T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İDYOPATİK ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI SERVİKAL DİSTONİDE GENEL VE SOSYAL BİLİŞSEL ETKİLENMENİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Utku BULUT

UZMANLIK TEZİ

İZMİR

Haziran 2021

Referans No: 10425085

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İDYOPATİK ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI SERVİKAL DİSTONİDE GENEL VE SOSYAL BİLİŞSEL ETKİLENMENİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Utku BULUT

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Raif ÇAKMUR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR

Haziran 2021

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR ..... **IV**

KISALTMALAR ..... **V**

TEŞEKKÜR ..... **VI**

ÖZET ..... **VII**

ABSTRACT ..... **VIII**

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

DİSTONİ **3**

ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI FOKAL YA DA SEGMENTAL İZOLE DİSTONİ **5**

3.a KLİNİK BULGULAR 6
3.b TANI VE SINIFLAMA 7
3.c GENETİK VE PATOGENEZ 9
3.d GENEL VE SOSYAL BİLİŞSEL ETKİLENİM 13
Zihin Kuramı 14
3.e PSİKİYATRİK EŞLİKÇİLER 18
3.f TEDAVİ 19
A.Farmakolojik tedaviler 19
B. Botulinum toksin uygulamaları 20
C. Cerrahi Tedaviler 21
3.g SIK KULLANILAN MEDİKAL TEDAVİLERİN KOGNİTİF ETKİLERİ 21

GEREÇ VE YÖNTEM **22**

ÇALIŞMADA KULLANILAN ARAÇ VE YÖNTEMLER **23**

İSTATİSTİK VE ANALİZ **25**

BULGULAR **25**

TARTIŞMA **35**

SONUÇ VE ÖNERİLER **41**

KAYNAKÇA **43**

EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU (1. SAYFA) **52**

EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU (2. SAYFA) **53**

EK 3. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU **54**

EK 4. ÖZGEÇMİŞ **55**

TABLOLAR

SAYFA

TABLO 1. PRİMER TORSİYON DİSTONİLERİ VE TANIMLANMIŞ GENLER	*16*
TABLO 2. KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLERİ	*32*
TABLO 3. HASTALAR İLE SAĞLIKLI KONTROLLERİN KARŞILAŞTIRILMASI	*33*
TABLO 4. TORTİKOLLİS SKORLARI İLE SOSYAL BİLİŞ DÜZEYİNİN KORELASYONU	*34*
TABLO 5. SOSYAL BİLİŞSEL DURUM VE DEMOGRAFİK/KLİNİK ÖZELLİKLERİN İLİŞKİSİ	*35*
TABLO 6. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER İLE TORTİKOLLİS İLİŞKİSİ	*36*
TABLO 7. GENEL BİLİŞSEL DURUM İLE SOSYAL BİLİŞSEL DURUM İLİŞKİSİ	*37*
TABLO 8. STROOP TESTİ İLE ZİHİN KURAMI İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	*38*
TABLO 9. GENEL KOGNİSYON İLE DEPRESYON VE ANKSİYETE SKORLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ	*39*
TABLO 10. GENEL KOGNİSYON, HASTALIK SÜRESİ VE TORTİKOLLİS ŞİDDETİ İLİŞKİSİ	*40*
TABLO 11. SOSYAL BİLİŞİN EĞİTİM DURUMU AÇISINDAN VARYANS ANALİZİ	*41*

Kısaltmalar

Servikal distoni	SD
Sağlıklı kontrol	SK
Blefarospazm	BS
Primer torsiyon distonisi	PTD
Otozomal dominant	OD
Otozomal resesif	OR
Yönetici fonksiyonlar	YF
Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale	TWSTRS
Addenbrooke kognisyon muayene ölçeği	AKMÖ
İz sürme testi	İST
Gözlerden zihin okuma testi	GZOT
Gaf testi	GT
Beck depresyon ölçeği	BDÖ
Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği	HADÖ
Parkinson hastalığı	PH

TEŞEKKÜR

Nöroloji uzmanlığım süresince bilgi, tecrübe ve yaklaşım açısından sonsuz katkılarını gördüğüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım Prof. Dr. Raif ÇAKMUR sayesinde hareket bozuklukları alanına ilgi duydum. Bunun ötesinde kendisinin analitik düşünüş biçimi, nörolojiyi anlamlandırırken ve klinikte hasta değerlendirirken hep başvurduğum yöntemdir. Kendisine ayrıca teşekkür ederim.

Bir distoni alt tipinde araştırdığımız sosyal biliş, her ne kadar farkında olmadan yaşamımız boyunca kullandığımız bir yeti olmasına rağmen teorik altyapısı ile beni tanıştıran ve bu özel biliş şekli ile ilgili her türlü problemi kendisi ile tartışmama olanak veren Doç. Dr. Emre BORA'ya teşekkür ederim.

Asistanlık boyunca yanımda desteklerini hep hissettiğim nöroloji servis ve poliklinik çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Nöropsikolojik değerlendirmeleri büyük bir özveri ile gerçekleştiren uzman nöropsikolog Hatice Eraslan Boz'a teşekkür ederim.

Kendileri ile kader birliği ve sıcak bir dostluk kurduğum Dr. Taha ve Dr. Deniz, umarım sevgili meslektaşlarım ile tekrar birlikte çalışma imkanı bulabiliriz.

Desteğini ve değerli fikirlerini her daim büyük bir şefkat ile ve gerçeklikten kopmadan sunan sevgili eşime minnettarım.

İDYOPATİK ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI SERVİKAL DİSTONİDE GENEL VE SOSYAL KOGNİTİF ETKİLENMENİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Utku BULUT

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Amaç: Bu çalışma ile erişkin başlangıçlı fokal idyopatik servikal distoni hastalarında genel biliş ve sosyal biliş bozukluğunun araştırılması amaçlanmıştır. Ek olarak, var olan bilişsel etkilenimin hastalık şiddeti, süresi, anksiyete ve depresyon düzeyi ile ilişkisi değerlendirilecektir.

Method: Otuz altı Servikal distonili (SD) hasta ve kırk sağlıklı kontrol (SK) olmak üzere toplamda çalışmaya Yetmiş altı kişi dahil edildi. Tüm katılımcılara Addenbrooke Kognitif Muayene Ölçeği (ACE-R), İz sürme testi A ve B formu (TMT), Stroop testi, Gözlerden zihin okuma testi (GZOT), Gaf testi (GT), Beck depresyon ölçeği (BDI), Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği (HAM-A) uygulandı. Servikal distoni şiddeti Toronto Western Spazmodik Tortikollis Ölçeği (TWSTRS) kullanılarak kayıtlandı. Her iki grup bilişsel alanlar için istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Değişkenler arası korelasyon düzeyleri incelendi.

Bulgular: Hastalar ve sağlıklı kontroller arasında eğitim, yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı. Genel bilişsel ve sosyal bilişsel performans için her iki grup karşılaştırıldığında yönetici fonksiyonları ölçen testlerde hastalar düşük performans gösterdi ($p<0,01$). Eğitim yılı 13 yıl ve üzerindeki bireyler karşılaştırıldığında bilişsel zihin kuramında hastalar kontrollere göre başarısızdı ($r=1,1$ $p=0,005$). Hastalık şiddeti ile sosyal biliş arasında negatif korelasyon saptandı. Anksiyete ve depresyon skorları daha yüksek olan hastaların tortikollis nedenli fonksiyonel kaybı daha ağırdı.

Sonuç: Servikal distoni hastalarında bulunan genel bilişsel bozukluk orta-yüksek etki büyüklüğüne sahiptir. Zihin kuramı ölçümünde eğitim düzeyinin ve sözel kavrama becerisinin oldukça belirleyici olduğu görülmüştür. Zihin kuramı, servikal distoni şiddetinden etkilenmiştir. Nörolojik hastalıklarda zihin kuramının çalışma belleği ve sözel yükü daha sınırlı ölçekler ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Servikal distoni, kognisyon, distoni şiddeti, yönetici fonksiyonlar, mizaç bozuklukları

INVESTIGATION OF GENERAL AND SOCIAL COGNITIVE IMPAIRMENT IN IDIOPATHIC ADULT ONSET CERVICAL DYSTONIA

Dr. Utku BULUT

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the impact of adult-onset focal idiopathic cervical dystonia on general cognition and social cognition. In addition, the correlation between disease severity, duration, mood disturbances, and cognitive impairment will be examined.

Method: Thirty-six cervical dystonia patients and forty healthy age, gender and education matched control were included. Addenbrooke cognitive examination (ACE-R), trail making test (TMT) A and B, Stroop test, reading mind from eyes test, faux pas recognition test, Beck depression scale (BDI), Hamilton anxiety rating scale (HAM-A) were administered to all participants. Cervical dystonia severity was evaluated using the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS). Both groups were compared statistically on cognitive domains.

Results: In comparison to controls, patients displayed significantly decreased performance on executive functions. All participants were shown similar results on the theory of mind. Except that when we match 13 years or higher graduated participants, cervical dystonia patients had low scores on the faux pas recognition test unlike controls ($r=1,25$ $p<0,001$). Disease severity and theory of mind scores were negatively correlated. It was not the case for disease severity and general cognition. Functional loss due to torticollis was more severe in patients with higher anxiety and depression scores.

Conclusion: We have found medium-high effect-sized general cognitive impairment in patients with cervical dystonia. For social cognition, education level and verbal comprehension skills were found to be determinative. Theory of mind should be evaluated with tests that low requirements on working memory and verbal skills in neurological diseases.

Keywords: Cervical dystonia, cognition, dystonia severity, executive functions, mood disorders

GİRİŞ VE AMAÇ

Distoni; anormal, tekrarlayıcı hareket ve/veya postür ile sonuçlanan devamlı ya da aralıklı kas kontraksiyonlarının oluşturduğu bir hareket bozukluğudur.[1] Tanımlama ve sınıflandırma farkından ötürü sıklık konusunda sonuçları uyumsuz çalışmalar mevcut olmakla birlikte toplumda 100.000'de 0.6-732 bireyi etkilemektedir.[2] Distoni tutulum yerine göre jeneralize, segmental, multifokal, fokal olarak sınıflandırılabilir. Tüm çalışmalarda saptanan en sık distoni alt tipi fokal distonidir.

Yetişkin başlangıçlı fokal distoni yetişkinlikte en sık görülen distoni tipidir.[2] Yüz kaslarının tutulumu ile blefarospazm, boyun kaslarının tutulumu ile servikal distoni ve görev ilişkili distoni erişkin başlangıçlı fokal distoni grubunda yer alan başlıca distoni tipleridir. [2] Hastalık seyri boyunca genellikle sınırlı kalmasına rağmen günlük aktiviteleri, sosyal fonksiyonelliği ve yaşam kalitesini bozmaktadır.[3]

Fokal distonili bireylerde bilişsel etkilenim birçok çalışma ile gösterilmiştir.[4–8] Global kognisyon, genel zeka puanları, genel dil fonksiyonları ve genel bellek testleri ile ilgili defisit saptanmamıştır.[9] Bunun yanında yönetici fonksiyonlarda farklı düzeylerde etkilenim olduğu bildirilmiştir.[4–8] Yönetici fonksiyonlar (YF) temelde şu üç fonksiyonu kapsamaktadır; çalışma belleği, dikkati yönlendirme, mental esneklik. Bu fonksyonların harmanlanması ile dizi tanıma, anlamlandırma, soyutlama, akıl yürütme, planlama gibi yüksek zihinsel işlevler gerçekleştirilir. Aslında yönetici fonksiyonlar, kişinin günlük aktivitelerinde fonksiyonelliğini sürdürmesi için diğer bilişsel fonksiyonların prefrontal korteks tarafından manipülasyonu şeklinde kabul edilebilir. Bu fonksiyonların etkili bir şekilde yürütülmesi için tam fonksiyonel prefrontal-subkortikal döngülere ihtiyaç vardır.[10] Bahsi geçen döngüler bazal çekirdekler ile prefrontal korteks arasındaki dinamik nöronal aksı içermektedir. Bazal çekirdekleri özellikle de striatumu etkileyen diğer hastalıklar da (örn. Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı) ortak bilişsel defisitleri barındırır.[11]

Literatür incelendiğinde görülür ki hasta bireylerde dikkati sürdürme, çalışma belleği, vizüel bellek, bilgi işlemleme hızı ve mental esneklik etkilenmiştir.[4,7,8] Hastalar bilişsel fonksiyonları etkileyebilecek medikasyonlardan arındırıldığında da benzer sonuçlar elde edilmiştir.[7] Hatta DYT-TOR1A geni taşıyan hasta ve taşıyıcılarda görsel-mekansal yeteneklerde etkilenime dair benzer sonuçlar bulunmuştur.[12] Literatürde dikkati sürdürmede

Botulinum nörotoksin tedavisi sonrası artış görülen sadece bir çalışma mevcuttur.[4] Yazın bu açıdan göz önünde bulundurulduğunda hastalığın motor prezentasyonu, tedavisi hatta klinik prezentasyonu gibi fenotipik özelliklerinden bağımsız (hücresel ya da sinaptik) endojen kaynaklı ortak bir patogenetik süreç akla gelmektedir. [13]

