

AKUT VE SUBAKUT NÖROPATİLER

Doç. Dr. Mesut GÜNGÖR

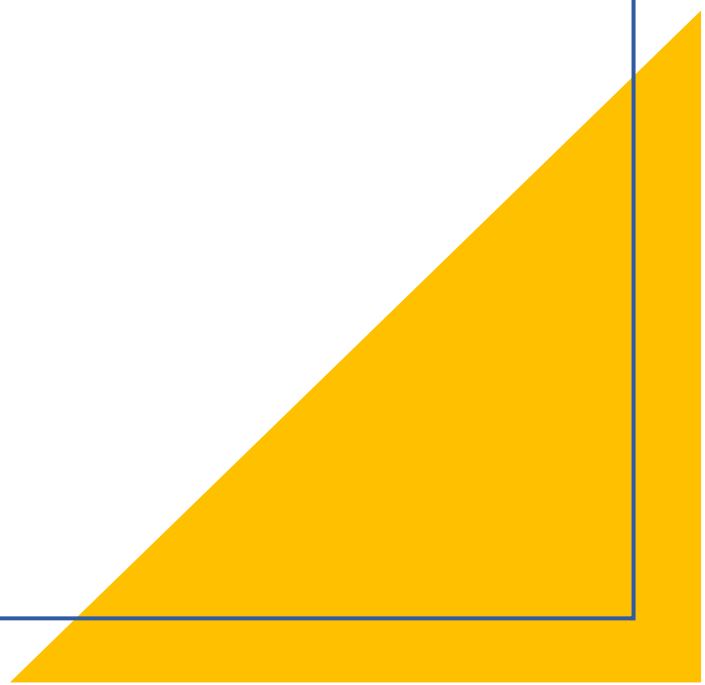
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

TANIM

- Periferik sinirlerin ani (saatler veya günler içinde) hasar görmesiyle ortaya çıkan,
- Hızlı başlangıçlı ve genellikle ilerleyici bir klinik tablodur.
- Semptomlar tipik olarak 4 haftadan kısa sürede maksimum şiddetine ulaşır.
- Akut nöropatiler, motor, duyuşal veya otonomik disfonksiyon ile karakterizedir.
- Altta yatan nedenlere bağlı olarak geri dönüşümlü veya kalıcı olabilir.

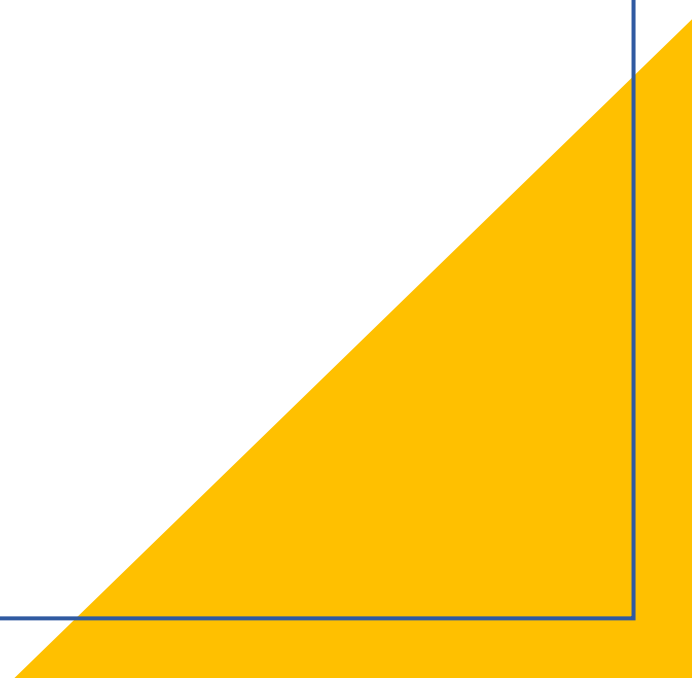
AKUT/SUBAKUT NÖROPATİLER

- A. Otoimmün/inflamatuvar nöropatiler
 - B. Enfeksiyöz nöropatiler
 - C. Toksik nöropatiler
 - D. Metabolik/Nutrisyonel nöropatiler
 - E. Herediter nöropatiler (akut/subakut alevlenmelerle seyreden)
 - F. Travmatik/vasküler nöropatiler
 - G. Diğer nedenler
- 

A. OTOİMMÜN/İNFLAMATUAR NÖROPATİLER

- I. Guillain-Barré Sendromu (GBS)
 - ✓ Akut inflammatuar demiyelinizan polinöropati (AIDP)
 - ✓ Miller Fisher Sendromu
 - ✓ Aksonal formlar (AMAN, AMSAN)
- II. Kronik inflammatuar demiyelinizan polinöropati (CIDP) (subakut başlangıçlı formları)
- III. Vaskülitik nöropatiler (örn. SLE, poliarteritis nodosa ile ilişkili mononöritis multipleks)
- IV. Multifokal motor nöropati (MMN) (subakut formları)
- V. Paraneoplastik nöropatiler (örn., nöroblastom ile ilişkili)

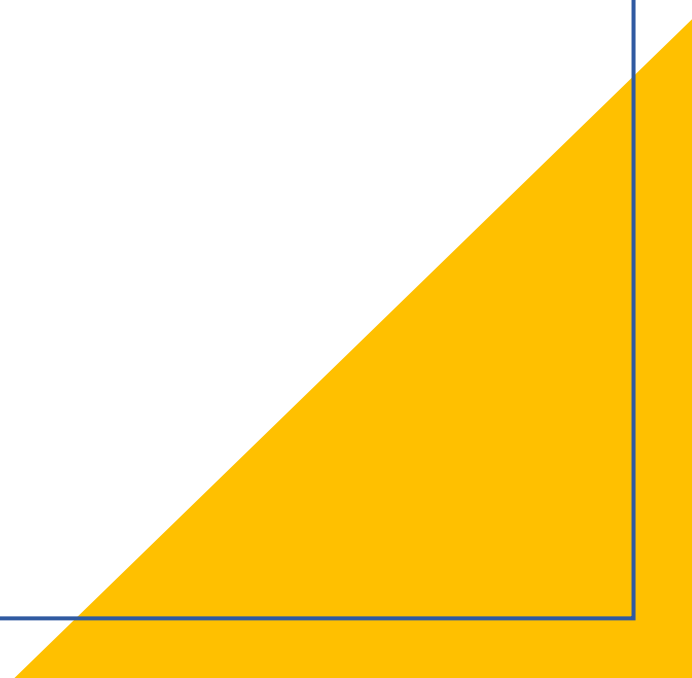
B. ENFEKSİYÖZ NÖROPATİLER

- I. Lyme hastalığı (özellikle radikülopati veya fasiyal paralizi)
 - II. Botulizm (infantil botulizm, toksin kaynaklı)
 - III. Difterik nöropati (toksin kaynaklı)
 - IV. HIV ilişkili nöropatiler (akut/subakut başlangıçlı)
 - V. Herpes virüs enfeksiyonları (postherpetik nöropati)
 - VI. Polio ve polio-benzeri sendromlar
 - VII. Kene paralizisi (toksik nöropati)
 - VIII. İdiopatik/postenfeksiyöz nöropatiler
- 

C. TOKSİK NÖROPATİLER

- I. Kemoterapi kaynaklı (vinkristin, sisplatin)
- II. Ağır metal zehirlenmeleri (kurşun, civa, arsenik)
- III. Organofosfat zehirlenmesi
- IV. Alkol kaynaklı nöropati (nadiren çocuklarda)

D. METABOLİK/NUTRİSYONEL NÖROPATİLER

- I. Vitamin eksiklikleri (B1, B6, B12, E vitamini)
 - II. Akut intermittan porfiri (akut ataklarda nöropati)
 - III. Üremik nöropati (böbrek yetmezliği ile)
 - IV. Diyabetik nöropati (subakut formlar)
- 

