lob anteriorlarının daha fazla etkilenmesi ön planda CADASIL sendromu lehine değerlendirildi. Çekilen kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) T2 ağırlıklı görüntülerde bilateral serebral hemisferlerde, periventriküler ve supraventriküler beyaz cevherde subkortikal U fiberlerine kadar uzanan diffüz intensite artışları gözlemlendi.

Beyaz cevherde temporal lob anterior kesimlerinde subkortikal alanların tutulumu mevcuttu (**Fotoğraf 1**). Bu bulgu, CADASIL sendromu için tipik olarak değerlendirilmektedir. Aile öyküsü sorgulandığında, hastanın dört çocuğu olduğu, çocuklarının hiçbirinde CADASIL sendromu bulgularının gözlenmediği; anne, baba ve kardeşlerinde de benzer belirtilerin görülmediği, bir kız kardeşinin 20’li yaşlarda bilmedikleri bir hastalıktan öldüğü öğrenildi. Hastaya germe, güçlendirme egzersizleri ile oturma dengesi ve ayakta denge kazandırmaya yönelik bir rehabilitasyon programı uygulandı. Hastaya solunum terapisi uygulandı. Solunum egzersizleri verildi. Rehabilitasyon programı tamamlanan hastanın mevcut tonus düzeyinde azalma gözlemlendi.

FOTOĞRAF 1: Sırasıyla T2 ağırlıklı aksiyel ve koronal MRG kesitlerinde bilateral serebral hemisferlerde, periventriküler beyaz cevherde subkortikal U fiberlerine kadar uzanan diffüz intensite artışları gözlenmektedir. Beyaz cevherde temporal lob anterior kesimlerinde subkortikal alanların tutulumu mevcuttur (siyah oklar).



TARTIŞMA

Otozomal dominant bir sendrom olan CADASIL sendromunda tipik bulgular tekrarlayan iskemik ataklar, migren tipi baş ağrısı atakları, duygudurum bozuklukları gibi psikiyatrik semptomlar olmakla birlikte, Zhixia Ren ve ark.'nın (12) incelediği olguda; bel ağrısı, saç kaybı ve parkinsonizm bulguları saptanmıştır. Bizim olgumuzda da saç kaybı ve parkinsonizm bulguları gözlenmektedir. Bu durum CADASIL sendromunun heterojen bir fenotipte karşımıza çıkabileceğini bize hatırlatmaktadır. Tanı için klinik ve radyolojik olarak patognomonik bir bulgu yoktur. Klinikte en çok faydalanan tanı yöntemi olan kranial MRG'de T2 ve FLAIR ağırlıklı kesitlerde yaygın beyaz cevher hiperintensiteleri, laküner enfarktler, anterior temporal lob ve eksternal kapsül tutulumu izlenmesi CADASIL için tipik bulgulardır ve hastalığın henüz semptom vermediği dönemlerde de saptanabilmektedir (13). Aile öyküsü ve tipik klinik semptomlarla da desteklendiğinde ileri tanısal işlemlere geçilmelidir. Kesin tanı cilt biyopsisinde küçük damar tutulumunun gösterilmesi ya da genetik inceleme yardımıyla konulmaktadır. Hastaya genetik

analiz yapılmadığından, taburculuk sonrası genetik inceleme açısından ilgili merkeze yönlendirildi. CADASIL sendromu ön tanısıyla NOTCH3 gen mutasyon analizi yapılması önerildi. Aileye gerekli bilgiler verildi. CADASIL sendromlu hastalara yönelik henüz kanıtlanmış bir tedavi bulunmamıştır.

Pragmatik ve semptomaya yönelik tedaviler uygulanmaktadır. Baş ağrısı ataklarını yoğun yaşayan hastalarda profilaktik olarak antiepileptik ajanlardan ve beta blokörlerden faydalanılabilir. Ayrıca yapılan araştırmalarda asetazolamid de etkili bulunmuştur. Ancak akut tedavide ergotlar ve triptanlar gibi vazokonstrükte edici ajanlardan kaçınmak gerekir (14, 15). İskemik atakları önlemek için antiplatelet ajanlardan faydalanılır. İntrakranial hemoraji oluşumunu artırma riskinden dolayı antikoagülanlar ön planda düşünülmez. Hipertansif seyreden hastalarda kan basıncı kontrolü yapılırken serebral hipoperfüzyon gelişme riski göz önünde bulundurulmalıdır. Hiperkolesterolemi mevcut olan hastalarda statin kullanımının serebral kan akımının artışı sağladığı gösterilmiştir (16).