Ek olarak distoninide duygudurum bozukluğu, kaygı bozukluğu, obsesif kompülsif bozukluk ve uyku bozukluğu sağlıklı bireylere kıyasla yüksek oranda saptanmıştır. [3]

Sosyal fonksiyonellik kaybı bilişsel tutulum, psikiyatrik problemler, uyku bozuklukları ve en önemlisi de sosyal bilişsel etkilenim nedeniyle meydana gelmektedir. Literatürde fokal distonili bireylerde sosyal bilişsel etkilenimi değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bugüne kadar erişkin başlangıçlı idyopatik SD'de bilişsel ve sosyal bilişsel kaybın birlikte incelendiği dört çalışma yayımlanmıştır.[14–17]

Fokal distoni son yıllara kadar saf motor tutulum ile giden bir hastalık olarak anlaşılmaktaydı. Yaklaşık 20 yıldır artan sayıda çalışma söz konusu hastalarda non-motor tutuluma işaret etmektedir. Hatta non-motor tutulum alanları yaşam kalitesi üzerinde en güçlü prediktördür.[18]

İlk olarak gerçekleştirmeyi planladığımız çalışma aracılığı ile erişkin başlangıçlı idyopatik servikal distoni hastalarında bilişsel ve sosyal bilişsel etkilenim düzeyi bir örneklem grubunda saptanmaya çalışılacaktır. Bu örneklem grubunun büyüklüğüne güç analizi yapılarak karar verilecektir. Liteatür değerlendirilerek, genel bilişin yanında YF fonksiyonlarını değerlendiren testler tercih edilmiştir. AKMÖ, İST A ve B formu, Stroop testi ile genel kognisyon ve yönetici fonksiyonlar ölçülür iken gözler testi ve gaf testi ile algısal ve bilişsel zihin kuramı ölçülmesi amaçlanmaktadır. Bunun yanında depresyon ve anksiyete düzeyleri de Beck depresyon envanteri ve Hamilton anksiyete ölçeği ile değerlendirilecektir. Mevcut bulgular benzer testlerin uygulandığı eğitim, yaş ve cinsiyet açısından eşlenik bir kontrol grubu ile istatistiksel açıdan karşılaştırılacaktır. İkincil olarak hastalık şiddeti ile değerlendirilen alanların ilişkisi incelenecektir.

Çalışmamız distoni hastalarında non-motor bulguların sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde fark gösterip göstermediğini ve hastalık ciddiyeti ile ilişkisini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

GENEL BİLGİLER

DİSTONİ

Distoni; anormal, tekrarlayıcı hareket ve/veya postür ile sonuçlanan devamlı ya da aralıklı kas kontraksiyonlarının oluşturduğu bir hareket bozukluğudur.[1] 2013 yılındaki konsensüs raporuna[1] göre distoniler 2 temel aksa göre sınıflandırılabilir. Bu iki aks; klinik özelikler ve etyolojidir.

Hastalığın başlangıç yaşı, vücuttaki dağılımı, zamansal paterni, eşlikçi diğer hareket bozuklukları ve ek nörolojik manifestasyonlar klinik özellikler aksında tanımlanan başlıklardır. Bu başlıklar kullanılarak tanımlanan bir distoni fenomeni çoğunlukla bir distoni sendromuna uyar. Söz konusu sendromlardan biri fokal ya da segmental yerleşimli erişkin başlangıçlı distonik sendromlardır. Blefarospazm, servikal distoni, yazıcı krampı bunlardan başlıcalarıdır.[1]

Sinir sistem patolojisi ve kalıtım paterni etyoloji aksını oluşturmaktadır. Etyoloji aksı henüz tamamlanmış bir bileşen olmayıp her geçen gün yeni bilgiler ile güncellenmektedir. Klinik tanımlamalar içerisinde sıkça kullanılan ‘’primer’’ terimi ile bu vakalarda hastalığı açıklayabilecek nöropatolojik bulgu saptanmadığı ifade edilmektedir. İdiopatik ya da genetik vakalar kastedilmektedir. Görüntüleme çalışmaları ya da otopsi çalışmaları ile belirgin dejeneratif ya da yapısal defekt bulunmamıştır. Ancak daha hassas ölçüm metodları ve yeni teknikler ile hücresel düzeyde gerçekleşen minör değişiklikler özellikle bazal ganglionlar, serebellum, talamus gibi yapılarda gösterilmiştir.

2012 yılına ait meta analiz primer distoni prevelansını 16.43/100,000 olarak saptamıştır. Distoni tutulum yerine göre jeneralize, segmental, multifokal, fokal olarak sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırma dahilinde en sık distoni alt tipi fokal distonidir. Japonya’da yapılan prevelans çalışması[19] dışında fokal distoniler içerisinde en sık saptanan servikal distonidir. [20]

Hareket bozukluğunun fenomenolojik açıdan değerlendirilmesinde öncelikli olarak hastada kliniği yaratan durumun hiperaktif ya da hipoaktif doğası belirlenmelidir. Söz konusu olan istemsiz hareketlerin yarattığı bir hiperaktif bozukluk ise olası durumlar tremor, kore, myoklonus, distoni, tik şeklinde sıralanabilir. Bunlardan hangisinin klinikte hakim olduğunu belirlemek için çeşitli ipuçlarından yararlanılabilir. Korede, hareketler öngürülemez ve bir sonraki hareketin hangi kastan kaynaklanacağı tahmin edilemez. Tremorda ise tutarlılık

ve öngörülebilirlik temel özelliktir. Hareketten sorumlu olan kasların sinüzoidal bir paternde agonistik ve antagonistik etkileri gözlemlenir. Bu etkiler dahilinde bir genlik ortaya çıkar. Bu genliğin sınırları aşılmaz. Hareket ritmik bir biçimde seyreder. Myoklonusta sıçrayıcı kısa süreli ritmik olmayan hareketler klinikten sorumludur. Hareketin ortaya çıkmadan önce hasta tarafından hissedilmesi ve bir yere kadar bu hareketin engellenebilmesi tikleri diğer istemsiz hareketlerden ayıran özelliktir. Distonide ise sorumlu kaslarda kasılma belirli bir paterne uyar ve belirli bir yörüngeyi izler. Ritmisite ya da yarı ritmisite durumlarına göre hareket bozukluğunun isimlendirilmesinde diğer fenomenler ile de kombine bir biçimde adlandırılır. Örneğin distonik hareket kısa süreli ve ritmik olur ise distonik tremor olarak adlandırılır. Gerçek tremorda ise agonist ve antagonist kaslar sinüzoidal şekilde alternasyon gösterir. Distonik tremorda hareket belirli bir yöne eğilim gösterir. Sonuçta kasların maksimal kasılması ile ortaya çıkan postür değişikliği antagonist kaslar ile tam zıt postüre getirilemez. Gerçek tremorda agonist kasların kasılma fazı antagonistik kasların kasılma fazı ile çakışır ise hareket sönümlenir. (Ör: Her iki el ile tepsi taşımak bir elde bardak taşmaktan kolaydır) Distonide ise hareketi ortaya çıkaran zaten bu fazların çakışmasıdır. Yine de hareket amplitüdleri yeterince düşük olduğunda ve hareketin frekansı görece yüksek ise distoni ve tremor ayrımı net yapılamayabilir. Bu duruma örnek yazıcı tremoru ile yazıcı distonisinin bazen ayrılamamasıdır.[21]

Distoni istemli hareketler ile agreve olur. Hatta bazı distoni tipleri sadece ilgili istemli hareketler ile ortaya çıkar. Yazıcı krampı ya da müzisyen krampı böyledir. Görev ilişkili distoni olarak adlandırılır. Taşma fenomeni de tüm bu konsept dahilinde ortaya çıkar. Taşma fenomeninde distonik hareketlerin olduğu vucüt bölgesinin uzağındaki istemli hareketler distonik hareketleri artırabilir. Nadiren istemli hareketler distonik hareketleri baskılayabilir. Fasyal ve oromandibular kaslarda gözlenmesi daha sıktır. Blefarospazmda konuşmakla ya da çiğneme hareketi ile ocular kaslardaki distonik kasılmaların azaldığı görülebilir. Bu durum paradoksik distoni olarak adlandırılır. Hastalar taktil ya da proprioseptif uyaran ile distonik kasılmalarında hafifleme fark edebilirler. Geste antogoniste denilen durumda çeneye ya da alna dokunmak ile kraniofasyal semptomların hafiflediği görülebilir. Geste antogoniste distoniye spesifik bir durumdur. Klinik değerlendirmede sorgulanması gerekir. Çoğu hareket bozukluğunda olduğu gibi emosyenel stres ve yorgunluk distoniyi artırırken rahatlama ve uyku distonide iyilik hali yaratır.[21]

ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI FOKAL YA DA SEGMENTAL İZOLE DİSTONİ

Distonik sendromlar içerisinde en yaygın grupu oluşturan erişkin başlangıçlı fokal ya da segmental izole distonilerin başında servikal distoni(SD), blefarospazm(BS) ve yazıcı krampı gelmektedir. Bahsi geçen distoniler genellikle beşinci dekatta başlar. Çeşitli servikal kasların tutulumu ile baş-boyun ve omuz anormal pozisyonları ortaya çıkar. Sıklıkla bu tutulum boyunda horizontal aksı içeren bir dönme hareketine(tortikollis) ve distonik tremora yol açar. Blefarospazmda ise tutulum orbicularis oculi kasındadır. Procerus ve corrugator kasları eşlik edebililr. Yazıcı krampı görev ilişkili distonilerdendir. Söz konusu sendromlar saptanabilir bir nedenin olmadığı genellikle sporadik fokal distonilerdir. Nadiren jeneralize olurlar. Ancak komşu vücut bölgelerine yayılımları görülebilir.[1]

SERVİKAL DİSTONİ

Fokal distoniler elli yıl öncesine kadar birçok nörolog tarafından psikojen olarak değerlendirilmekteydi. 1976 yılında Marsden tarafından kaleme alınan makale[22] ile bu görüş değişmeye başlamıştır.[23]

SD boyun ve omuz kaslarının aralıklı (intermittan) ya da tonik spazmlarıyla ortaya çıkan, tekrarlayıcı özellikte olup baş ve boyunda tonik ve klonik hareketlere yol açıp anormal postüre neden olan fokal distoni tipidir.[24] Baş boyun hareketleri sıklıkla horizontal düzlemde dönme hareketine yol açtığı için spazmodik tortikollis olarak da adlandırılır.[25]

Tanımlama ve sınıflandırma farklılığından ötürü farklı çalışmalarda değişmekle birlikte Avrupa distoni prevelans çalışmasında fokal distoni prevelansı 11.7/100,000 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada SD prevelansı da 5.7/100,000 olarak saptanmıştır. Warner ve arkadaşları, SD'nin kadınlarda erkeklerden 1.3 kat daha sık görüldüğünü bildirmiştir.[2] Prevelans çalışmalarının derlendiği bir yayında primer ya da fokal distoninin en fazla görüldüğü yaş aralığının 50-70 yaş aralığı olduğu görülmektedir.[20]

3.a KLİNİK BULGULAR

Baş boyun arasında seyreden belirli kasların istemsiz bir biçimde santral kaynaklı aşırı aktivasyonu sonucunda gelişen baş ve boyunda anormal hareket ve pozisyon motor semptomu oluşturur. Kliniği oluşturan, yirmi üç çift kastan birinin ya da birkaçının farklı kombinasyonlarının anormal aktivasyonudur. Kafa tabanı ve birinci servikal vertebra arasındaki kasların istemsiz kontraksiyonları ile gelişen değişiklikler antero/retro/latero/tortiko-kaput olarak adlandırılır. Anterokaput durumunda kafa tabanı ile birinci servikal arasındaki açı daralmıştır. Retrokaput durumunda kafa tabanı ile birinci servikal arasındaki açı genişlemiştir. Laterokaput durumunda bahsi geçen eklem düzleminde yana açılanma gerçekleşmiştir. Tortikokaput ile bu eklemdeki elemanların birbirine göre rotasyonu söz konusudur. Servikal ve torakal vertebralar arasındaki ilişkide meydana gelen benzer değişiklikler antero/retro/latero/tortiko-collis ismini alır. Tüm bu değişiklikler izole olabileceği gibi birlikte de görülebilirler. Farklı kombinasyonlar sonucunda fenomenolojik olarak sagittal ve lateral shiftten bahsedilir. Eğer anterokollis var iken retrokaput var ise anterior sagittal shift oluşur. Benzer şekilde laterokollis var iken zıt yönlü kaput açılanması lateral shiftten sorumludur.[26] Fenomenolojik olarak tümü söz konusu olsa da hastalarda en sık gözlenen tortikollis fenomenidir. Klinik izlemde aynı hastada farklı fenomenlerin gelişebildiği de bilinmektedir.[27]