E. HEREDİTER NÖROPATİLER (Akut/Subakut Alevlenmelerle Seyreden)

- I. Hereditör basıya duyarlılık nöropatisi (HNPP)
- II. Porfirik nöropati
- III. Mitokondriyal hastalıklar (Leigh sendromu, MFN2 veya POLG mutasyonu)
- IV. AMAN ilişkili genler (SCN9A, SCN10A, SCN11A, GDAP1)
- V. Akut başlangıçlı aksonal nöropatilerle ilişkili genler: PRX, NFL, MPZ
- VI. Akut inflamatuvar nöropatilerde genetik predispozisyon: HLA-DQB1
- VII. Diğer potansiyel akut nöropati yapabilen genler: RYR1, SBF2/MAG, TRPV4, GAN, AARS1

F. TRAVMATİK/VASKÜLER NÖROPATİLER

- I. Akut kompresyon nöropatileri (radial sinir paralizi gibi)
- II. Doğum travmasına bağlı (örn. brakial pleksus hasarı)
- III. İskemik nöropatiler (vasküler neden)
- IV. *Kritik hastalık polinöropatisi (yoğun bakımda uzun süre yatan çocuklarda)*

AKUT/SUBAKUT NÖROPATİDE KLİNİK

- Motor bulgular
 - ✓ Güçsüzlük
 - Simetrik veya asimetrik dağılım gösterir.
 - Proksimal > distal (GBS'de bacaklardan başlayıp yukarı yayılır).
 - Solunum kas tutulumu: Diyafram ve interkostal kaslarda zayıflık
→ solunum yetmezliği (GBS'de %25-30 olgu).
 - ✓ Arefleksi
 - ✓ Atrofi (akut fazda nadir ancak ağır aksonal hasarda 2-4 haftada gelişir)

AKUT/SUBAKUT NÖROPATİDE KLİNİK

- Duyusal bulgular
 - ✓ Pozitif Semptomlar:
 - Parestezi (karıncalanma, iğnelenme), dizestezi (yanma hissi).
 - Nöropatik ağrı: Özellikle GBS'nin aksonal formlarında (AMAN) şiddetli olabilir.
 - ✓ Negatif Semptomlar:
 - Hipoestezi (dokunma, sıcak-soğuk hissinde azalma).
 - Proprioepsiyon kaybı: Denge bozukluğu ve ataksi (örneğin, Miller Fisher Sendromu).

AKUT/SUBAKUT NÖROPATİDE KLİNİK

- Otonomik bulgular
 - ✓ Kardiyak: Taşikardi/bradikardi, postüral hipotansiyon, aritmi (GBS'de > %50).
 - ✓ Gastrointestinal: İleus, gastroparezi.
 - ✓ Üriner: Retansiyon veya inkontinans.
 - ✓ Terleme Anormallikleri: Hiperhidroz veya anhidroz.
- Nadiren papil ödem
- Öncesinde enfeksiyöz bulgular
- Bazen eşlik eden kranial sinir tutulumu

GUILLAIN-BARRÉ SENDROMU

Akut immün-
aracılı
polinöropatilerin
şemsiye ismi

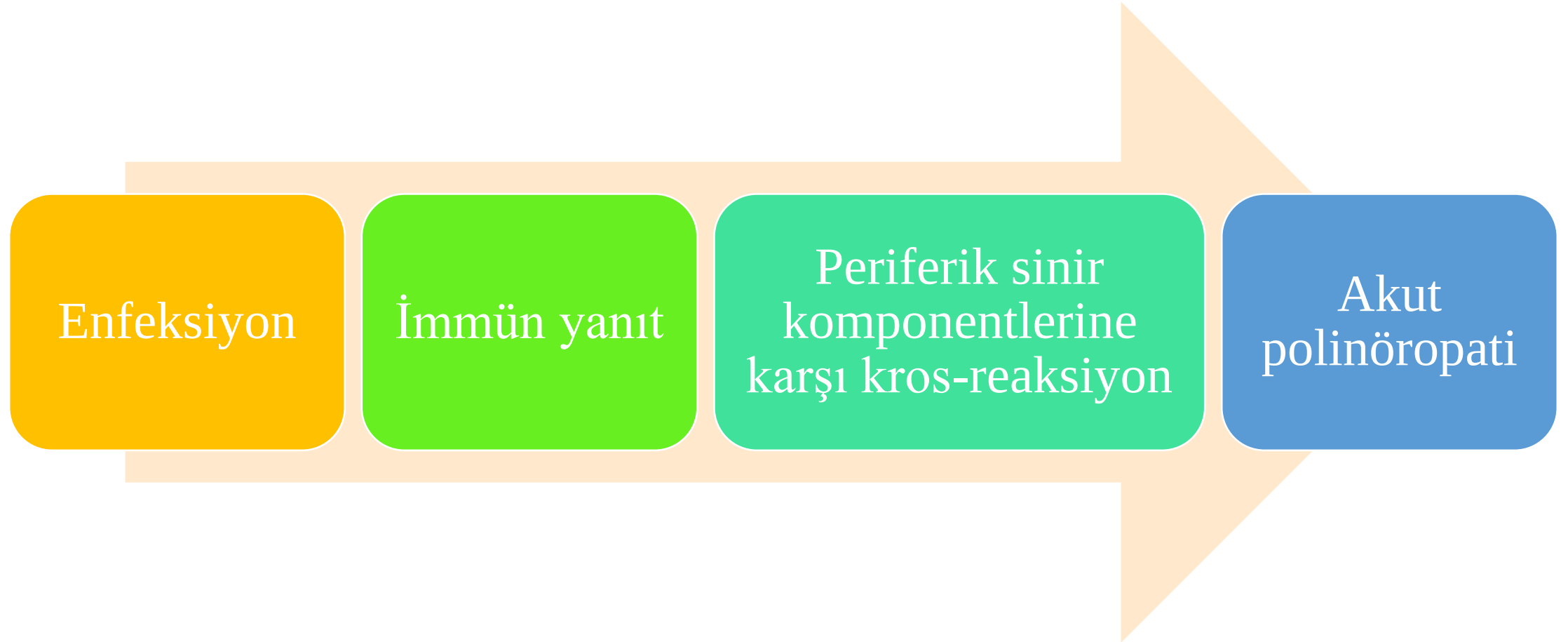
En sık akut
edinilmiş
jeneralize
güçsüzlük nedeni

Sıklıkla
öncesinde
enfeksiyon
öyküsü

Solunum
yetmezliği

Otonom
disfonksiyon

Patogenez





Tetikleyici Faktörler

- Enfeksiyon
 - ✓ 2/3 enfeksiyon öyküsü
 - ✓ %30 Campylobacter (en sık)
 - ✓ Diğer: CMV, EBV, Mycoplasma pneumonia, influenza
- Nadir tetikleyiciler
 - ✓ İmmünizasyon
 - İnfluenza aşısı sonrası milyonda 1-2
 - Ancak doğal influenza sonrası riske göre birkaç kat daha az
 - ✓ Travma
 - ✓ Cerrahi
 - ✓ Kemik iliği transplantasyonu

Epidemiyoloji

- En sık akut flask paralizi nedeni
- 18 yaş altı yıllık insidans: Yüz binde 0,34-1,34
- Her yaşta görülebilir
- Çocuklarda insidans daha düşük
- 2 yaş altında nadir
- Nadiren bebeklerde de görülebilir.
- Yaşla birlikte insidans artar.
- Tüm yaş gruplarında E/K:1,5/1

Klinik

- Nörolojik semptomlar
 - ✓ %80 nöropatik ağrı (en sık bel ve bacak ağrısı)
 - ✓ %60 yürüyememe
 - ✓ %50 otonom disfonksiyon
 - ✓ %45 kranial sinir tutulumu (en sık bilateral fasiyal güçsüzlük)
 - ✓ %25 kollarda belirgin güçsüzlük
 - ✓ %13 mekanik ventilasyon