Sonuç olarak, CADASIL sendromu nadir bir sendrom olmakla birlikte, heterojen fenotipte karşımıza çıkan bir hastalıktır. Vasküler kognitif yetersizlik ve kalıtsal gelişen inmenin yetişkinlerde gözlenen en sık sebebi olarak bilinmektedir. Tipik semptomlar gelişen hastalarda akla gelmeli, parkinsonizm bulguları gibi nadir klinik manifestasyonları da olabileceği hatırlanmalı, aile öyküsü sorgulanmalı ve gereği halinde kranial görüntüleme ve genetik testlerle desteklenmelidir. Progresif seyredebilen bu hastalıkta uygulanacak rehabilitasyon programları, psikiyatrik destek, ailenin bilgilendirilmesi ve sağlanabilecek genetik danışmanlık son derece önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tournier Lasserre E, Joutel A, Melki J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. Nat Genet 1993; 3:256-259. <https://doi.org/10.1038/ng0393-256>.
2. Kumral E, Tarlacı S. Vasküler demanslar. Noro Psikiyatr Ars 1999; 36:90-96.
3. Razvi SSM, Davidson R, Bone I, Muir KW. The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in the

- west of Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:739-741. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.051847>.
4. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 383:707-710. <https://doi.org/10.1038/383707a0>.
 5. Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, et al. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002; 59:1134-1138. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.8.1134>
 6. Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, Chan S, Chin SS, Mohr JP. The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. *Stroke* 1999; 30:1230-1233. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.6.1230>.
 7. Dichgans M. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: phenotypic and mutational spectrum. *J Neurol Sci* 2002; 15:203-204. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(02\)00270-8](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00270-8).
 8. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 1998; 44:731-739. <https://doi.org/10.1002/ana.410440506>.
 9. Razvi SSM, Bone I. Single gene disorders causing ischemic stroke. *J Neurol* 2006; 253:685-700. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0048-8>.
 10. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *J Clin Aesthet Dermatol* 2013; 6:29-33.
 11. Opherck C, Peters N, Herzog J, Luedtke R, Dichgans M. Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain* 2004; 127:2533-2539. <https://doi.org/10.1093/brain/awh282>.
 12. Ren Z, Chen S, Shi Y, et al. CADASIL with clinical manifestations of baldness, lumbago and Parkinson's symptoms. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2017; 34:821-825. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2017.06.008>.
 13. Stromillo ML, Dotti MT, Battaglini M, et al. Structural and metabolic brain abnormalities in preclinical cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:41-47. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.155853>.
 14. Weller M, Dichgans J, Klockgether T. Acetazolamide-responsive migraine in CADASIL. *Neurology* 1998; 50:1505. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.5.1505>.
 15. Forteza AM, Brozman B, Rabinstein AA, Romano JG, Bradley WG. Acetazolamide for the treatment of migraine with aura in CADASIL. *Neurology* 2001; 57:2144-2145. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.11.2144>.
 16. Endres M, Laufs U, Huang Z, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:8880-8885. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.15.8880>.

İstanbul Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin bir yayın organı olup fiziksel tıp ve rehabilitasyon alanlarında yapılmış olan hakem değerlendirmesi sonucunda kabul edilen araştırma yazılarını içerir. İstanbul Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi'nde orijinal araştırma makaleleri, derlemeler, olgu sunumları, editöre mektuplar, bilimsel mektuplar, eğitim yazıları, kongre, toplantı veya literatür özetleri ile kongre duyuruları da yayınlanır.

İstanbul Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi'nin yayın dili Türkçe ve İngilizce olup yazım dili Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu'na uygun olmalıdır.

Dergiye yollanan yazılar daha önce başka bir elektronik ya da basılı ortamda yayınlanmış olmamalıdır. Dergiye gönderilmeden önce bir toplantıda sunulmuş olan çalışmalar için, sunulan kongrenin adı, şehri ve ülkesi ile kongre tarihleri bildirilmelidir.

Yazıların yayınlanmak üzere kabul edilmesi için öncelikli koşullar; özgün olması, bilimsel

düzeyinin yüksek olması ve atıf alma olasılığının bulunmasıdır.

Dergide yayınlanan yazılarda kullanılmış olan kaynakların, görüşlerin, bulguların ve sonuçların sorumluluğu yazar veya yazarlarına aittir. İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, editör, yardımcı editörler ve derginin yayıncısı olan yayınevi dergide yayınlanan yazıların içeriği ile ilgili herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Yazarlar, yazının değerlendirilmesinden başlayarak, ulusal ve uluslararası yasalara uygun olarak her türlü telif haklarını dergiye devrederler. Bunun için tüm yazarlar tarafından Yayın Hakkı Devir Formu imzalanmalı ve Hastane Başhekimliği'ne gönderilmelidir. Yazının içinde kullanılan metin, tablo, şekil, fotoğraf ile diğer tüm içeriklerin ulusal ve uluslararası telif hakları ile ilgili mali ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir.

Yardım ve destek alınarak yapılan araştırmalarda, yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar yazının sonunda bildirilmelidir. Çıkar ça-

tışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalıdır.

Yazım formatı dergi kurallarına ve International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) tarafından hazırlanan ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2014 - www.icmje.org) kurallarına uygun olmalıdır.