Semptomlar hastaların bir kısmında boyunda çekilme ya da sertlik hissi ile başlarken bir bölümünde boyunda ağrı ön plandadır. Diğer kısmında ise boyunda dönme ve kıvrılma ile kendini gösterir. Boyuna dair farklı hisler ve ağrı ön planda olduğu için nöroloji kliniğinden önce farklı branşlara başvuru nadir değildir. Başlangıçta servikal disk, artrit ya da temporomandibular eklem disfonksiyonu gibi yanlış tanılar konulabilir. Boyuna dair ağrı, sertlik, çekilme, dönme hissi hastaların büyük bölümü tarafından dile getirilir. Daha nadir olmakla birlikte hastalar başta titreme ve istemsiz atmalardan da yakınabilirler. Ya da bunlar hasta yakınları tarafından fark edilir. Hastalar değerlendirildiğinde sıklıkla saptanan, yukarıda bahsedilen baş boyun postür değişikliklerinin kombinasyonudur. Genellikle birden fazla düzlemde pozisyon değişikliği vardır. İlk tanı anında ekstra servikal distoni hastaların yaklaşık %20'sinden azında mevcuttur. Birlikte görülebildiği vücut segmenteleri en sık yüz ya da el olarak bildirilmiştir. Servikal distoniye ek olarak elde tremor varlığında mevcut tablonun esansiyel tremor ya da distoni ilişkili tremor olarak ayrımı çoğu zaman zordur. Ancak yukarıda bahsi geçen klinik ipuçları yol gösterici olacaktır. Güncel bir yayında SD tutulumundan uzak bir vücut bölgesinde tremor görülmesi %11,7 olarak bildirilmiştir.[28] Distoni için geçerli olan tetikleyici ve rahatlatıcı faktörler servikal distoni için de geçerlidir. Semptomları uyku,

rahatlama, dinlenme, alkol hafifletirken yorgunluk, yürüyüş, stres semptomlarda artışa yol açar.[29]

SD hastalarının bir kısmında geçici remisyonlar gösterebilir. Ancak izlemde hastalarda relaps geliştiği görülür. İlk değerlendirmede erken yaşta başlama remisyon için tek prediktödür. Genellikle semptomların iki yıldan uzun sebat etmesi remisyon görülme ihtimalini azaltır. Hastaların bir kısmında ağrı olumsuz bir eşlikçidir. Hastaların bir kısmında ağrı paroksismal karakterde iken bir kısmında süreklilik arz eder. Uzun süreli postür değişiklikleri ile hastalarda servikal spondiloz gelişebilir. SD her ne kadar jeneralize olmasa da segmental yayılım görülebilir. Engellilik değişen şiddette olmak üzere hastaların büyük bir bölümünde mevcuttur. Şiddeti, sosyal rahatsızlıktan ciddi fonksiyonel kayıplara varabilir. [29]

SD sosyal yaşamı da olumsuz yönde etkileyebilen bir hastalıktır. Hastaların büyük bir kısmında işlevsel bozukluğa neden olup özgüven eksikliği, utangaçlık, sosyal aktivitelerden uzak kalma ve depresif duygu durumu neden olabilmektedir.[27] Yaşam kalitesi çalışmalarında %42,1 oranında depresyon ve %57,9 oranında anksiyete ile birlikteliği gösterilmiştir.[30]

Bilişsel ve sosyal bilişsel tutulumun da yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi beklenir ancak henüz gösterilmemiştir. Kognisyon açısından özellikle YF'da etkilenme ortaya konmuştur. Sosyal bilişsel açıdan ise bilişsel kayıpların ötesinde mentalizasyon süreçlerinde defekt saptanmıştır.[15]

3.b TANI VE SINIFLAMA

Anamnez özelliklerine dayalı detaylı bir nörolojik muayene ile tanı konulabilir. Tanı aşamasında hareket bozukluğunun distonik natürü netleştirildikten sonra titiz bir ayırıcı tanı yapılmalıdır. Klinikte yaygın olarak kullanılan etyolojik sınıflamaya göre hastalar idyopatik (primer) ya da sekonder (semptomatik) olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu nedenle anamnezde medikasyon, maruziyetler, travma, aile öyküsü, ek hastalıklar dikkatli bir biçimde sorgulanmalıdır. İdiyopatik olarak adlandırmak için hastalarda organik ya da sekonder nedenlerin dışlanması gerekir. Bu ekartasyonun hangi incelemeleri içereceği hasta özelinde kararlaştırılmalıdır.

Distoni dışında ek nörolojik anormalik, ekstrapiramidal etkili ilaç kullanım öyküsü, travma, ilişkili olabilecek nörolojik ya da ek hastalık, geçirilmiş santral sinir sistemi enfeksiyonu, hemidistonik tutulum, psikojen nedene ilişkin nörolojik açıdan açıklanamayacak bulgu ya da yakınmaların varlığı, nörogörüntülemede ya da biyokimyasal incelemerde neden

olabilecek bozukluk durumlarında idyopatik servikal distoniden uzaklaşmak gerekir. Bu açılardan şüphe var ise tanı süreci derinleştirilmelidir.[29]

Erişkin hastalarda, özellikle jeneralize başlangıç ve distoninin ön planda alt ekstremitelerden başlaması ilk olarak Parkinson hastalığı ya da diğer parkinsoniyen bozukluk gibi nedenleri düşündürmelidir. Hastalarda hemidistoni varlığı sekonder bir etyolojiyi ve özellikle de kontralateral putamen lezyonunu işaret eder. Distonisi 40 yaşından önce başlayan hastalarda ayırıcı tanılarda Wilson hastalığı mutlaka düşünülmelidir. Bu hastalarda sistemik ve oküler bulgular araştırılmalıdır. Hastalarda okulomotor anormallikler tespit edilirse ataksi-okülomotor apraksi sendromu, Leigh hastalığı, Ataksi telenjiektazi, Distonik lipidozis, Huntington hastalığı, Machado-Joseph hastalığı ve spinoserebelar ataksiler düşünülmelidir. Retinal anormallikler ya da optik sinir tutulumu tespit edilen hastalarda Leigh hastalığı, seroid lipofuksinozis, GM2 gangliozidosis, Hallervorden-Spatz hastalığını (beyinde demir birikimi ile giden nörodejenerasyon diğer adıyla pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon) akla getirmelidir. Alt motor nöron tutulumu Ataksi-telenjektazi, nöroakantositozis, ataksi-okülomotor apraksi sendromu, Machado-Joseph hastalığı, metokromatik lökodistrofide görülebilir. Nöroakantositozisde dudak ve dil mutilasyonları görülürken ciddi self mutilasyon ise Lesh- Nyhan hastalığı için tipik bir bulgudur. Depo hastalıklarında abdominal organomegali görülürken mukopolisakkaridozis için kas iskelet anormallikleri tipiktir.

İdiyopatik SD tanı sürecinde anamnez ve nörolojik bakının yeterli olduğu bildirilmektedir. Herhangi bir atipik özellik varlığında ek yardımcı testler kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada servikal distoni dışında ek özelliği olmayan kişilerde yapılan ek incelemelerde yaşa uygun değişiklikler saptanmıştır. Ek radiolojik ve biyokimyasal incelemelerin tanı sürecine bir katkısı olmadığı belirtilmiştir.[31]

Yaklaşık son yirmi yıl içerisinde genetik nedenler daha iyi anlaşıldı. Yeni teknikler ile belirli sorumlu genler ortaya konulabildi. Bu gelişmeler ışığında primer distonide genetik konsültasyon bir gereklilik halini almaya başlamıştır. Genetik etyoloji aydınlatılarak hastalık prognozu, aile taraması, genetik danışmanlık ve tedaviye yönelik çalışmalar için hastaların genetik sınıflandırılması sağlanabilir. Eğer erken başlangıçlı (<26y) ya da kranyoservikal tutulumun olmadığı primer distoni söz konusu ise DYT-TOR1A genine yönelik GAG delesyonu araştırılarak genetik tanılama algoritmasına başlanabilir. Bu delesyon saptanmaması halinde DYT6/THAP1 sekanslaması önerilmektedir. THAP1 negatif saptanması halinde daha nadir mutasyonlar taranabilir. Bu mutasyonlardan herhangi birinin pozitifliği bulunduğu taktirde aile taraması yapılmalıdır. Eğer tüm bu mutasyonlar negatif bulunur ise yeni nesil dizileme teknikleri ile ileri araştırma önerilmektedir. Eğer hastalık geç başlangıçlı ve aile

öyküsü yok ise genetik nedenler daha geri planda kalmaktadır. Bu bireylerde hastalığı ortaya çıkaran faktörler arasında çevresel nedenler önemli birer belirleyicidir.[32]

3.c GENETİK VE PATOGENEZ

Tablo 1. Primer torsiyon distonileri ve **tanımlanmış genler**[33]

Primer torsiyon distonileri	OMIM kodu	Gen/lokus	Fenotip	Kalıtım paterni
DYT1	128100	*TOR1A*	Jeneralize erken ve ekstremite başlangıçlı distoni	OD
DYT2	224500	-	Erken başlangıçlı jeneralize distoni belirgin kraniyoservikal tutulum	OR
DYT4	128101	-	Disfoni	OD
DYT6	602629	*THAP1*	Kraniyoservikal ve ekstremite distonisi	OD
DYT7	602124	18p	Erişkin başlangıçlı SD	OD
DYT13	607671	1p36.13-36.32	Kraniyoservikal, laringeal, ekstremite distonisi	OD
DYT17	612406	20p11.2-q13.12	Ciddi disfoni ile birliktelik gösteren segmental ya da jeneralize distoni	OR
DYT21	..	2q14.3-q21.3	Sıklıkla BS ile başlayan erişkin başlangıçlı jeneralize ya da multifokal distoni	OD

Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hastaların bir kısmında genetik nedenler ortaya konmuştur. Son çalışmalarda hassas metodlar ile beyinde belirli nöroanatomik yapılarda minör değişiklikler saptanmıştır. Prudente ve arkadaşları, otopsi ile sorumlu olabilecek patolojik değişiklikler bildirmiştir.[34]

Erken başlangıçlı primer distonide DYT-TOR1A gen mutasyonu ilk 1997 yılında gösterilmiştir.[35] Primer torsiyon distonilerinin(PTD) kalıtım paterni çoğunlukla otozomal dominanttır(OD).[23] OD kalıtım paterni ile birlikte düşük penetrans söz konusudur. Bunun

yanında OR kalıtım paterni de bildirilmiştir.[32] DYT-TOR1A geni torsinA proteinini kodlar. Bu protein bir ATP bağlayıcı proteindir. Isı şok proteinleri familyası ile benzerliği vurgulanmaktadır. Hücre iskeletinde yer aldığı ve sinaptik vezikül trafiğinde görev aldığı düşünülmektedir.[36] DYT1'in yanında primer izole distoniler ile ilişkilendirilmiş beş kadar daha gen bulunmaktadır.[32]

DYT1 distonisi erken başlangıçlı primer distoniler içerisinde en sık olanıdır. Bahsi geçen distoni kliniği çocukluk çağında ekstremitelerden başlar. Birkaç yıl içerisinde yayılım gösterir. Gövdeye yayılımı ile jeneralize distoni özelliği kazanır. Klinik seyrinde kranioservikal tutulum görülmesi nadirdir. Tipik klinik ile başvuran hastalarda TOR1A geni 5.ekzonunda rekürren GAG delesyonları genellikle saptanır. Ortaya çıktığı aile incelendiğinde mutasyon taşıyıcılarının sıklığı dikkati çeker. Ancak hastalık %30 gibi düşük penetrans nedeniyle nadiren ortaya çıkar. Burada p.D216H polimorfizmi bu düşük penetrans ile ilişkili gibi gözükmektedir.[37]

İkinci en sık neden olarak DYT6 distonisi ilişkili mutasyon THAP1 vurgulanmalıdır. Fenotip juvenil başlangıçlıdır. Kranioservikal ya da laringeal tutulum şeklinde prezente olur. Jeneralize olma eğilimindedir. %60 penetrans bildirilmiştir. Bu formun yanında yine benzer mutasyonun görüldüğü geç başlangıçlı fokal izole distoni grubu da bildirilmiştir.[23]

Tüm ekzon dizileme teknikleri ile son zamanlarda distoni ile ilişkili yeni genler bildirilmiştir. Bahsi geçen genler TUBB4a, CIZ1, ANO3, GNAL olarak tanımlanmıştır. Bunların özelikle striatum ile ilişkili genler olduğu bilinmektedir. En son tanımlanmış gen olan GNAL, striatumda post sinaptik dopamin ve adenozin reseptörleri ile ilişkilendirilmiştir.[23]

Erişkin başlangıçlı primer distoniler ile gen ilişkisi sorgulanmaya daha açıktır. Yapılan linkaj çalışmalarında tutarlı bulgular saptanamamıştır. Bu hastalarda multifaktöriyel süreçlerin devrede olduğu düşünülmektedir. Ama yine de tek gen ilişkili bir endofenotipi işaret eden fokal distonili bireylerin taşıyıcı akrabalarında nörofizyolojik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda anormal spasyal ve temporal diskriminasyon eşikleri gösteren taşıyıcılar gösterilmiştir.[38] Vaka sunumları düzeyinde dahi olsa DYT1 haptotipi ile ilişkili farklı fenotipler bildirilmiştir. Bu fenotiplerden polimorfizmler sorumlu tutulmaktadır.[33] Erişkin başlangıçlı izole servikal distoni, sınırlı sayıda çalışma ile çevresel faktörlerle de ilişkilendirilmiştir. Skolyoz ve servikal travma bu faktörlerden başlıcalarıdır.[39]

Moleküler düzeydeki bu gelişmelerin yanında fizyolojik ve nöroanatomik yeni bilgiler de eklenmiştir. Bu patofizyolojik mekanizmalar; inhibisyon kaybı, sensoryal girdi anormallikleri, anormal korteks uyarılabilirliği, nöral ağlar, plastisite ve motor öğrenme şeklinde özetlenebilir.