Otonom disfonksiyon

- Kardiyak disritmiler
 - ✓ Asistol
 - ✓ Bradikardi
 - ✓ Persistan sinüs taşikardisi
 - ✓ Atriyal ve ventriküler taşiaritmiler
- Ortostatik hipotansiyon
- Transient veya persistan hipertansiyon
- Paralitik ileus
- Mesane disfonksiyonu
- Anormal terleme

Klinik Seyir

- Başlangıç sonrası 2-4 hafta içinde en düşük motor kapasiteye ulaşma
- 4 hafta plato
- Haftalar-aylar içinde iyileşme
- 1 yıl sonrası bulgular sekel
- Mekanik ventilasyon
gerekmeyenlerde yeniden yürüme
 - ✓ Çocuklarda 45-50 gün
 - ✓ Erişkinde 80-90 gün



GBS Varyantları

1. AIDP: %85-90
2. Akut aksonal nöropati:
 - ✓ Motor veya motor+duyusal nöropati
 - ✓ Aksonal hasar
1. AMAN:
 - ✓ Pür motor nöropati
 - ✓ Campylobacter jejuni ile ilişkili
 - ✓ Mekanik ventilasyon gereksinimi daha fazla
2. AMSAN:
 - ✓ AMAN benzeri ancak, duyusal tutulum da var
 - ✓ Klinik seyir daha ağır ve daha uzun süreli

3. GQ1b sendromları

✓ Miller Fisher sendromu

➤ Eksternal oftalmopleji

➤ Ataksi

➤ Güçsüzlük ile birlikte arefleksi

➤ İnkomplet formlar

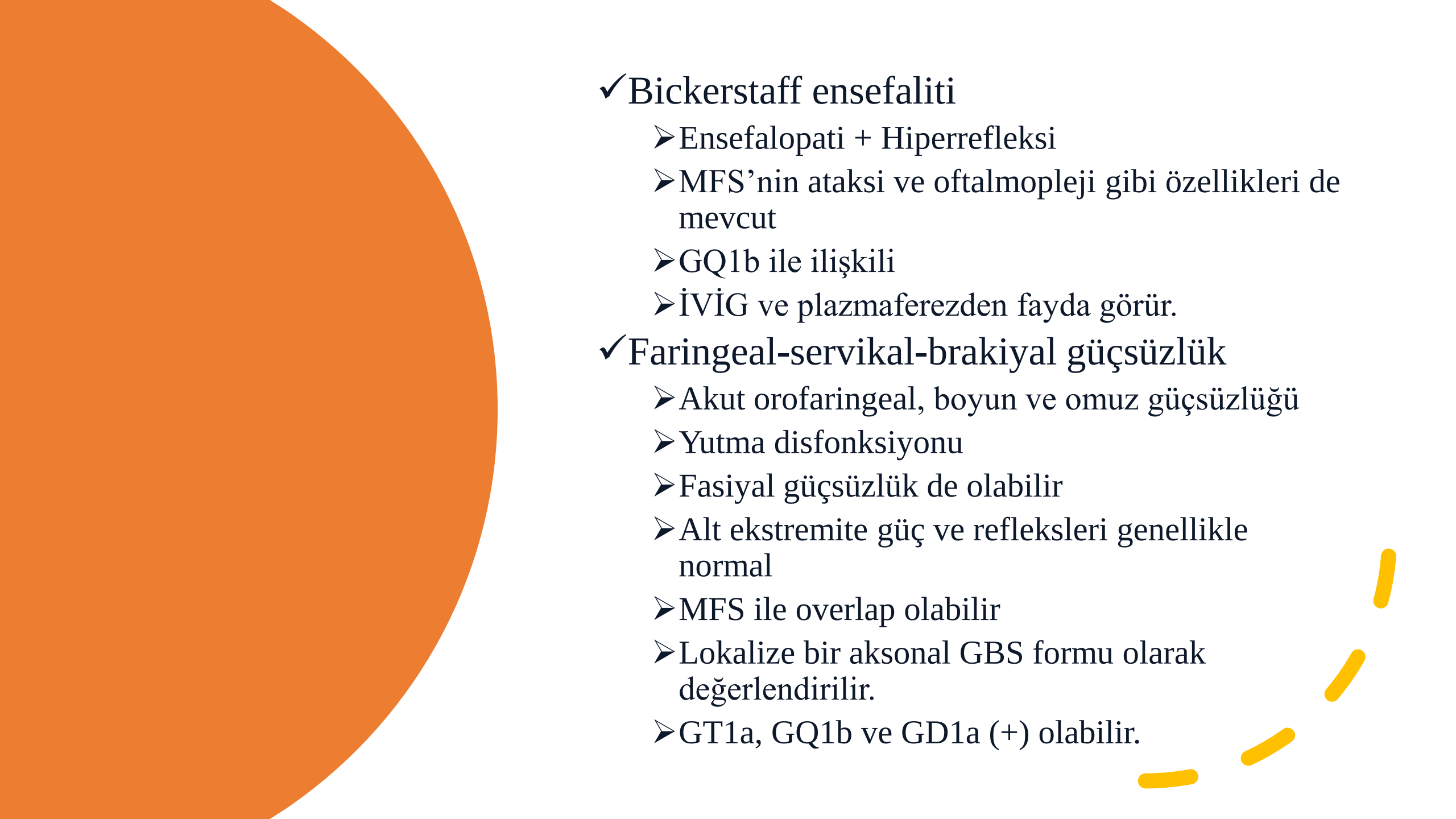
✓ Ataksi olmadan akut oftalmopleji

✓ Oftalmopleji olmadan akut ataksik nöropati

✓ BAEP: Periferik ve santral iletim defektleri

✓ BOS ve EMG bulguları AIDP ile benzer

✓ GQ1b antikorları sıklıkla bulunur



✓ Bickerstaff ensefaliti

- Ensefalopati + Hiperrefleksi
- MFS'nin ataksi ve oftalmopleji gibi özellikleri de mevcut
- GQ1b ile ilişkili
- İVİG ve plazmaferezden fayda görür.

✓ Faringeal-servikal-brakiyal güçsüzlük

- Akut orofaringeal, boyun ve omuz güçsüzlüğü
- Yutma disfonksiyonu
- Fasiyal güçsüzlük de olabilir
- Alt ekstremitte güç ve refleksleri genellikle normal
- MFS ile overlap olabilir
- Lokalize bir aksonal GBS formu olarak değerlendirilir.
- GT1a, GQ1b ve GD1a (+) olabilir.