Dergide yayınlanmak üzere gönderilen çalışmaların tümünde etik kurul onayı bulunmalıdır. Dergiye gönderilen yazıların ön değerlendirmeleri, dergi yayın kurulu tarafından yapılır. İntihal, kopya gibi bir etik ihlali söz konusu olursa Committee on Publication Ethics (COPE) kılavuzları çerçevesinde işlem yapılır. Ön değerlendirme sürecinden geçen yazılar iki hakeme gönderilir. Yazarlar, metinde büyük bir değişiklik olmaması kaydıyla editör ve yardımcı editörler tarafından gerekli görülen düzeltmelerin yapılmasını kabul ederler.

Hastaların mahremiyet hakları sebebiyle bilgilendirilmiş onam

alınmalıdır.

Yazılar basıma kabul edildikten sonra yazar listesinde bir değişiklik yapılamaz.

Yazı dosyaları Microsoft Office Word programı ile hazırlanmalıdır.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

İlk sayfa Türkçe ve İngilizce dillerinde yazılan özet sayfasıdır.

Türkçe Özet; Amaç, Yöntem, Bulgular, Sonuç alt başlıklarını içerecek şekilde, en fazla 250 kelime olmalıdır.

İngilizce Özet (Abstract); Aim, Method, Results, Discussion alt başlıklarını içermeli, en fazla 250 kelime olabilir.

Anahtar sözcükler: Türkiye Bilim Terimleri'ne uygun olmalıdır. Türkiye Bilim Terimleri; National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) terimlerinin Türkçe karşılıklarını içeren anahtar kelime dizini- dir (Bkz: [http:// www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)). En az üç, en fazla altı anahtar kelime olabilir. Anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce olarak özetin hemen altına yazılmalıdır.

Ana Metin; Giriş, Yöntem, Bulgular, Tartışma alt başlıklarını içerir ve en fazla 5000 kelime olabilir.

Kaynaklar ve Tablolar yazının sonunda bulunmalıdır. Kaynaklar en fazla 50 adet olabilir.

Şekil ve fotoğraflar JPEG veya TIFF formatında olması gerekir.

İstatistiksel Analiz, Gereç

ve Yöntemler bölümünün son kısmında ayrı bir alt başlık altında olmalıdır. Kullanılan yazılım belirtilmelidir.

OLGU SUNUMU

Özet alt başlıklara ayrılmadan yazılır. 150 kelimeyi geçmemelidir. Anahtar kelimeler , Türkiye Bilim Terimleri'ne uygun olmalıdır. Türkiye Bilim Terimleri; National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) terimlerinin Türkçe karşılıklarını içeren anahtar kelime dizini- dir (Bkz: <http://www.bilimterimleri.com>). En az üç, en fazla altı anahtar kelime olabilir. Anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce olarak ilgili özetin hemen altına yazılmalıdır.

Ana Metin; Giriş, Olgu ve Tartışma alt başlıkları şeklinde yazılmalıdır. Kaynaklar ve Tablolar ana dosyada bulunmalıdır. Şekiller ve fotoğraflar JPEG veya TIFF formatında olmalıdır. Olgu sunumu türündeki yazıların ana metinleri 1500 kelime ile sınırlandırılmalıdır. Kaynaklar en fazla 20 adet olabilir. Hasta onamı alınmış olmalı ve yazıda bildirilmelidir.

KAYNAKLAR

Kaynaklar metin içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi adları National Library of Medicine formatına göre kısaltılmış olmalıdır (Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd

ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 - [updated 2011 Sep 15; cited Year Month Day]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/citing-medicine>). Altı ya da daha az sayıda yazarı olan kaynaklarda tüm isimler yazılmalıdır. Yazar sayısı altıdan fazla olduğunda, ilk altı yazarın adı yazılmalı ve Türkçe kaynaklarda ve ark., İngilizce kaynaklarda ise et al. olarak devam edilmelidir.

Kaynak yazımı için örnek;

Dergide basılmış makale: Mourtzinos A, Stoffel J.T. Management goals for the spina bifida neurogenic bladder: a review from infancy to adulthood. Urol Clin North Am 2010; 37(4):527-35.

Kitap bölümü: Kıratlı BJ. Immobilization Osteopenia. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. Osteoporosis, 2nd editors. San Diego (CA). Academic Press 2001; P.207-21.

İleride basılacak olan makaleler: Khan F, Amatya B, Elmalik A, Lowe M, Ng L, Reid I, Galea MP. An enriched environmental programme during inpatient neuro-rehabilitation: A randomized controlled trial. J Rehabil Med. 2016 Apr 5. doi: 10.2340/16501977-2081. [Epub ahead of print].

Elektronik formatta yayımlanmış makale: Oh D.W. Community Ambulation; Clinical Criteria for Therapists' Reasoning and Decision-making in Stroke Rehabilitation. Int J Phys Med Rehabil 2013, 1:4 <http://dx.doi.org/10.4172/jpmr.1000126>'den ulaşılabilir.