Distonide agonist ve antagonist kasların eş zamanlı aşırı kontraksiyonu söz konusudur. Agonist ve antagonist kasların, sağlıklı bir hareketin üretilmesi için zıt yönlü düzenlenmesi şarttır. Normalde motor sistem içerisinde bu zıt yönlü kasların regüle edildiğini görürüz. Bu regülasyon sinir sistemi içerisinde özellikle eksitasyon ve inhibisyon yolu ile sağlanır. İstenilen hareketi sağlayan kaslar uyarılırken istenmeyen harekete neden olan kasların susturulduğu görülür. Bu fenomene lateral inhibisyon ya da çevre inhibisyonu denir. Spinal, beyin sapı ve kortikal düzeyde bu fonksiyondaki kayıp distonide gösterilmiştir.[40]

Geste antagoniste fenomeni düşünüldüğünde sensoryal etkinin distonide önemli bir role sahip olduğu anlaşılabilir. Gerçekten de hastalarda ve hatta hastaların yakınlarında spasyal ve temporal diskriminasyon eşiklerinin normal olmadığı görülmüştür.[41] Aynı zamanda kas iğcikleri üzerinden gerçekleşen duyusal içerikli inhibisyonun da yazıcı krampında bozukluğu bildirilmiştir.[42]

Nörofizyolojik çalışmalarla gösterildiği üzere motor kortikal uyarılabilirlik fokal distoni hastalarında etkilenmemiş vücut bölgelerinde dahi kontrollere göre artmıştır.[43] Transkranial manyetik stimülasyon çalışmalarında motor alanın uyarımı sonrasında görülen kortikal sessiz periyodun normal bireylerle kıyaslandığında belirgin azaldığı tespit edilmiştir. Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında kortikal uyarılabilirlik artışının sadece somatosensoriel alanla sınırlı olmadığı görülmüştür. Benzer çalışmalar ile azalmış intrakortikal inhibisyon, yazıcı krampında hem etkilenmiş hem etkilenmemiş elde aynı zamanda blefarospazm hastalarının ellerinde gösterilmiştir. Bu bulgular taşma fenomenini de açıklar niteliktedir.[33]

İnternal globus pallidus odaklı derin beyin stimülasyonu ile hastalarda distoni şiddetinde belirgin azalma gözlenmektedir.[44] Benzer sonuçlar farklı çalışmalar tarafından da bildirilmiştir. İnternal globus pallidus odaklanarak bazal ganlion çıktısının baskılanmasının klinikte yarattığı olumlu sonuçlar düşünülecek olursa söz konusu çekirdeklerin kortikal eksitabiliteyi artırıcı rolü ileri sürülebilir. Literatürde bazal ganglion fokal lezyonu ile ortaya çıkan tablo ilişkisi üzerine yapılan derlemede putamenin içinde olduğu tek taraflı lezyonların çoğunlukla distoniye yol açtığı saptanmıştır.[45] Derin beyin stimülasyonu tecrübesi ile birlikte düşünüldüğünde lentiform çekirdeğin distonideki rolü küçümsenemeyecek düzeydedir. Yapılan PET çalışmaları ile de hastlarda kontrollere göre kontralateral lentiform çekirdekte artmış metabolizma gösterilmiştir. Bunun yanında artmış metabolizma hastalığın ortaya çıkmadığı DYT1 taşıyıcılarında da ortaya konmuştur. Tüm bu bulgular ile uyumlu olarak fonsiyonel MRG çalışmalarında istirahatte kontroller ile kıyaslandığında distoni hastalarında primer ve suplementer motor alanda artmış aktivite izlenmiştir.[33]

Nöronal plastisite anormalliği de araştırılan ve distoni ile ilişkilendirilen mekanizmalar arasında yer almaktadır. Şartlanma protokolleri ile uzun süreli potensiyalizasyon yaratılarak plastisitenin değerlendirildği birden fazla çalışmada hastaların motor organizasyon içinde anormal plastisite gösterdikleri saptanmıştır.[33]

Hastalığın nöroanatomik nedenleri de uzun yıllardır araştırılmaktadır. Bu çalışmalar hayvan modellerinden, insanlarda yapılan görüntüleme çalışmalarından ve otopsi serilerinden oluşmaktadır. Sekonder distoni nedenlerinin başında gelmekte olan iskemik inme vb. fokal lezyonlar bu açıdan özellikle değerlendirilmiştir. Bu hastalarda putaminal lezyonlar asıl sorumlu gibi gözükmektedir. Dolayısıyla distoni patogenezinde ilk başta bazal ganglionlar sorumlu tutulmuştur. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarla görülmüştür ki serebellum ve beyin sapı da bir çok çalışmada tutarlı değişiklikler sergilemektedir. Şuan gelinen noktada farklı hasta gruplarında motor ağların farklı alanlarındaki etkilenimlerin klinikten sorumlu olduğu düşünülmektedir.[46]

Hayvan deneylerinde mikroenjeksiyonlar ile belirli nöronal merkezlerin fonksiyonlarının baskılandığı çalışmalar söz konusudur. Bu çalışmalarda striatum, substansiya nigra, serebellum ve red nükleus gibi yapılara enjeksiyonlar ile farklı distoni klinikleri meydana getirilmiştir. Knock out hayvan modellerinde de benzer şekilde farklı distoni kliniklerinden nigral, striatal, serebellar rolleri bilinen nörotransmitterin trafik problemleri sorumlu tutulmuştur. Primatlarda yapılan az sayıda çalışma ile putamen ve bağlantıları suçlanmıştır. Makaklarda mezensefalon içerisindeki yapıların haraplanması servikal distoni benzeri bir kliniği ortaya çıkarmıştır. İnsanlarda fokal lezyonlar ile distoni birlikteliği değerlendirildiğinde sıklıkla bazal çekirdekler etkilenmiştir. Ancak bu distoni kliniklerinde daha çok hemidistoni söz konusudur. Fokal distoniler ele alındığında beyin sapı ve serebellum lezyonlarının sorumlu tutulduğu yayınlar azımsanmayacak düzeydedir. Derin beyin stimülasyonu uygulanan distoni hastalarında faydalanım düzeyleri distoni alt tipiyle ve uygulanım yeri ile değişiklik göstermektedir. Uygulanım yeri olarak sıklıkla pallidal ya da talamik çekirdekler tercih edilmektedir. Bir grup hastanın pallidum üzerinden tedavi edilebilmesi ve diğer hastaların ise talamik derin beyin stimüasyonuna yanıt vermesi anatomik kaynak açısından bir heterojeniteye işaret etmektedir. Parkinson hastalığı ile distoni birlikteliği sıktır. Hastalığın bir aşamasında ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra spinoserebellar ataksilerde distoni görülmesi sık bir durumdur. Bazal çekirdekler ile serebellumun farklı hastalardaki baskın rolleri göz ardı edilemez.[46]

Distonide voxel bazlı morfometrik, diffüzyon tensor, PET ve fonksiyonel MR görüntüleme yöntemleri ile hastalık patofizyolojisi aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bu modern

görüntüleme yöntemleri ile distoni alt gruplarında farklı sonuçlar elde edilmiştir.[46] Distonide bazal çekirdeklerin dışında somatosensorial motor alanı, serebellumu ve beyin sapını içine alan anormal görüntüleme bulguları elde edilmiştir.[47] Ancak bu anormal bulguların her biri farklı hasta gruplarında elde edilmiştir. Sonuç olarak primer distoni geniş bir hastalık grubu olup tek bir patofizyolojik mekanizma ile açıklanamaz. Gerçekten de heterojen bir klinik söz konusudur. Bu heterojen kliniğe neden olan farklı santral mekanizmalardan bahsetmek gerekir.

3.d GENEL VE SOSYAL BİLİŞSEL ETKİLENİM

Literatürde yayımlanmış primer distonide kognisyon çalışmalarında yukarıda sıralandığı gibi bilgi işlemleme hızı, mental esneklik, çalışma belleği defisitleri bulunmuştur. Bütün bu fonksiyonlar YF içerisinde yer almaktadır.

YF üç ana başlıkta ifade edilebilir; 1- Engelleyici kontrol 2- çalışma belleği 3- bilişsel esneklik.[48] YF, sosyal yaşam, mental sağlık, yaşam kalitesi, akademik performans konularında iyilik hali için gereklidir.

İlk olarak engelleyici kontrol, dürtüler ile yaşamını sürdürüren canlılar olmamızın önüne geçen temel işlevdir. Engelleyici kontrolü başaramayan bireylerde temel motivasyon basit hazların dışında var olamaz. Engelleyici kontrol basamakları ile dürtüler ve tutkular göz ardı edilerek birey olarak gerekli kompleks amaçlara yönelik eylemler seçilir. İradeyi mümkün kılan bu seçimlerdir. Engelleyici kontrolün önemli bir alt bileşeni olarak dikkatin seçici inhibisyonu ile hangi uyaranların baskılanıp hangilerinin işlemleneceği kararlaştırılır. Bilişsel kontrol ise istenmeyen düşüncelere ya da anılara gösterilen dirençtir.

Engelleyici kontrol becerisini ölçen birden çok nöropsikolojik test bulunmaktadır. Bunlardan biri de Stroop testidir. Kelimelerin anlamlarını okumaya ve anlamaya olan eğilimimiz henüz yazıların renklerini algılamadan önce zihnimizde oluşturabildiğimiz bir bilgidir. Bizden renk isimlerini okumamız istendiğinde hızla yapabilirken isimlerin renklerini algılamakta o kadar başarılı olamayız. Bu fenomen Stroop etkisi olarak adlandırılır. Zihinde ilk beliren her zaman için kelimelerin anlamlarıdır. Kısa süre içerisinde okunan kelime anlamının baskılanıp renk algısının çıktıya dönüştürülmesi için ilk akla gelen prepotent cevabın engellenmesi bahsedilen bilişsel inhibisyon becerisi ile başarılmalıdır. Bilişsel inhibisyonun, yeterince fonksiyon gösteremediği durumlar ya da hastalıklarda bu görev sırasında daha fazla vakit kaybedilir ve daha çok hata yapılır. Engelleyici kontrol becerimiz 3-11 yaş aralığında gelişir ve beceri normal yaşlanma ile de kayba uğrar.

Çalışma belleği, sensoryal girdi sona erdikten sonra bilginin işlenmeye devam ettiği çalışma alanıdır.[49] Söz konusu bellek bir eskiz defteri olarak kullanılır. Birbirinden bağımsız elemanların entegrasyonu, manipülasyonu, formülasyonu, sıralanması ya da ilişkilendirilmesi çalışma belleği ile sağlanır. Muhakeme, analitik düşünme, soyut düşünme, matematiksel işlemlerin çalışma belleği kullanılarak gerçekleştirilir. Kısa süreli bellek aracılığı ile akılda tutulan bilginin işlemlenmesi ya da başka bir bilgi ile etkileşimi, bilginin mevcut haliyle başka bir bağlam içerisinde kullanılması çalışma bellek sayesindedir. Bahsi geçen YF türü, dorsolateral prefrontal korteks ile ilişlikendirilir. Ters sayı menzili ya da birkaç kelimenin yeniden organizasyonu ile çalışma belleği incelenebilir. Geriye doğru bir kelimenin harflerinin söylenmesi ya da geriye doğru belli bir kuralla sayı sayılması da çalışma belleğin ölçülmesi adına uygun araçlardır.

Son YF temel bileşeni olan bilişsel esneklik, önceki iki işlevin verimli kullanımı ile meydana getilir. Farklı açılardan olayları ya da durumları değerlendirebilme ile ilişkilendirilir. Dolayısıyla zihin kuramı için empati görevlerinde gereklidir. Görev değişikliği ya da sekans değiştirme gibi mental esneklik örnekleri bulunur. Verbal akıcılık testleri ile ölçülebilir. Kategorik ya da leksikal verbal akıcılık bu testlere örnektir. Bu konudaki yaygın kullanılan testlerden bir diğeri de Wisconsin kart sıralama testidir. Test içerisinde kart sıralama kurallarının değişmesi ile katılımcılarda yeni kurala mental adaptasyon ölçülür. Prefrontal korteks etkilenimini saptama konusunda duyarlı bir test olduğu belirtilmektedir.[50]

Zihin Kuramı

Literatür değerlendirilmeden önce son yıllarda sıkça çalışılan zihin kuramından bahsetmek yerinde olacaktır. Sosyal bilişin en önemli bileşeni olarak zihin kuramı, başkasının düşüncelerini, inançlarını, niyetlerini, duygularını; anlama, anlamlandırma, sonuç çıkarma, yorumlama süreçlerinin tümünü kapsar. Kompleks bir yeti olarak algısal, emosyonel, bilişsel bileşenleri mevcuttur. Çeşitli testlerle ölçülmesi amaçlanır. Bunlardan en temeli yanlış inanç testidir. Daha karmaşık zihin kuramı ölçümleri için ironi, mecaz, gaf tanıma testleri kullanılır.