4. Polinöritis kraniyalis

- ✓ Akut bilateral çoklu kraniyal sinir tutulumu
(Bilateral fasiyal güçsüzlük, disfaji ve disfoni gibi)
- ✓ Ağır periferik duyuşal kayıp ile birlikteadır.
- ✓ CMV enfeksiyonu ile ilişkili
- ✓ BOS ve EMG bulguları AIDP ile benzer
- ✓ MRG: Kraniyal sinir köklerinde kontrast tutulumu
- ✓ Tipik formlara göre daha fazla mekanik ventilatör gereksinimi
- ✓ Sonuç iyileşme oranları benzer

5. Diğer varyantlar

✓ Akut pandisotonomi

- Diyare, kusma, karın ağrısı, ileus, Ortostatik hipotansiyon, üriner retansiyon, pupiller anormallikler, sabit kalp hızı, salivasyon, lakrimasyon, azalmış terleme
- DTR azalmış veya kaybolmuş
- Duyusal semptomlar olabilir

✓ Pür duyusal GBS

- Geniş duyu lifleri tutulumu → Bariz sensöriyel ataksi

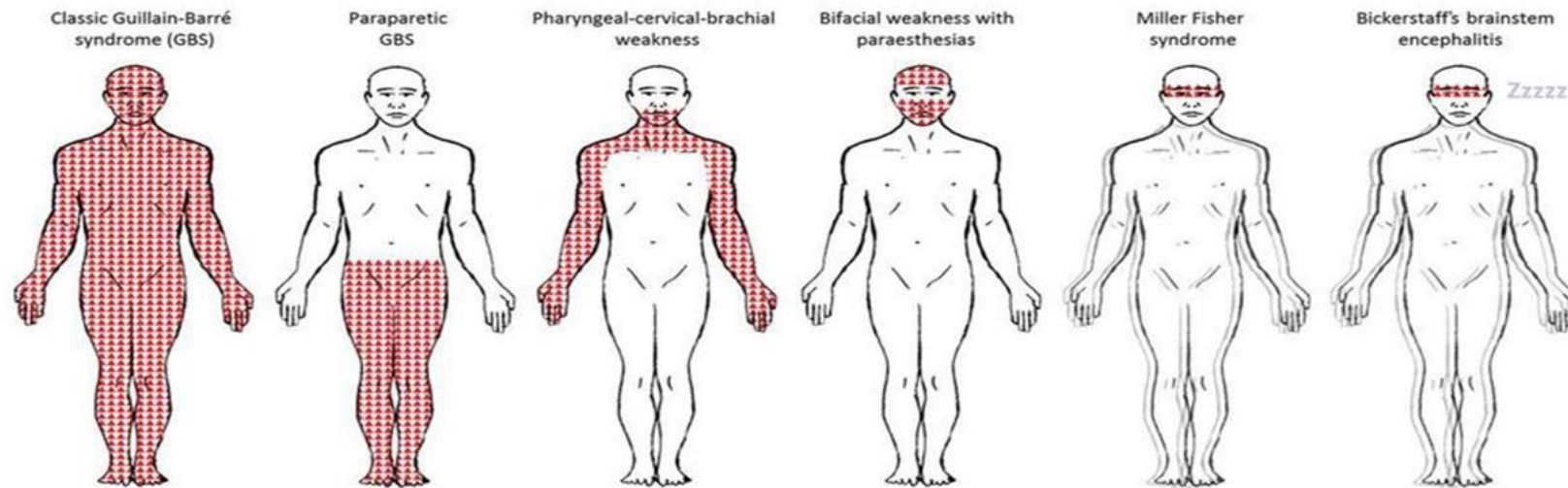
✓ Fasiyal dipleji ve distal ekstremitte parestezisi

✓ 6. sinir palsisi ve distal parestezi

✓ Bilateral lumbar radikülopati

✓ Bacaklara sınırlı güçsüzlüğün olduğu paraparezi

Patterns of weakness in Guillain-Barré syndrome (GBS) and Miller Fisher syndrome and their subtypes.



Benjamin R Wakerley, and Nobuhiro Yuki *Pract Neurol*
2015;15:90-99

Tanı

- Klinik
 - Akut asendan
 - Simetrik
 - İlerleyici
 - Monofazik
 - DTR azalmış veya kaybolmuş
- 
- Polinöroradikülopati**
- LP: Albüminositolojik disosiasyon
 - EMG: Motor iletim bloku, motor ve duyuşal sinir iletiminde yavaşlama, temporal dispersiyon, F dalga kaybı
 - MR: Spinal sinir kökleri, kauda ekuina ve kranial sinirlerde kontrast tutulumu
 - Serumda IgG tipi GQ1b antikor tayini

BOS

- Albüminositolojik disosiasyon
 - 1. haftada %50-65 (+)
 - 3. haftada %75 (+)
 - Artmış protein: İnflamasyon → Sinir köklerinde kan-beyin bariyerinin bozulması → Proteinin BOS'a sızması
 - Protein %75 hastada 45-200 mg/dl arası; ancak 1000 mg/dl de tarif edilmiş.
 - Hücre sayısı
 - %87 → $<5/\text{mm}^3$
 - %9 → 5-10 arası
 - %2 → 11-30 arası
 - %2 → >30

- BOS hücre sayısı >50 ise eş zamanlı

- HIV
- Lyme hastalığı
- Poliomyelit
- Enterovirus 71
- Batı Nil virüsü
- Malignensi



Akut flask paralizi olası etkenleri

TARANMALIDIR

EMG

- En duyarlı ve en özgün GBS testi
- Demiyelinizan aksonal ayrımı yapar.
- Pediatrik hastada ilk haftada %90'ında tanı koyabilir.
- İkinci haftada tüm elektrofizyolojik bulgular oturur ve tanı konur.
- *Motor iletim blokları*
- *Motor ve duysal iletim hızında yavaşlama*
- *Temporal dispersiyon*
- *F dalga kaybı*

MRG

- Sinir köklerinde kontrast tutulumu
 - ✓ Sıklıkla ventral köklerde
 - ✓ Daha az sıklıkla dorsal köklerde
 - ✓ Kraniyal sinir köklerinde de tutulum olabilir
- Kontrast tutulumu gecikebilir ve tekrarlayan MR ile gösterilebilir.
- Kontrast tutulumu >%90

Sinir kökü kontrast tutulumu= Radikülopati

- *Non-spesifik bir bulgudur*
 - ✓ HIV
 - ✓ CMV
 - ✓ CIDP
 - ✓ Araknoidit
 - ✓ Sarkoidoz
 - ✓ Karsinomatöz veya lenfomatöz menenjit
 - ✓ Bazı metabolik hastalıklar

Antikorlar

- Schwann hücre yüzeyi ve miyelin epitoplarına karşı immün reaksiyonlar akut demiyelinizan GBS neden olur.
- Aksonal membrana karşı antikorlar ise aksonal form GBS nedeni
- GQ1b antikorü → Miller Fisher sendromu (duyarlılık %85-90)
- Diğer antikorların klinik kullanımı ve tanısal özelliği sınırlıdır.

Ayırıcı Tanı

✓CIDP

- ✓ Subakut monofazik
- ✓ 3-4 haftada pik noktaya erişim
- ✓ 8 haftadan daha fazla devam eder veya ilerler.
- ✓ Başlangıcı belirsizdir.
- ✓ Kraniyal nöropati beklenmez
- ✓ 3ten fazla klinik kötüleşme epizotu
- ✓ Bağımsız yürüme yeteneğinin korunduğu daha hafif hastalık

✓GBS

- ✓ Akut monofazik
- ✓ Başlangıcı çok bellidir.
- ✓ Kraniyal nöropati olabilir.
- ✓ Kötüleşme epizotları beklenmez
- ✓ Bağımsız yürüme hızlıca kaybolabilir.

GBS hastalarının %2'sinde takipte CIDP tanısı konur

Ayırıcı Tanı

- Diğer polinöropatiler
 - ✓ Akut vitamin B1 eksikliği
 - ✓ Akut arsenik zehirlenmesi
 - ✓ N-hekzan nöropatisi (yapıştırıcı koklayanlar)
 - ✓ Vaskülit
 - ✓ Lyme hastalığı
 - ✓ Kene paralizi
 - ✓ Porfiriya
 - ✓ Sarkoidoz
 - ✓ Leptomeningeal hastalık
 - ✓ Paraneoplastik hastalıklar
 - ✓ Kritik hastalık nöropatisi

Ayırıcı Tanı

- Spinal kord hastalıkları
 - ✓ Spinal kord kompresyonuna bağlı miyelopati
 - ✓ Akut transvers miyelit
- Nöromusküler bileşke hastalıkları
 - ✓ Botulizm → Geniş, ışığa yanıtızsız pupiller ve konstipasyon
 - ✓ Miyastenia gravis → Diüurnal ritm, EMG tekrarlayan sinir uyarımına azalan yanıt
 - ✓ Duyusal bulgu ve semptomlar olmaz.
- Kas hastalıkları
 - ✓ Akut Polimiyozit
 - ✓ Kritik hastalık miyopatisi
 - ✓ Kritik hastalık nöropatisi

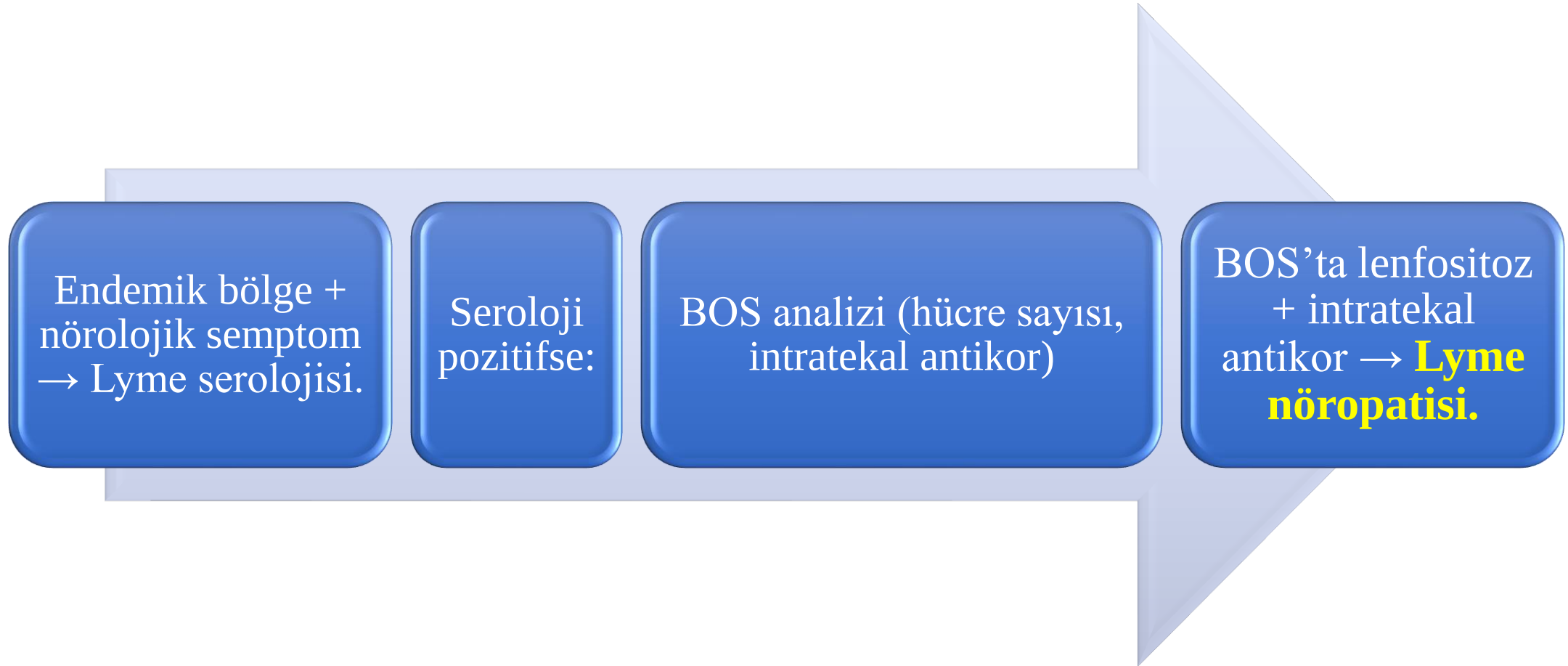
LYME HASTALIĞI İLİŞKİLİ NÖROPATİ

- Genellikle erken dissemine evrede (haftalar-aylar içinde) ortaya çıkar.
- Nörolojik bulgular
 - ✓ Radikülopati: Şiddetli ağrı, dermatomal duyu kaybı (sıklıkla torakal veya lumbusakral)
 - ✓ Kraniyal nöropati: Bilateral olabilen fasiyal paralizi
 - ✓ Lenfositik meningoradikülit (Bannwarth sendromu):
 - Ağrılı radikülopati + lenfositik pleositoz (BOS'ta hücre artışı).
 - Periferik Nöropati: Uyuşma, karıncalanma (distal simetrik veya multifokal).
- Ekstra-nörolojik bulgular
 - Eritema migrans
 - Artrit, kardit, ateş

LYME NÖROPATİSİ TANISI

- Klinik Şüphe: Endemik bölgede yaşam/kene teması + nörolojik semptomlar.
- Serolojik Testler:
 - ✓ 1. Aşama: ELISA ile IgM/IgG antikor taraması,
 - ✓ 2. Aşama: Western blot ile doğrulama (IgM pozitifliği ≤ 4 hafta, IgG > 4 hafta).
- BOS İncelemesi:
 - ✓ Lenfositik pleositoz (hücre sayısı $> 5/\text{mm}^3$)
 - ✓ İntratekal Borrelia antikor üretimi (BOS/serum antikor indeksi $> 1,5$)
- PCR:
 - ✓ BOS veya sinir biyopsisinde Borrelia burgdorferi DNA'sı (duyarlılığı düşük, özel merkezlerde kullanılır).

LYME NÖROPATİSİ TANI ALGORİTMASI



BOTULİZM İLİŞKİLİ NÖROPATİ

- **Etken:** Clostridium botulinum toksini (A, B, E, F tipleri).
 - ✓İnfantil botulizm: Sporların sindirimi → bağırsakta toksin üretimi (en sık <1 yaş).
 - ✓Besin kaynaklı botulizm: Toksin içeren gıdalar (konserve, bal).
- **Risk Faktörleri:** Bal tüketimi (<12 ay), toprak teması, immün yetmezlik.
- **Patofizyoloji:** Toksin, presinaptik asetilkolin salınımını bloke eder → flask paralizi.

BOTULİZM İLİŞKİLİ NÖROPATİ

KLİNİK BULGULAR

- Akut/subakut başlangıç (12-72 saat)
- Erken belirtiler:
 - ✓ Konstipasyon: Genellikle ilk semptom
 - ✓ Beslenme güçlüğü, hipotoni, zayıf ağlama
- Nörolojik tutulum:
 - ✓ Kraniyal sinir felci: Bilateral pitoz, oftalmopleji, görme bulanıklığı, çift görme, disfaji, maske yüz
 - ✓ Hemen daima oftalmopleji vardır ancak pupil yanıtı korunmuştur.
 - ✓ İlerleyici desendan güçsüzlük: Kraniyal→ekstremiteler→solunum kasları
 - ✓ DTR azalma, kaybolma
- Solunum yetmezliği: Diyafram tutulumu→ %50 mekanik ventilasyon

BOTULİZM İLİŞKİLİ NÖROPATİ TANI

- Klinik Şüphe:
 - ✓ *Triad: Akut hipotoni + kraniyal nöropati + konstipasyon.*
- Laboratuvar:
 - ✓ Altın standart: Dışkı/serumda botulinum toksini veya C. botulinum kültürü.
- EMG/NCS:
 - ✓ Artmış post-tetanik fasikülasyon (RNS ile inkremental yanıt).
 - ✓ Normal sinir ileti hızları, düşük amplitüdlü BKAP.
- Görüntüleme/BOS: Normal

AAP Guidelines (2022): *Infant Botulism Diagnosis and Management.* Pediatrics.