Primer fokal izole distonilerde bilişsel etkilenim birçok çalışma ile gösterilmiştir. [4–8,15] Bu çalışmaların çoğunu kontrollü çalışmalar oluşturmaktadır. Ancak her çalışmada farklı düzeyde ve farklı alt tipte defisit saptanmıştır.

İlk olarak primer torsiyon distonili çocuklarda yapılan değerlendirmelerde herhangi bir anormallik bulunmadığı hatta IQ puanlarının kontrollerden yüksek saptandığı vurgulanmalıdır. [51,52]

Primer izole distonili erişkinlerde 2000 yılından önce birkaç adet çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda doğrudan bilişsel değerlendirme tercih edilmemiştir. Çalışmalardan birinde spazmodik distonili hastalar öncelikle bir nöropsikolojik batarya ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda bilişsel defisit saptanmayan alt grupta antikolinerjik ilaçların kognisyona etkisi araştırılmıştır.[53] Diğer bir çalışmada on yedi hasta haloperidol etkisi öncesinde değerlendirilmiştir. Verbal akıcılık sağlıklı kontrollere göre ilaç öncesinde daralmış olarak bulunmuştur.[54]

Günümüz çalışmalarına benzer şekilde kognisyonun alt alanları ile incelendiği ve sağlıklı kontroller ile kıyaslandığı ilk çalışma 2003 yılında yayınlanmıştır.[8] Bu çalışmada on dört primer distonili hasta değerlendirilmiştir. Değerlendirilen hastaların on birinde jeneralize distoni olduğu belirtilmiştir. Geri kalanların birinde segmental ve ikisinde fokal distoni mevcuttur. Çalışmada detaylı bir yönetici fonksiyon değerlendirilmesi yapılmıştır. Bunun sonucunda hastalarda set-değiştirme fonksiyonunda bozukluk kontrollere göre daha sık olarak saptanmıştır($p<0.001$). Ancak çalışmada testler hastaların bir kısmında bilişsel etkileri olduğu bilinen ilaçlar kesilmeden uygulanmıştır.

Primer distonide kognisyonu inceleyen bir diğer çalışma da aynı yıl yayınlanmıştır.[55] Bu çalışmada on primer distoni tanılı erişkin bilişsel açıdan değerlendirilmiştir. On sağlıklı kontrol ile kognisyon puanları kıyaslanmıştır. On hastanın yedisi fokal distoni tanılıdır. Üçü jeneralize distonilidir. YF de detaylı incelenmiştir. Bunun yanında Beck depresyon ölçeği de uygulanmıştır. Sonuçta hastaların kategorik verbal akıcılık skorları sağlıklı kontrollerden düşük bulunmuştur. Aynı şekilde ikili görev performansının değerlendirildiği test sonuçlarına göre hastalar daha başarısızdır. Dikkati çeken bir diğer husus da Beck depresyon ölçek skorlarının hastalarda daha yüksek bulunmuş olmasıdır. Uygulanan diğer testlerde anlamlı fark saptanmamıştır.

Yüz ifadelerinden duygu tanımanın değerlendirilmesi amaçlanan 2006 yılında bir çalışma yayınlanmıştır.[56] Çalışma öncesinde primer distonili hastalar nöropsikolojik testlerle değerlendirilmiştir. Bilişsel tutulumu olmayan 32 primer kranioservikal distonili hasta çalışmaya alınmıştır. Eğitim yaş cinsiyet eşlenik 32 sağlıklı birey ile kıyaslanmıştır. Sonuçta iğrenme duygusunu tanımakta zorlandıkları saptanmıştır. Tartışma bölümünde Huntington, Wilson ve Parkinson hastalığı gibi bazal ganglion tutulumu ile giden hastalıklarda da iğrenme ile ilgili tanıma probleminin bildirildiği çalışmaların altı çizilmiştir.

Primer jeneralize distoni hastalarında bilateral pallidal stimülasyon öncesi ve sonrası bilişsel değerlendirmelerin karşılaştırıldığı bir başka çalışma da 2006 yılında yayınlanmıştır.[57] Yirmi iki hasta derin beyin stimülasyonu öncesinde ve sonrasında depresyon ölçeği ve bilişsel

batarya ile değerlendirilmiştir. Anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Ancak kontrollü bir çalışma olmadığı için distonili bireylerin işlem öncesi kognisyon sonuçları literatüre yeterli katkıyı sunmamaktadır.

Balas ve ark. tarafından aynı yıl yayınlanan çalışmada[58] elli altı birey çalışmaya dahil edilmiştir. 28 kişi DYT1 geni pozitif saptanan bireydir. Diğer 28 kişi ise sağlıklı kontroldür. DYT1 pozitifliği olan bireylerin 20'si primer distonidir. 8 kişi ise asemptomatik DYT1 taşıyıcısıdır. Tüm bu bireylerde biliş, duygudurum, kaygı ve ağrı düzeyleri değerlendirilmiştir. Hasta grupta verbal öğrenme değerlendirilirken artmış retroaktif enterferans saptanmıştır. Bu bulgu asemptomatik taşıyıcılarda ve sağlıklı kontrollerde görülmemiştir. Dikkati çeken bir diğer husus da verbal akıcılık testlerinde DYT1 pozitif bireylerin artmış performansıdır.

Blefarospazm tanılı 9 hasta ve eşlenik 9 sağlıklı kontrol dahil edilen çalışmada her iki grupta da dikkat fonksiyonlarına odaklanılan bir nöropsikiyatrik batarya ile kognisyon değerlendirilmiştir. Bahsi geçen testler hastalar için Botulinum nörotoksin tedavisi günü ve Botulinum nörotoksin tedavisi sonrası 15. günde uygulanmıştır. Botulinum nörotoksin tedavisi öncesi kompleks dikkati ölçen testler ile dikkati sürdürmede düşük performans gözlenmiştir. Bu fonksiyonda Botulinum nörotoksin tedavisi sonrası yapılan değerlendirme sağlıklı kontroller ile anlamlı fark bulmamıştır. Diğer fonksiyonlarda da anlamlı fark saptanmamıştır.[4]

Primer fokal distoni hasta grubunda yapılan bir diğer bilişsel değerlendirme içeren çalışma Bugalho ve ark. tarafından 2008 yılında ortaya konmuştur.[6] 15 blefarospazm, 15 servikal distoni, 15 yazıcı krampı tanılı hasta 27 sağlıklı kontrol ile birlikte değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda distoni hastalarında WCS testinde yüksek sayıda perseveratif hata saptanmıştır. Sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında bu fark anlamlı bulunmuştur. Aynı zamanda obsesif kompülsif semptomlar hasta grubunda anlamlı düzeyde daha sıktır.

20 blefarospazm hastası ve 17 sağlıklı kontrolün değerlendirildiği bir başka kognisyon odaklı çalışma 2009 yılında yayınlanmıştır.[5] Bu çalışmada özellikle frontal yürütücü işlevlere yönelik nöropsikiyatrik testler kullanılmıştır. Sonucunda hastalık süresi ve şiddetinden bağımsız kompleks motor hareketlerin planmasında, gerçekleştirilmesinde, mental esneklikte, işitsel-verbal öğrenim eğrisinde ve vizüel spasyal dikkat işlevlerinde etkilenim saptanmıştır. Bu etkilenimin düzeyi istatistiksel açıdan kontroller ile kıyaslandığında anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada testler hastalara Botulinum nörotoksin tedavisi vizitlerinde uygulanmıştır.

2011 yılında gerçekleştirilen bir diğer çalışmada emosyonel prozodi tanıma araştırılmıştır.[59] 30 servikal distoni hastası eğitim yaş cinsiyet eşlenik 30 sağlıklı birey ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta hastalar kızgınlık içeren prozodiyi tanımada istatistiksel açıdan anlamlı boyutta zayıf performans göstermiştir. Bu çalışmada değerlendirmeler 3 ayda bir

Botulinum nörotoksin tedavisi uygulanan hasta grubuna tedavi seansından 2 hafta önce yapılmıştır.

Romano ve arkadaşları 2014 yılında yayımlanan çalışmalarında[7] 45 kranioservikal distoni hastasında ve 45 sağlıklı bireyde çalışma belleği, dizi değiştirme, mental kontrol, bilgi işlemleme hızı araştırılmış. Sonuçta bu başlıklarda distoni grubunda anlamlı düzeyde kayıp saptanmış. Bu çalışma Botulinum nörotoksin tedavisi tedavisinin maksimum etkili olduğu 4-5. haftasında gerçekleştirilmiş.

2016 yılında primer distonide bilişsel durumun araştırıldığı bir diğer çalışmada 18 blefarospazm tanılı hasta ile 19 hemifasyal spazm tanılı hasta karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.[60] Bu çalışmada bilgisayar tabanlı WCST(Wisconsin Card Sorting Test) kullanılmıştır. Çalışma sonucunda blefarospazm hastalarında istatistiksel anlamlı daha düşük performans gözlenmiştir. Mental esneklik disfonksiyonu olarak değerlendirilen bulgu ile distonik olmayan bireylere göre saptanan farkın doğrudan distoni patofizyolojisi ile ilişkili olduğu tartışılmıştır.

Yine 2016 yılında yayımlanan distoni-non motor semptom ilişkisini inceleyen bir başka çalışmada 60 servikal distoni hastası, 60 blefarospazm hastası, 60 sağlıklı kontrol incelenmiştir. Depresyon, anksiyete, gün içi uykululuk, genel kognisyon(ACE-R kullanılarak), distoni şiddeti değerlendirilmiştir. Değerlendirilen her alanda anlamlı derecede farklılık saptanmıştır. [61]

25 servikal distoni tanılı hastanın ve 26 sağlıklı bireyin bilişsel, sosyal bilişsel açıdan değerlendirildiği 2017 yılında yayımlanan çalışmada dikkat işlevlerinde, dizi değiştirme becerisinde, bilgi işlemleme hızında, sosyal mentalizasyonda hastalar alehine anlamlı derecede fark bulunmuştur. Bu farkın en belirgin olduğu alt başlık sosyal mentalizasyondur. Servikal distoni şiddeti ile herhangi bir parametre arasında ilişki bulunmamıştır. Sosyal mentalizasyon için bulunan etki büyüklüğü 0.63 olarak belirtilmiştir.[15]

2019 yılında gerçekleştirilen başka bir çalışmada 26 servikal distonili hasta 27 blefarospazmlı hasta 30 sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme özellikle ileriye dönük belleğin detaylı incelenmesini içermektedir. İz sürme testi ve MOCA bataryasının da kullanıldığı ve bunların sonuçlarının farklı bulunmadığı çalışmada ileriye dönük bellek fonksiyonlarında hasta grupta belirgin düşük performans saptanmıştır.[62]

Ellement ve arkadaşları tarafından 2020 yılında gerçekleştirilen bir diğer çalışmada[14] 46 servikal distoni hastasında anksiyete, depresyon skorları ile affekt tanıma, empati ve zihin kuramı performanslarının ilişkisi araştırılmıştır. Bu sonuçlar sağlıklı bireyler için var olan normal değerler ile karşılaştırılmıştır. Anksiyete ve depresyon skorları yüksek olan bireylerin affekt tanıma skorlarının daha yüksek olduğu saptanmış. Sosyal algıdaki artış bu bireylerin

sosyal adaptasyonu ile ilişkilendirilmiş. Zihin kuramı yanlış inanç testleri ile değerlendirilmiştir. Katılımcıların gerçeği bildiği testlerde daha başarısız olduğu gözlenmiştir. Ancak anksiyete skoru yüksek bireyler ile düşük bireyler arasında zihin kuramı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

2021 yılında gerçekleştirilen servikal distonide sosyal bilişin araştırılması amaçlanan çalışmada tremoru olan 21 servikal distoni hastası tremorsuz 14 servikal distoni hastası ve cinsiyet, eğitim, yaş eşlenik 47 sağlıklı birey değerlendirilmiştir. Bu araştırmada Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği, mini mental durum ölçeği, agısal ve bilişsel zihin kuramı için değerlendirme ölçeği kullanılmıştır. Değerlendirme sonucunda hasta grupta zihin kuramı ile ilgili olarak sosyal algılama ve değerlendirme defisiti saptanmıştır. Bu zaaf bilişsel zihin kuramında tremoru olan servikal distoni hastaları için daha belirgin bulunmuştur. Hasta grup Botulinum nörotoksin tedavisi tedavisini nöropsikiyatrik değerlendirmelerden altı ay önce almıştır.[16]

Primer distoni ve kognisyon konusunda yapılmış çalışmaların kısa bir özeti sunulmuştur. Sonuç olarak yönetici fonksiyonları değerlendiren testlerde distoni hastalarında disfonksiyon saptanmıştır. Son zamanlarda gerçekleştirilen birkaç çalışma ile de sosyal biliş alanındaki defisit ortaya konmuştur. Bu çalışmaların genelinde hastalık şiddeti ile bilişsel defisit arasında bir paralellik bulunmamıştır.