Özellik	Botulizm	GBS	Miyastenia Gravis	SMA Tip 1
Başlangıç	Akut/Subakut (saatler-gün)	Akut (günler)	Subakut	Kronik
Tutulum Paterni	<i>Descending</i>	Ascending	<i>Fluktuan</i>	Proksimal
Kraniyal Sinir Tutulumu	<i>Erken ve şiddetli</i>	Geç (Miller Fisher hariç)	<i>Ptozis, oftalmopleji</i>	Yok
EMG/NCS	<i>Inkremental yanıt</i>	Demiyelinizan	<i>Dekremantal yanıt</i>	Denervasyon
Tedavi	BIG-IV	IVIG/Plazma değişimi	Kolinerjik ilaçlar	Nusinersen/Risdiplam

KENE PARALİZİSİ

- **Etiyoloji:** Bazı kene türlerinin (Dermacentor, Ixodes, Amblyomma) salgıladığı nörotoksin (sodyum kanal inhibitörü).
- **Risk Grupları:** Çocuklar (özellikle 5-12 yaş), endemik bölgelerde (Karadeniz, Doğu Anadolu) yaşayanlar.
- **Mortalite:** Tedavi edilmezse solunum yetmezliği nedeniyle %10-12, kene çıkarılırsa tam iyileşme.

KENE PARALİZİSİNDE KLİNİK

- Kene tutunmasından 2-7 gün sonra semptomlar başlar.
- Asendan simetrik ilerleyici güçsüzlük ve DTR kaybı
- Fasiyal paralizi çok nadir
- Duyu korunur (pür motor nöropatidir)
- Ağrı veya parestezi beklenmez.
- Diyafram paralizisine bağlı solunum yetmezliği görülebilir.

KENE PARALİZİSİNDE TANI

- *Klinik Şüphe: Endemik bölge + ani güçsüzlük + kene temas öyküsü*
- Fizik Muayene: Kene arama (saçlı deri, kulak arkası, genital bölge).
- EMG/NCS: Normal veya hafif aksonal iletim bozukluğu (GBS'den farklı olarak demiyelinizasyon yok),
- BOS Analizi: Normal (GBS'de protein yüksek),
- Görüntüleme: MRI/CT gereksiz

Özellik	Kene Paralizisi	Guillain-Barré Sendromu (GBS)	Botulizm	Miyastenia Gravis
Başlangıç	2-7 gün	Günler	Saatler	Fluktuan
Tutulum Paterni	Desendan	Asendan	Desendan	Orofaringeal/göz
Duyu	Korunmuş	Parestezi	Korunmuş	Korunmuş
BOS	Normal	Albüminositolojik dissosiasyon	Normal	Normal
EMG/NCS	Normal veya hafif aksonal	Demiyelinizan	Artmış post-tetanik yanıt	Dekremantal yanıt
Tedavi	Kene çıkarılması	IVIG/Plazma değişimi	Antitoksin	Kolinesteraz inhibitörü

KEMOTERAPİ KAYNAKLI NÖROPATİ

Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy (CIPN)

- Kemoterapötik ajanların periferik sinirlerde toksik etkisiyle ortaya çıkan aksonal veya demiyelinizan hasar.
- Sıklık: Pediatrik olguların %30-40'ında (özellikle vinka alkaloidler, platin türevleri ile).
- Risk Faktörleri:
 - ✓ Yüksek doz/kümülatif doz,
 - ✓ Kombine kemoterapi (örn. vincristin + cisplatin),
 - ✓ Genetik polimorfizmler (örn. *CYP3A4/5* enzim aktivitesi)

İlaç Sınıfı	Örnekler	Hedef Sinir	Mekanizma
Vinca Alkaloidler	Vincristin, Vinblastin	Aksonal (motor > duyusal)	Mikrotübül disrupsiyonu → aksonal transport bozukluğu
Platin Türevleri	Cisplatin, Oxaliplatin	Duyusal nöronlar	DNA hasarı + mitokondriyal disfonksiyon
Taksanlar	Paclitaxel	Aksonal (duyusal)	Mikrotübül stabilizasyonu → aksonal dejenerasyon
Proteazom İnhibitörleri	Bortezomib	Küçük lif nöropatisi	İnflamasyon ve oksidatif stres

CIPN KLİNİK

- Duyusal Nöropati:
 - ✓ Parestezi (eldiven-çorap dağılımı),
 - ✓ Nöropatik ağrı (platine bağlı "elektrik çarpması" hissi)
 - ✓ Proprioepsiyon kaybı → ataksi.
- Motor Nöropati:
 - ✓ Distal güçsüzlük (vincristin: ayak dorsifleksiyon kaybı)
 - ✓ Arefleksi (Aşıl refleksi ilk kaybolan).
- Otonomik Tutulum:
 - ✓ Kabızlık (vincristin), ortostatik hipotansiyon
- *Akut: Semptomlar ilk dozdan sonra (örn., oxaliplatin ile soğuk hassasiyeti)*
- Kronik: Kümülatif dozla ilişkili (cisplatin: dozdan 3-6 ay sonra)
- Vinkristin nöropatisi doz kesilince genelde 2-3 ayda geriler.
- Cisplatine bağlı duysal nöropati kalıcı olabilir.

VİTAMİN B1 EKSİKLİĞİNE BAĞLI NÖROPATİ

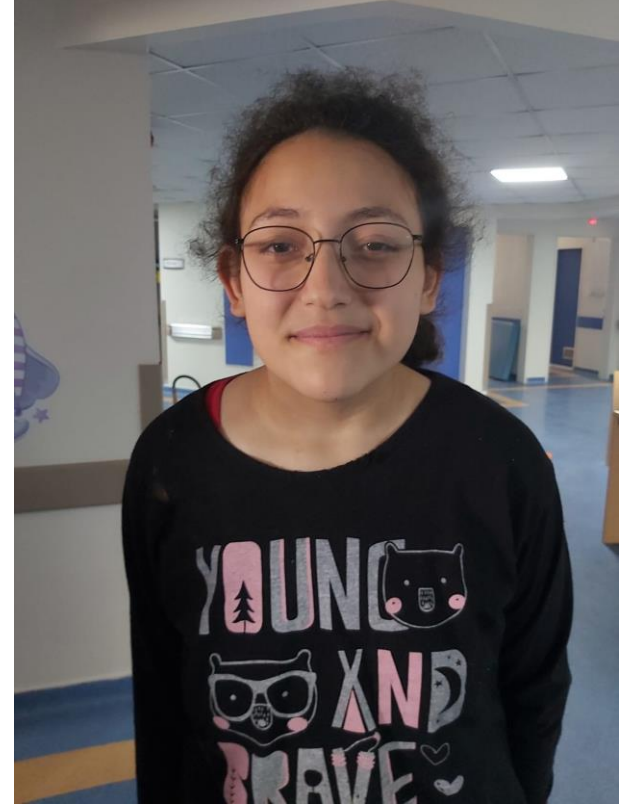
- Tiamin, karbonhidrat metabolizması ve sinir iletimi için kritik bir koenzimdir.
- Eksikliği, periferik sinirlerde aksonal dejenerasyon ve demiyelinizasyona yol açar.
- Mekanizma: Enerji metabolizmasının bozulması → sinir hücrelerinde oksidatif stres ve hücre ölümü
- Beslenme bozuklukları (ağır diyetler, emilim bzk, ...), hipertiroidi gibi metabolizmanın hızlandığı durumlar ve kronik alkol alımı risk faktörüdür.

VİTAMİN B1 EKSİKLİĞİNE BAĞLI NÖROPATİ KLİNİK

- Periferik Nöropati:
 - ✓ Duyusal belirtiler: Ellerde/ayaklarda yanma, karıncalanma, uyuşma
 - ✓ Motor belirtiler: Distal kas güçsüzlüğü, yürüme zorluğu
 - ✓ Arefleksi (özellikle derin tendon reflekslerinde kayıp)
- Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu:
 - ✓ Wernicke ensefalopatisi: Ataksi, konfüzyon, okülomotor felç
 - ✓ Korsakoff psikozu: Anterograd amnezi, konfabülasyon
- Diğer Sistemik Bulgular
 - ✓ Kardiyak: Yüksek debili kalp yetmezliği (ıslak beriberi)
 - ✓ Gastrointestinal: İştahsızlık, kabızlık

VİTAMİN B1 EKSİKLİĞİNE BAĞLI NÖROPATİ TANI/AYIRICI TANI

- Klinik Şüphe: Risk faktörleri (ağır diyet, malnütrisyon) + nöropati bulguları
- Laboratuvar:
 - ✓ Serum tiamin düzeyi (düşük)
 - ✓ Eritrosit transketolaz aktivitesi (altın standart)
- EMG/NCS: Aksonal nöropati (duyusal ve motor liflerde tutulum).
- Ayırıcı Tanı:
 - ✓ Diyabetik nöropati, alkolik nöropati, B12 eksikliği.



VİTAMİN B6 TOKSİSİTESİ

- Toksik olabilen 3 suda çözünen vitamin
 - ✓ Niasin
 - ✓ Vitamin B6
 - ✓ Vitamin C
- 250 mg/gün üzeri riskli
- Sensöriyel nöropati
- Hareket bozukluğu
- Dokunma, sıcaklık ve vibrasyon duyusunda azalma
- Doğal gıdalarla toksisite riski yok
- 500 mg/gün üzeri alımda periferik ve duysal nöropati geri dönüşsüz olabilir.

Hemminger A, Wills BK. Vitamin B6 Toxicity. 2023 Feb 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 32119387.

HNPP

- Herediter basıya duyarlılık nöropatisi (HNPP), otozomal dominant geçişli kalıtsal bir periferik nöropatidir.
- Tekrarlayan bası felçleri (pressure palsies) ile karakterizedir.
- Sinirlerde minimal travma veya bası sonucu akut/geçici motor ve duysal kayıplar ortaya çıkar.
- PMP22 geni delesyonu (%80-90) ve nadiren nokta mutasyonları
- Aile öyküsü olmayan de novo mutasyonlar nadirdir.

HNPP KLİNİK

- Tekrarlayan Bası Felçleri:
 - ✓ Peroneal sinir (fibular başta bası → ayak düşüklüğü)
 - ✓ Ulnar sinir (dirsekte bası → el içi kaslarda güçsüzlük)
 - ✓ Median sinir (karpal tünel → elde uyuşma)
- Semptomlar:
 - ✓ Ağrısız motor ve duyuşsal kayıp
 - ✓ Ataklar genellikle birkaç hafta/ay içinde düzelir, ancak tekrarlayan ataklarda kalıcı hasar oluşabilir.
- Diğer Bulgular:
 - ✓ Hafif distal duyu kaybı,
 - ✓ Asemptomatik olgularda sadece EMG anormallikleri saptanabilir.
- Sinir biyopsisinde tomakülöz miyelin (kalınlaşmış miyelin kılıfı) görülür.

HNPP AYIRICI TANI

Durum	Farklılıklar
Karpal Tünel Sendromu, tuzak nöropatiler	Edinsel, tekrarlayan HNPP atakları ile karışabilir.
Charcot-Marie-Tooth (CMT1A)	PMP22 geninde duplikasyon, kronik progresif seyir.
İdiopatik Brakiyal Pleksopati	Ağrılı, tek taraflı, aile öyküsü yok.
Toksik Nöropatiler	Kimyasal maruziyet öyküsü, simetrik tutulum.

AKUT/SUBAKUT NÖROPATİ

Mitokondriyal Hastalık Düşünülmesi Gereken Durumlar

- Nöropatiye ek olarak ataksi, ensefalopati, epilepsi, miyopati, beyin sapı tutulumu
- Retina pigment değişiklikleri (retinitis pigmentosa) veya işitme kaybı
- Multisistemik tutulum (Özellikle KC, böbrek, kalp)
- Valproik asit, aminoglikozit gibi bir ilaçla alevlenme
- Serum/BOS laktat yüksekliği
- Aile öyküsü

Kategori	Hastalık	Biriken madde	Nöropati mekanizması
Lizozomal / Mukopolisakkaridozlar	Hurler Hunter San Filippo A-D	Dermatan / heparan sülfat Dermatan / heparan sülfat Heparan sülfat	Tuzak nöropati
Lizozomal / Sfingolipidozlar	Krabbe hastalığı Fabry Hastalığı MLD	Galaktozil seramid Triheksozil seramid Süfatid	Schwann h. İnklüzyonları ve segmental demiyelinasyon Lamellar inklüzyonlar ve aksonal kayıp Schwann hücresinde artmış sülfatid ve segmental demiyelinasyon
Lizozomal / Glikoproteinozlar	Fukosidozis α and β mannosidozis Sialidozis 1ve 2 Schindler hastalığı	Oligosakkaritler	Tuzak nöropati Aksonal inklüzyonlar Schwann hücresinde vakuoller ve aksonal inklüzyonlar Aksonal sferoidler
Peroksizomal	Adrenomiyelonöropati Refsum hastalığı Hiperoksalüri	VLCFA Fitanik asit Kalsiyum oksalat	Schwann hücre inklüzyonları ve segmental demiyelinasyonlar Schwann hücre inklüzyonları ve segmental demiyelinasyonlar Aksonal dejenerasyon ve segmental demiyelinasyon
Lipidozlar	Serebrotendinöz ksantomatozis Tangier hastalığı Abetalipoproteinemi	Kolestanol Kolesterol esterleri	Aksonal kayıp ve Schwann hücre vakuoller Aksonal kayıp ve Schwann hücre vakuoller Aksonal dejenerasyon ve segmental demiyelinasyon
Mitokondriyal	LCHAD Leigh NARP	3-OH dikarboksilik asidüri Laktat / Pirüvat Laktat / Pirüvat	Aksonal kayıp ve segmental demiyelinasyon Segmental demiyelinasyon Segmental demiyelinasyon
Diğer	Akut intermittan porfiria	δ = aminolevulinik asit	Aksonal dejenerasyon ve segmental demiyelinasyon

AMAN İLİŞKİLİ GENLER

- SCN9A, SCN10A, SCN11A:

- ✓ Bu genler, voltaj kapılı sodyum kanalları ile ilişkilidir.
- ✓ Mutasyonları akut nöropatik ağrı veya akut motor sinir disfonksiyonlarına yol açabilir.
- ✓ Periferik aksonal hasar ile ilişkili olabilir.

- GDAP1:

- ✓ Glutasyon metabolizması ile ilişkili bir gendir.
- ✓ Genellikle Charcot-Marie-Tooth (CMT) tip 4A ile ilişkilendirilir
- ✓ Bazen akut başlangıçlı nöropati şeklinde prezente olabilir.

AKUT BAŞLANGIÇLI AKSONAL NÖROPATİLERLE İLİŞKİLİ DİĞER GENLER

- **PRX**: Periferik miyelin proteinlerinden biridir. Nadiren akut başlangıçlı aksonal nöropatiye neden olabilir.
- **NEFL** (Neurofilament Light Chain): Aksonal nöropatilerde rol oynar. Mutasyonları bazen akut aksonal hasar ile ilişkilidir.
- **MPZ** (Myelin Protein Zero): Bazı varyantları akut/subakut motor nöropati şeklinde prezente olabilir.

AKUT NÖROPATİ YAPABİLEN NADİR GENLER

- **RYR1 (Ryanodin Reseptörü):** Akut nöromusküler disfonksiyon (örneğin, malignant hipertermi) ve nöropatiye neden olabilir.
- **SBF2/MAG:** Akut başlangıçlı nöropati ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle poliradikülonöropatiye yol açabilir.
- **TRPV4:** Aksonal nöropatiler ve motor disfonksiyonla ilişkilendirilmiştir.
- **GAN (Gigaxonin):** Dev aksonal nöropatiye neden olabilir. Bazen akut başlangıç gösterebilir.
- **AARS1 (Alanin-tRNA sentetaz):** Bu gen motor dominant nöropatilerde rol oynar ve akut motor hasara neden olabilir.