3.e PSİKİYATRİK EŞLİKÇİLER

2020 yılında yayımlanmış, servikal distoni hastalarında bildirilen non motor semptom sıklığının derlendiği bir makalede depresif semptom sıklığı %20-63.6 arasında bulunmuştur. Anksiyete semptomları da servikal distoni grubunda daha sık bulunurken obsesif kompülsif semptomlar da daha yüksek oranda saptanmıştır. Yine aynı derlemede anksiyete semptom sıklığının %26.4-62.6 arasında olduğu belirtilmiştir.[63]

Kronik bir hastalıkta psikiyatrik komorbiditenin normal popülasyondan yüksek saptanması beklenen bir durumdur. Ancak 2003 yılında yayımlanan bir çalışmada[64] bir başka kronik hastalık olan alopesi areata(saç dökülmesi ile giden otoimmün cilt hastalığı) ile servikal distoni psikiyatrik komorbidite açısından karşılaştırılmış. Bu çalışmada 47 distoni hastasında depresif epizod %12,4, major depresif bozukluk %6,3, anksiyete bozukluğu %68,8, sosyal fobi %54,2 sıklığında saptanırken 47 alopesi areata hastasında depresif epizod %10,4, majör depresif bozukluk %2,1, anksiyete bozukluğu %33,3, sosyal fobi %29,2 sıklığında saptanmıştır. İki ayrı kronik hastalığın değerlendirilirken birçok faktör açısından eşitlendiği çalışmada

distoni grubunda saptanan daha yüksek sıklığın bazal ganglion tutulumu ile ilişkilendirilebileceği tartışılmıştır.

3.f TEDAVİ

Küratif tedavi seçeneği henüz bulunmayan servikal distonide semptomatik tedavi ile hastalarda istemsiz kas kontraksiyonları, anormal baş-boyun postürü, ağrı ve tremor gibi semptomları azaltarak yaşam kalitesini artırma ve miyelopati, radikülopati ve disfaji gibi sekonder komplikasyonların engellenmesi amaçlanmaktadır.[65] Tedavi kısmında özellikle mevcut medikasyonların ve botulinum toksin tedavisinin kognisyona etkileri konu edilecektir. Öncelikle servikal distoni için kullanılan başlıca tedavilerin sınıflandıralması ve özetlenmesi planlanmştır. Söz konusu tedaviler;

A. Farmakolojik tedaviler
B. Botulinum toksin uygulamaları
C. Cerrahi tedaviler

A.Farmakolojik tedaviler

Farmakolojik tedaviler fokal distonilerde ilk tercih olmamalıdır. Botulinum toksin uygulaması ile yeterli yanıt alınamayan hastalarda düşünülmesi gereken ikinci basamak tedavilerdir. Farmakolojik tedavide antikolinerjikler, benzodiazepinler, dopamin reseptör agonistleri ve antagonistleri, dopamin baskılayıcı ilaçlar, GABA-B (gamma-aminobutirik asit) agonistleri ve antiepileptikler kullanılabilmektedir. Etki mekanizmaları farklı olan bu ilaçları seçerken hastanın yaşı, distoninin tipi, yayılımı, komorbiditeler göz önünde bulundurulmalıdır. Sistemik yan etkiler bu tedavilerin kullanımını sınırlandırmaktadır.

Dopaminerjik ilaçlar / Levodopa

Özellikle ilk dekadda görülen, herediter ve progresif özellikte olan ve diurnal dalgalanma paternine sahip olan Dopa Yanıtlı Distoni'de (DYD) oldukça etkilidir. Erişkin hastalar içerisinde DYD açısından aile öyküsü olanlar ya da erken başlangıçlı olanlarda ilk tercih olarak denenmesi önerilmektedir. Hatta DYD olmasa dahi rutin tedaviye ek olarak düşük doz levodopa ile belirgin faydalanım gören hastaların olduğu bildirilmektedir.

Benzodiazepinler

Klonazepam Botulinum nörotoksin tedavisi uygulaması ile yeterli yanıt alınamayan hastalarda ilk tercih edilmesi gereken medikasyon olarak önerilmektedir.

Dopamin Baskılayıcı İlaçlar

Tetrabenazin oldukça sık kullanılan ve presinaptik dopamin inhibisyonu yapan monoaminerjik bir ajandır.

Antikolinerjikler

Jeneralize distoniler için daha uygun bir seçenek olmakla birlikte fokal distonilerde de yeterli yanıt alınamayan vakalarda bir diğer farmakolojik tercihtir. Sistemik yan etkileri nedeniyle tolerasyon ile ilgili sorunlar sıktır. Erişkin fokal distonilerde sınırlı kullanımı mevcuttur.

GABAerjik İlaçlar

Bazal ganglionlarda presinaptik GABA-B agonisti olarak görev alan baklofen ile santral sinir sisteminde motor nöronların ve internöronların eksitabilitesi azaltılabilmektedir.

Antiepileptikler

Özellikle paroksismal distoni türlerinde kullanılabilidiğine dair olgu sunumu şeklinde bildirimler mevcuttur. Bu amaçla valproik asit, fenitoin, karbamazepin, levetirasetam ve topiramat gibi antiepleptik ilaçlar denenmiş ve etkili olduğu bildirilmiştir.

B. Botulinum toksin uygulamaları

Botulinum toksini kullanılarak yapılan kemodenervasyon tedavisi gerek etkinliği gerekse yan etkilerinin az olması nedeni ile diğer farmakoterapilere karşı üstünlük sağlamış olup SD'nin tedavisinde en etkin tedavi yöntemi olarak kabul görmüştür.[65]

Botulinum toksini gram pozitif, anaerob bir bakteri olan Clostridium botulinum tarafınca salgılanan spesifik bir ekzotoksindir. Bu ekzotoksin membran ile vezikül füzyonunu inhibe ederek lokalize kas güçsüzlüğü meydana getirmektedir.

Botulinum toksini nörolojik hastalıklar içinde fokal distoniler başta olmak üzere servikal distoni, blefarospazm, hemifasiyal spazm, oromandibular distoni, larengeal distoni, yazıcı krampı, mesleki distoniler ve inmeye bağlı spastisite gibi hastalıklarda kullanılabilmektedir.

Botulinum toksininin A, B, C, D, E, F ve G olarak isimlendirilen 7 ayrı serotipi vardır. SD olgularında Tip A ve B kullanılmaktadır. Ülkemizda sadece tip A formuna ait preparatlar bulunmaktadır. Her iki formun etkinliği ve yan etkileri benzer bulunmuştur.[66]

2017 yılına ait bir meta analizde tip A formuna ile plasebo uygulamasının farkı değerlendirilmiştir. 1100 olgunun incelendiği çalışmada 4 hafta sonra tortikollis şiddetinde

botulinum toksin uygulanan grupta anlamlı düşüş görülmüştür. Botulinum toksin uygulaması ile ilgili bildirilmiş en sık yan etkiler kas güçsüzlüğü ve disfaji olarak sıralanmıştır.[67]

C. Cerrahi Tedaviler

Botulinum nörotoksin tedavisi uygulaması ve ek farmakolojik tedavi ile yeterli yanıt alınamayan vakalarda cerrahi tedavi bir seçenek olarak değerlendirilmelidir. Cerrahi tedavi olarak günümüzde derin beyin stimülasyonları kullanılmaktadır. Stereotaksik yöntemler ile globbus pallidus internal segmenti hedeflenmektedir. DBS ve plasebonun karşılaştırıldığı randomi kontrollü bir çalışmada distoni şiddeti üçüncü ayda değerlendirilmiştir. Plasebo grubuna göre şiddette anlamlı düşüş saptanmıştır. Aynı şekilde DBS grubunun yaşam kalitesinde de anlamlı iyileşme görülmüştür. Çalışmanın izlem fazında dizartri ve stimulatör bölgesinde enfeksiyon ve elektrodun yerleşimi konusunda instabilite olarak komplikasyonlar sıralanmıştır.[68] Daha sınırlı sayıdaki vaka bildirimlerinde hastaların bir kısmında parkinsonizm, mikrografi, yürüyüş bozukluğu gibi etkiler gözlendiği bildirilmiştir.[69–72]

3.g SIK KULLANILAN MEDİKAL TEDAVİLERİN KOGNİTİF ETKİLERİ

Benzodiazepinler, kognisyona etkilerininin değerlendirildiği 2018 yılına ait bir meta analizde çalışma belleği, bilgi işlemleme hızı, bölünmüş dikkat, görsel uzaysal beceri, verbal akıcılık performansında düşüş ile ilişlendirilmiştir.[73] Bu olumsuz etkinin büyüklüğü orta-yüksek düzeyde bulunmuştur.

Antikolinerjiklerin kognisyona etkisi uzun zamandır bilinmektedir. Bugüne kadar yapılan derlemeler ve meta analizlerde kompleks dikkat üzerine etkisi vurgulanmıştır.[74] 65 yaş üstü bireylerde antikolinerjik ilaçların hafif bilişsel bozukluk açısından risk taşıdığı belirtilmiştir.[75] Bir başka derlemede kronik kullanımda belirgin etkilerinin saptanmadığı ifade edilmiştir.[76] 768 sağlıklı 60 yaş üstü bireyde antikolinerjik ilaç etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada Stroop testinde düşük yanıtlama hızı saptanmıştır.[77] Bu etki dışında bir etkinin görülmediği belirtilmiştir.

Yaşlı ve erişkin bireylerde kognisyona etkisinin değerlendirildiği çalışmalar ile gösterilmesi bir yana 1991 yılında gerçekleştirilen bir çalışma ile servikal distoni hastalarında bilişsel etkisi dahi incelenmiştir. Çalışmada hastaların büyük bir bölümü servikal distoni tanılıdır. Çalışmaya blefarospazm, el distonisi, spazmodik disfoni hastaları da dahil edilmiştir. Yaş eşlenik sağlıklı bireyler ile de karşılaştırılmıştır. İlaç kullanmayan distoni hastalarına ve

sağlıklı bireylere nöropsikolojik batarya uygulanmış. Araştırmanın ikinci kısmında iki ay triheksifenidil kullanımı sonrasında nöropsikolojik batarya tekranlanmış. Sonuçta bilgi işlemleme hızında düşüş saptanmış. Bu etkilenimin yaşlı bireylerde daha belirgin olduğu gözlenmiş.[53]

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, T.C. Dokuz Eylül Üniveristesi Tıp Fakültesi (DEÜ Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan 29 Mart 2021 tarih ve 2021/10-32 karar no ile onay alınarak), Helsinki Deklerasyonu Kurallarına uygun olarak yapılmıştır. Çalışma detayları hasta ve sağlıklı bireylere sözlü ve yazılı anlatılarak onam alındı. Servikal distonide sosyal biliş vaka kontrol çalışması ile ilk olarak 2017 yılında araştırılmıştır.[15] Burada zihin kuramı defisitine ilişkin saptanan etki büyüklüğü 0,56 olarak bulunmuştur. Bu değer baz alınarak yapılan güç analizi ile örneklem büyüklüğü kararlaştırılmıştır. 82 katılımcı (41 SD hastası ve 41 SK) ile gerçekleştirilmesi planlanan çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda Hareket Bozuklukları Polikliniğinde Ocak–Mayıs 2021 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran ve önceki poliklinik takipleri sırasında anamnezleri alınarak ve detaylı nörolojik muayeneleri yapılarak primer (idyopatik) servikal distoni tanısı alan ve Botulinum nörotoksin tedavisi almakta olan 36 hasta ve eşlenmiş 40 sağlıklı birey dahil edilmiştir.

Dahil olma kriterleri:

- Hareket bozukluğu uzmanlarınca oluşturulan uluslararası komite tarafından düzenlenen ve 2013 yılında yayımlanan uzlaşı raporuna[1] göre idyopatik erişkin başlangıçlı servikal distoni tanısı almak
- Çalışmaya katılmaya istekli olmak

Dışlama kriterleri:

- Klinik değerlendirmeyi etkileyebilecek ilaç kullanımı
- Klinik değerlendirmeyi etkileyebilecek ek nörolojik hastalığa sahip olmak
- Bilişsel testleri etkileyebilecek nörolojik ve/ya da psikiyatrik başka bir hastalığa sahip olmak

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı kontrollerin hastalar ile yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi açısından eşlenmiş olmasına dikkat edilmiştir. Sağlıklı kontroller, çalışmaya katılmaya gönüllü olan bilişsel fonksiyonları etkileyebilecek hastalığı olmayan hasta yakınlarından ve sağlık çalışanlarından oluşmaktadır.

Hastaların poliklinik başvurusu sırasında nöroloji hekimi tarafından detaylı nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Botulinum nörotoksin tedavisi öncesinde değerlendirmeler bir saatlik sürede öğleden önce tamamlanmıştır. Değerlendirmeler sırasında TWSTRS (Toronto Western Spazmodik Tortikollis Ölçeği), Beck depresyon ölçeği, Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği, revize Addenbrooke bilişsel muayene ölçeği, Stroop testi, İz sürme testi A ve B formu, gaf testi, gözlerden zihin okuma testi kullanılmıştır. Değerlendirmeler sonrasında Hareket bozukluğu konusunda uzmanlaşmış nöroloji hekimi tarafından Botulinum nörotoksin tedavisi uygulanmıştır. TWSTRS dışında kalan tüm ölçekler sağlıklı kontrollere de uygulanmıştır.

ÇALIŞMADA KULLANILAN ARAÇ VE YÖNTEMLER

1. Demografik ve Klinik veriler

Hastaların; cinsiyet, yaş, eğitim süresi, medeni durum, hastalık süresi, aldıkları tedaviler ve yanıtları kaydedilmiştir. Ayrıca sağlıklı olguların da demografik verileri benzer şekilde kaydedilmiştir.

2. Toronto Western Spazmodik Tortikollis Ölçeği (TWSTRS)

Consky ve ark. tarafından tanımlanan bu ölçek hastalık aktivitesini ve yaşam kalitesini belirlemek için kullanılmaktadır.[78] Hasta bireylerde servikal distoni şiddeti bu test ile ortaya konmuştur. Bu testte 0-85 arası puan alınabilmektedir. Puan artışı hastalık şiddetinin artmış olduğunun göstergesidir. Bu ölçeğin üç alt başlığı bulunmaktadır. Servikal distonide; fizyolojik düzeyin üzerinde aktivite gösteren kaslar nedeniyle oluşan açısal değişikliklerin kaydedilmesi bu alt başlıklardan ilkini oluşturmaktadır. İkinci alt başlık distoni nedeniyle günlük yaşam aktivitelerindeki fonksiyonel kaybın belirlendiği aşamadır. Üçüncü alt başlıkta ise distoni sonucu oluşan ağrının şiddeti, sıklığı ve oluşturduğu fonksiyonel kayıp belirlenir. Tüm bu alt başlıklar toplamda 30 puan üzerinden değerlendirilir.

3. Addenbrooke Bilişsel Muayene Ölçeği

ACE-R yatakbaşı bilişsel değerlendirme ölçeğidir. Addenbrooke bilişsel muayene ölçeğinin 2011 yılında E. Mihci ve arkadaşları tarafından Türk toplumu için adapte edilip

validasyonu gösterilmiştir.[79] Bu testin demanslı ve hafif bilişsel etkilenimli bireylerde bilişsel tutulumu saptayabildiği belirtilmektedir. Testte dikkat ve oryantasyon, bellek fonksiyonları, verbal akıcılık, lisan, görsel-uzaysal yeteneklerin değerlendirildiği alt başlıklar bulunmaktadır. Bilişsel fonksiyonların genel değerlendirilmesi bu test kullanılarak yapılmıştır.

4. İz sürme testi A ve B

Frontal yürütücü işlevleri değerlendirmede en sık kullanılan testlerdendir. N Türkeş ve arkadaşları[80] tarafından Türk toplumu için 20-49 yaş aralığındaki bireylerde norm oluşturulmuştur. Basit dikkat, karmaşık dikkat, set değiştirme, tepki inhibisyonu vb. bilişsel fonksiyonların bunlar gibi alt parametreleri bu test ile ölçülmüştür.

5. Stroop testi

Bilişsel katılık-esneklik düzeyi, algısal kurulumu değiştirebilme kapasitesi, bir davranış örüntüsünü değiştirebilme becerisi ve bütün bunlarda gerekli olan dikkat süreçlerini ölçmekte yaygın olarak kullanılan bir renk kelime enterferans testidir. Bu testin Türk toplumu için standardizasyon, güvenirlilik ve geçerlik çalışmaları Karakaş S. ve arkadaşları tarafından tamamlanmıştır.[81] Bu test de frontal yürütücü işlevlerin özel alt tiplerinden birkaçını değerlendirmek için kullanılacaktır.

6. Gaf testi

Gaf içeren 10 hikayelik testte her hikaye sonrası katılımcıya 5 soru sorulur. Her hikaye gaf tanıma (2 soru), uygunsuzluğu anlama, inanç ve empati olmak üzere 5 puan üzerinden değerlendirilir. Toplam skor (maksimum 50), gaf tanıma (maksimum) ve diğer üç alt ölçek puanı (her biri maksimum 10) hesaplanır. Hem hastalara hem de sağlıklı bireylere uygulanmıştır.

7. Gözlerden zihin okuma

Gözlerden Zihin Okuma Testi zihin kuramı ve emosyon tanıma yetilerini değerlendirmede en sık kullanılan testlerden biridir.[82] Gözlerden Zihin Okuma Testinin orijinal formu 36 sorudan oluşan testin toplumumuza uyarlanmış halinde 4 soru çıkartılmıştır ve Türkçe formu 32 sorudan oluşur. Bu form Türk toplumunda geçerli ve güvenilir bulunmuştur.[83] Her bir resim için bir doğru yanıt ve üç çeldirici olmak üzere dört seçenek bulunmaktadır. Uygulama sırasında katılımcının her bir çift göz resimdeki kişinin düşündüğü ya da hissettiğini en iyi tarif eden seçeneği işaretlemesi istenir. Her sorunun yalnızca bir doğru yanıtı vardır. Değerlendirmede doğru yanıtlanan soru sayısı esas alınır. Alınan puanın yüksek olması sosyal biliş ve zihin kuramı yetilerinin iyi olduğu anlamına gelmektedir. Hem hastalara hem de sağlıklı bireylere uygulanacaktır.

8. Beck Depresyon Ölçeği

Beck depresyon ölçeği depresif belirtilerin şiddetinin değerlendirildiği 21 sorudan oluşan ve bu sorulara bireylerin kendisi tarafından cevap verilen bir ölçektir. Ölçeğin Türk toplumu için geçerlilik ve güvenirlilik çalışmaları Durak A. ve arkadaşları tarafından tamamlanmıştır.[84] Bu anket hasta ve sağlıklı bireylere uygulanacaktır.

9. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği

Testin uygulanışında katılımcıya son üç gün içerisinde çeşitli anksiyete ilişkili semptomları ne sıklıkta yaşadığı sorulur. Bu semptomlar 14 başlıkta toplanmıştır. Her bir semptom kümesi için sıklık durumuna göre 0-4 arası puan verilir. Hastaların anksiyete semptomları bu envanter aracılığı ile sorgulanmıştır. Türkçe geçerlilik ve güvenirlilik çalışması yapılmıştır.[85]

İSTATİSTİK VE ANALİZ

İstatiksel analizler SPSS versiyon 24 yazılımı kullanılarak yapıldı. Demografik ve klinik veriler çapraz tablolar kullanılarak sunuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histrogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyreklerarası aralık kullanılarak verildi. Normal dağılıma uygunluğa göre değişkenler parametrik ya da non-parametrik testler ile araştırıldı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

Bahsi geçen dönemde polikliniğimize başvuran SD hastalarından biri kullandığı farmakolojik tedavi nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. 36 SD hastası ve 40 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir.

Her iki grup yaş, eğitim, cinsiyet özellikleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Olguların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 2**'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Katılımcıların demografik ve klinik verileri			
	SD grubu (n:36)	**SK grubu (n:40)**	**P değeri**
Yaş ± SS	49,00±11,93	48,00±9,70	0.69
Hastalık Süresi ortanca (çeyrekler arası aralık)	8 (32)	-	-
Tanı alma yaşı ± SS	37,56±13,24	-	-
Cinsiyet n (%)			
Kadın	25 (49,0)	26 (51,0)	0,68
Erkek	11 (44,0)	14 (56,0)	
Eğitim Düzeyi n (%)			
İlkokul	12(%48,0)	13(%52,0)	0,78
Ortaokul	9(%56,3)	7(%43,8)	
Lise	4(%36,4)	7(%63,6)	
Lisans	11(%45,8)	13(%54,2)	
Botulinum nörotoksin tedavisi sıklığı n (%)			
Üç ayda bir **Altı ay ve üstü** **Faydalanım yok**	25 (%69,4) 10 (%27,8) 1(%2,8)		-
Aile Öyküsü n (%)			
Var **Yok**	35(%97,2) 1(%2,8)		-

Hastalar ile sağlıklı kontroller bilişsel ve sosyal bilişsel performans, psikiyatrik komorbidite düzeyi açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçlar **tablo 3**'de özetlenmiştir. Görüldüğü gibi SD hastalarının verbal akıcılık, iz sürme testi, Stroop testi sonuçları kontrollerden anlamlı düzeyde farklıdır.

Tablo 3. **Hastalar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırılması**

Uygulanan testler	**SD grubu Ortalama (SS)**	**SK grubu Ortalama (SS)**	**P değeri**
ACE-R;			
Dikkat ve oryantasyon	17,47(0,91)	17,43(1,15)	0,71
Bellek	20,19(4,40)	20,58(3,99)	0,81
Akıcılık	10,69(2,49)	12,28(2,06)	**0,03***
Dil	23,19(3,88)	23,80(2,50)	0,74
Görsel -Mekansal	14,17(2,58)	15,18(1,35)	0,056
Genel toplam	85,92(11,38)	89,33(8,77)	0,14
MMDM	28,64(1,47)	28,83(1,67)	0,27
İz sürme A süre	47,68(26,06)	34,23(14,45)	**0,009***
İz sürme A hata sayısı	0,19(0,53)	0,13(0,33)	0,95
İz sürme B süre	133,00(78,21)	90,62(51,38)	**0,002***
İz sürme B hata sayısı	1,52(1,94)	0,92(1,34)	0,17
B-A süre farkı	85,19(62,67)	56,38(42,93)	**0,009***
Stroop 1.bölüm süre	10,73(3,46)	10,00(2,42)	0,65
Stroop 2.bölüm süre	11,42(4,16)	11,77(12,0)	0,66
Stroop 3.bölüm süre	15,52(7,20)	12,87(2,73)	0,18
Stroop 3. bölüm süre – 2. bölüm süre	4,09(5,53)	1,10(4,03)	**0,007***
Stroop 4.bölüm süre	23,67(12,52)	18,72(6,02)	0,11
Stroop 5.bölüm süre	33,91(13,71)	27,92(11,61)	**0,02***
Stroop 5. bölüm süre- 2. bölüm süre	22,48(11,67)	16,15(11,06)	**0,21***
Stroop 5.bölüm hata sayısı	1,33(2,95)	0,62(1,69)	0,43
Stroop 5.bölüm düzeltme sayısı	1,00(1,43)	0,77(1,34)	0,45
GZOT toplam skor	20,89(6,16)	21,35(3,87)	0,66
Pozitif alt skor	4,94(1,67)	5,03(1,36)	0,82
Negatif alt skor	5,92(2,08)	5,67(1,66)	0,42
Nötr alt skor	10,03(3,30)	10,72(2,21)	0,48
Gaf testi	40,00(11,18)	42,85(7,67)	0,37
BDÖ	10,94(7,19)	8,80(7,36)	0,18
HADÖ	5,39(3,58)	6,97(6,08)	0,56

ACE-R: Addenbrooke bilişsel muayene ölçeği revize formu, MMSE: Mini mental durum muayene ölçeği, GZOT: Gözlerden zihin okuma testi, BDÖ: Beck depresyon ölçeği, HADÖ: Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği

Servikal distoni klinik açıdan değerlendirilirken TWSTRS kullanılmıştır. Bu skala ile tortikollis şiddeti, fonksiyonel kayıp, ağrı ölçülmüştür. Kognisyon, sosyal kognisyon, psikiyatrik komorbidite skorları ile korelasyonu değerlendirilmiştir. **Tablo 4**'de sosyal kognisyon ile

ilişkisini gösteren sonuçlar sunulmuştur. Gaf tanıma performansı ile tortikollis şiddeti negatif korele bulunurken tortikollis ağrı skorları yüksek olan hastaların GZOT testinde negatif mental durumları tanımakta daha başarılı olduğu görülmektedir.