MONONÖRİTİS MULTİPLEKS

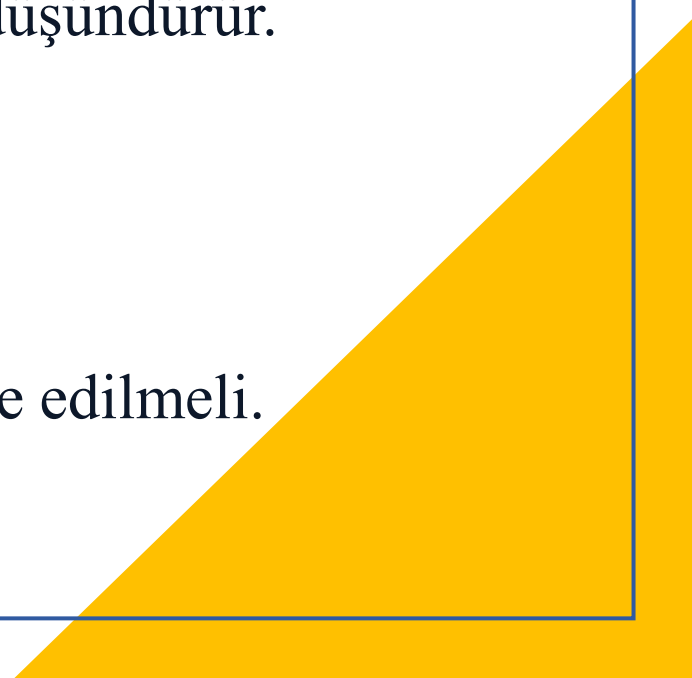
- Birden fazla, komşu olmayan periferik sinirin akut/subakut tutulumuyla karakterize nöropati.
- Pediatrik Farklılık: Erişkinlere göre nadir; sistemik hastalıklar (otoimmün, enfeksiyöz) ön planda

Klinik Bulgular

- Motor: Asimetrik güçsüzlük (örn. ayak düşmesi, el bileği düşüklüğü).
- Sensöryel: Ağrı, uyuşma, his kaybı (tutulan sinir dağılımında).
- Çocuklara Özgü İpuçları: Topallama, ekstremitayı kullanmama, irritabilite.
- Sistemik Semptomlar: Ateş, kilo kaybı, döküntü (vaskülit/otoimmünite belirtisi)

Hastalık	Ana Özellikler	MM'den Farkı
Guillain-Barré Sendromu	Akut simetrik güçsüzlük, arefleksi.	Simetrik, demiyelinizan.
CIDP	Kronik simetrik güçsüzlük, demiyelinizan.	Progresif, steroid yanıtlı.
Multifokal Motor Nöropati	Asimetrik güçsüzlük (sensoryel bulgu yok).	Anti-GM1 antikor (+), demiyelinizan.
Radikülopati	Dermatom dağılımında ağrı/his kaybı.	Kök basısı (MR ile doğrulanır).
Akut Flask Miyelit	Alt motor nöron bulguları, spinal MR anormallliği.	Santral tutulum.

Anahtar Mesajlar

- Pediatrik MM nadirdir, ancak ciddi altta yatan hastalıkların işaretçisi olabilir.
 - Sistemik semptomlar (ateş, kilo kaybı) vaskülit/maligniteyi düşündürür.
 - EMG/NCS ve laboratuvar taraması tanıda altın standarttır.
 - Ayırıcı tanıda simetrik nöropatiler ve santral patolojiler ekarte edilmeli.
- 

MULTİFOKAL MOTOR NÖROPATİ

- *İmmün aracılı, multifokal, asimetrik, tamamen motor bir periferik nöropati*
- Temel Özellik: Motor sinirlerde iletim bloğu (elektrofizyolojik bulgu) ve progresif güçsüzlük
- Yetişkinlerde daha sık; çocuklarda nadir (<%5), genellikle adolesan dönemde başlar.
- Geç dönemde kas atrofisi ve fasikülasyonlar görülür.
- *Sensöriyel bulgu yok.*
- Aylar-yıllar içinde kötüleşene progresif seyir
- Etiyoloji ve Patogenez
 - ✓ Otoimmün Mekanizma: Anti-GM1 antikorları (%40-60 vakada pozitif).
 - ✓ İmmün sistemin motor sinir miyelin veya aksona saldırısı.
- Genetik Yatkınlık: HLA haplotipleri ile ilişkili olabilir.
- Çocuklarda Tetikleyiciler: Enfeksiyonlar (CMV, EBV), travma (sinir basısı ile karışabilir).

Hastalık	Ana Özellikler	MMN'den Farkı
ALS	Üst + alt motor nöron bulguları, hızlı ilerleme.	Sensöryel bulgu yok, ancak EMG'de fasikülasyon ve üst MN belirtileri
Mononöritis Multiplex	Motor + sensöryel tutulum, sistemik semptomlar (ateş, kilo kaybı).	Vaskülit/otoimmün etiyoloji.
Hirayama Hastalığı	Genç erkeklerde unilateral el güçsüzlüğü, boyun fleksiyonu ile kötüleşme.	Servikal MR anormalliği.
CMT Tip 1	Hereditör, sensöryel-motor tutulum, EMG'de demiyelinizan özellikler.	Genetik test

MMN Tedavi

- İlk Seçenek: İntravenöz İmmünglobulin (IVIG)
- Doz: 2 g/kg, 2-5 günlük kürler. Yanıt genellikle hızlı (günler içinde).
- Tekrarlayan tedavi gerektirir (3-8 haftada bir).
- Alternatifler: IVIG yanıtsızsa: Subkutan immünglobulin (SCIG) veya rituximab (anti-CD20).
- *Kaçınılması Gerekenler: Kortikosteroidler (MMN'de etkisiz, hatta kötüleşme yapabilir!).*

Özellik / Hastalık	Mononöritis Multipleks (MN)	Multifokal Motor Nöropati (MMN)	GBS	CIDP
Başlangıç	Akut veya subakut	Sinsi, yavaş ilerleyen	Akut	Subakut veya kronik
Dağılım	Asimetrik	Asimetrik	Simetrik	Simetrik
Motor / Duyu Tutulumu	Hem motor hem duysal	Sadece motor (duyu korunur)	Hem motor hem duysal	Hem motor hem duysal
Refleksler	Tutulan bölgede azalır	Azalabilir	Genellikle global arefleksi	Genellikle arefleksi
Ağrı	Sıklıkla (nöropatik ağrı)	Genellikle yok	Sıklıkla bel, bacak ağrısı	Daha az sıklıkla
Cerebrospinal Sıvı (BOS)	Genelde normal	Normal	Albüminosito-dissosiyasyon	Albüminosito-dissosiyasyon
EMG/NCS Bulguları	Multifokal aksonal tutulum, iletim bloğu olabilir	Demiyelinizan, iletim bloğu, temporal dispersiyon	Demiyelinizan özellikler	Yaygın demiyelinizan bulgular
Otoantikörler	Vaskülitik antikörler	Anti-GM1 pozitif (%50-80)	Genelde negatif	Genelde negatif
Etyoloji	Vaskülit, bağ dokusu hastalıkları, enfeksiyon	Otoimmün	Otoimmün (post-enfeksiyöz)	Otoimmün
Tedaviye Yanıt	İmmünsüpresifler (steroid, siklofosamid vb.)	IVIG (steroid kontrendike)	IVIG veya plazmaferez	IVIG, steroidler, plazmaferez
Steroid Yanıtı	Genellikle olumlu	Kötüleşebilir	Sınırlı	Genellikle olumlu
Süreç	Genelde dalgalı, ilerleyici	Yavaş progresif	Monofazik	Kronik veya relapsing-remitting