Tablo 4. Tortikollis skorları ile sosyal biliş düzeyinin korelasyonu

		TWSTRS	Tortikollis Şiddet	Tortikollis Engellilik	Tortikollis Ağrı	GZOT	Pozitif Alt Skor	Negatif Alt Skor	Nötr Alt Skor
TWSTRS	r								
	P								
	N								
Tortikollis Şiddet Skalası	r	,698**							
	P	,000							
	N	35							
Tortikollis Engellilik Skalası	r	,930**	,577**						
	P	,000	,000						
	N	35	35						
Tortikollis Ağrı Skalası	r	,600**	,051	,452**					
	P	,000	,773	,006					
	N	35	35	35					
GZOT	r	,051	-,359*	,069	,406*				
	P	,771	,034	,694	,016				
	N	35	35	35	35				
Pozitif Alt Skor	r	-,014	-,367*	-,032	,299	,745**			
	P	,937	,030	,855	,082	,000			
	N	35	35	35	35	36			
Negatif Alt Skor	r	,197	-,195	,199	**,482****	,839**	,570**		
	P	,257	,263	,253	**,003**	,000	,000		
	N	35	35	35	35	36	36		
Nötr Alt Skor	r	-,090	-,405*	-,059	,228	,834**	,550**	,493**	
	P	,606	,016	,735	,187	,000	,001	,002	
	N	35	35	35	35	36	36	36	
Gaf	r	-,137	**-,457****	-,049	,127	,529**	,610**	,360*	,554**
	P	,433	**,006**	,778	,465	,001	,000	,031	,000
	N	35	35	35	35	36	36	36	36

Hastalarda sosyal bilişsel durumun demografik ve klinik özellikler ile korelasyonu **tablo 5**'da gösterilmiştir. Eğitim yılı arttıkça GZOT pozitif alt skor puanları artmaktadır.

Tablo 5. Sosyal bilişsel durum ve demografik/klinik özelliklerin ilişkisi										
		Eğitim	BDÖ	Hamilton Kaygı	Tanı Yaşı	HastalıkSüresi	GAF	GZOT	Pozitif Alt Skor	Negatif Alt Skor
Eğitim	r									
	P									
	N									
BDÖ	r	-,125								
	P	,467								
	N	36								
HADÖ	r	,008	,289							
	P	,969	,136							
	N	28	28							
Tanı Yaşı	r	-,237	-,234	-,020						
	P	,163	,169	,921						
	N	36	36	28						
Hastalık Süresi	r	,016	,026	-,356	-,519**					
	P	,926	,878	,063	,001					
	N	36	36	28	36					
GAF	r	,303	,155	,133	-,093	,021				
	P	,072	,367	,501	,589	,904				
	N	36	36	28	36	36				
GZOT	r	,340*	,285	,347	-,423*	-,033	,529**			
	P	,042	,093	,070	,010	,847	,001			
	N	36	36	28	36	36	36			
Pozitif Alt Skor	r	,560**	,083	,370	-,334*	-,048	,610**	,745**		
	P	,000	,629	,053	,047	,781	,000	,000		
	N	36	36	28	36	36	36	36		
Negatif Alt Skor	r	,156	,288	,073	-,364*	-,047	,360*	,839**	,570**	
	P	,364	,089	,710	,029	,785	,031	,000	,000	
	N	36	36	28	36	36	36	36	36	
Nötr Alt Skor	r	,365*	,277	,316	-,351*	,009	,554**	,834**	,550**	,493**
	P	,028	,102	,101	,036	,958	,000	,000	,001	,002
	N	36	36	28	36	36	36	36	36	36

Tortikollis skorları ile hastaların klinik ve demografik özelliklerinin korelasyonu **tablo 6**'de sunulmuştur. TWSTRS ile depresyon semptomları arasında pozitif korelasyon görülmektedir. Ek olarak eğitim arttıkça hastalık klinik şiddeti düşmektedir.

Tablo 6. Demografik ve klinik özellikler ile tortikollis ilişkisi					
		Yaş	Eğitim	BDÖ	HADÖ
Yaş	r				
	P				
	N				
Eğitim	r	-,239			
	P	,161			
	N	36			
Beck Depresyon Ölçeği	r	-,264	-,125		
	P	,120	,467		
	N	36	36		
Hamilton Kaygı Değ. Ölçeği	r	-,218	,008	,289	
	P	,266	,969	,136	
	N	28	28	28	
Tortikollis Derecelendirme Skoru	r	-,120	-,420*	,475**	,317
	P	,493	,012	,004	,100
	N	35	35	35	28

Hastaların genel bilişsel ve sosyal bilişsel düzey ilişkisi değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar **tablo 7**'de sunulmuştur. zihin kuramı testleri ile verbal akıcılık arasında güçlü pozitif korelasyon görülmektedir. Stroop 5 süresi ile GZOT negatif korelasyon göstermiştir.

Tablo 7. Genel bilişsel durum ile sosyal bilişsel durum ilişkisi

		ACER Akıcılık	ACER Görsel	ACER Genel	İz Sürme B Süre	İz Sürme B Hata	İz Sürme B/A Süre	Stroop Bölüm 5	Gözlerden Zihin	GAF
ACER Akıcılık	r									
	P									
	N									
ACER Görsel Mekansal	r	,463**								
	P	,005								
	N	36								
ACER Genel Toplam	r	,802**	,630**							
	P	,000	,000							
	N	36	36							
İz Sürme B Süre	r	-,442*	-,436*	-,531**						
	P	,013	,014	,002						
	N	31	31	31						
İz Sürme B Hata	r	,060	-,073	-,067	,529**					
	P	,748	,695	,719	,002					
	N	31	31	31	31					
İz Sürme B/A Süre	r	-,257	-,376*	-,411*	,924**	,629**				
	P	,163	,037	,022	,000	,000				
	N	31	31	31	31	31				
Stroop Bölüm 5 Süre	r	-,562**	-,413*	-,380*	,517**	,043	,367*			
	P	,001	,017	,029	,003	,820	,046			
	N	33	33	33	30	30	30			
Gözlerden Zihin Okuma	r	,521**	,162	,498**	-,321	-,096	-,190	-,426*		
	P	,001	,346	,002	,078	,607	,307	,013		
	N	36	36	36	31	31	31	33		
GAF	r	,422*	,478**	,492**	-,197	-,001	-,115	-,166	,529**	
	P	,010	,003	,002	,288	,995	,537	,356	,001	
	N	36	36	36	31	31	31	33	36	

Stroop skorları ile sosyal biliş ilişkisi dikkate değer bulunmuştur. Bu nedenle **Tablo 8**'da paylaşılmıştır. Eğitim etkisi kontrol edilerek Stroop etkisi ile zihin kuramı ilişkisi incelenmiştir. Stroop ilk 4 bölüm süreleri ile negatif korelasyon saptanmıştır. Stroop etkisi (bozucu etki) ile ilişki saptanmamıştır.

Tablo 8. Stroop testi ile zihin kuramı ilişkisinin değerlendirilmesi

		Stroop Bölüm 1	Stroop Bölüm 2	Stroop Bölüm 3	Stroop Bölüm 4	Stroop Bölüm 5	Bozucu etki	GAF	GZOT
Stroop Bölüm 1 Süre	r								
	P								
	n								
Stroop Bölüm 2 Süre	r	,838							
	P	,000							
	n	30							
Stroop Bölüm 3 Süre	r	,594	,552						
	P	,000	,001						
	n	30	30						
Stroop Bölüm 4 Süre	r	,566	,621	,838					
	P	,001	,000	,000					
	n	30	30	30					
Stroop Bölüm 5 Süre	r	,464	,481	,593	,753				
	P	,007	,005	,000	,000				
	n	30	30	30	30				
Bozucu etki	r	,226	,188	,471	,626	,952			
	P	,213	,303	,007	,000	,000			
	n	30	30	30	30	30			
GAF	r	**-,519***	**-,430***	**-,627***	**-,553***	-,214	-,089		
	P	**,002**	**,014**	**,000**	**,001**	,239	,627		
	n	**30**	**30**	**30**	**30**	30	30		
Gözlerden Zihin Okuma	r	**-,436**	**-,392**	**-,616**	**-,522**	-,355	-,260	,723	
	P	**,013**	**,027**	**,000**	**,002**	,046	,151	,000	
	n	30	30	30	30	30	30	33	

Genel kognisyon ile depresyon ve anksiyete skorları arasındaki ilişki **tablo 9**'da gösterilmiştir. Herhangi bir anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 9. Genel kognisyon ile depresyon ve anksiyete skorları arasındaki ilişki

		Beck Depresyon	Hamilton Kaygı	Kategori Dışı	ACER Akıcılık	ACER Görsel Mekansa	İz Sürme B Süre	Stroop Bölüm 5	Stroop Bölüm 5
Beck Depresyon	r								
	P								
	N								
Hamilton Kaygı	r	,289							
	P	,136							
	N	28							
Kategori Dışı Kelime	r	-,384	-,032						
	P	,070	,904						
	N	23	17						
ACER Akıcılık	r	,089	,245	-,343					
	P	,605	,209	,110					
	N	36	28	23					
ACER Görsel Mekansal	r	-,179	-,021	-,063	,463**				
	P	,296	,918	,775	,005				
	N	36	28	23	36				
İz Sürme B Süre	r	,175	-,114	,138	-,442*	-,436*			
	P	,346	,588	,562	,013	,014			
	N	31	25	20	31	31			
Stroop Bölüm 5 Süre	r	-,040	-,011	-,012	-,562**	-,413*	,517**		
	P	,823	,956	,960	,001	,017	,003		
	N	33	26	21	33	33	30		
Stroop Bölüm 5 Hata	r	,053	-,224	,375	-,483**	-,421*	,461*	,420*	
	P	,771	,270	,094	,004	,015	,010	,015	
	N	33	26	21	33	33	30	33	

Genel kognisyon, hastalık süresi ve tortikollis şiddeti ilişkisi **tablo 10**'de görülmektedir. Hastalık süresi ile genel kognisyon ya da tortikollis şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmektedir. Stroop bölüm 2 süresi ile tortikollis şiddet skoru korele bulunmuş iken ağrı skoru ile Stroop süreleri ya da hata puanları arasında bir ilişki görülmemiştir.

Tablo 10. Genel kognisyon, hastalık süresi ve tortikollis şiddeti ilişkisi

		Tanı Yaşı	Hastalık Süresi	Stroop Bölüm 5 Hata	Stroop Bölüm 5 Süre	Stroop Bölüm 2 Süre	İz Sürme B Süre	ACER Akıcılık	ACER Görsel Mekansal	Tortikollis Şiddet Skalası	Tortikollis Ağrı Skalası
Tanı Yaşı	r										
	P										
	N										
Hastalık Süresi	r	-,519									
	P	,001									
	N	36									
Stroop Bölüm 5 Hata	r	,094	,084								
	P	,603	,641								
	N	33	33								
Stroop Bölüm 5 Süre	r	,584	-,325	,420							
	P	,000	,065	,015							
	N	33	33	33							
Stroop Bölüm 2 Süre	r	,411	-,012	,561	,641						
	P	,017	,946	,001	,000						
	N	33	33	33	33						
İz Sürme B Süre	r	,335	,026	,461	,517	,491					
	P	,065	,890	,010	,003	,006					
	N	31	31	30	30	30					
ACER Akıcılık	r	-,215	-,009	-,483	-,562	-,625	-,442				
	P	,208	,960	,004	,001	,000	,013				
	N	36	36	33	33	33	31				
ACER Görsel Mekansal	r	,022	,164	-,421	-,413	-,359	-,436	,463			
	P	,898	,338	,015	,017	,040	,014	,005			
	N	36	36	33	33	33	31	36			
Tortikollis Şiddet Skalası	r	,259	-,102	,348	,325	,395	,027	-,146	-,451		
	P	,134	,559	,051	,070	,025	,886	,403	,007		
	N	35	35	32	32	32	30	35	35		
Tortikollis Ağrı Skalası	r	-,269	-,246	-,200	-,104	-,173	-,082	,061	-,193	,051	
	P	,118	,155	,272	,570	,345	,666	,726	,266	,773	
	N	35	35	32	32	32	30	35	35	35	

Eğitim düzeyinin sosyal kognisyon üzerine etkisi varyans analizi ile değerlendirilmiştir. Eğitim düzeyinin tüm sosyal bilişsel test performanslarını etkilediği görülmüştür. Sadece GZOT negatif alt skorlar eğitim düzeyinden etkilenmemiştir. Sonuçlar **tablo 11**'de gösterilmiştir.

TABLO 11. Sosyal bilişin eğitim durumu açısından varyans analizi		
	F	p
GZOT	9,528	**,003***
Pozitif alt skor	6,260	**,015***
Negatif alt skor	2,405	,125
Nötr alt skor	10,337	**,002***
Gaf	15,449	**,000***

Homojeniteye göre uygun post-hoc test seçilerek varyans analizi tekrar değerlendirilmiştir. GZOT ve gaf testi için 5 yıl altı eğitim görenler ile 12 yıl üstü eğitim görenler anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir.

TARTIŞMA

Distonide görülen anormal kas kontraksiyonlarının nedeni olarak temelde iki mekanizma öne sürülmektedir; İnhibisyon kaybı ve maladaptif plastisite. Bu iki mekanizmaya işaret eden nörofizyolojik kanıtlar çalışmalarda gösterilmiştir. Son yıllarda bunlara ek olarak rutin nörolojik bakıda saptanamayan duyusal defisitler ortaya konmuştur. Bu duyusal defisitlerin primer distonili bireylerde ortaya konmasının ötesinde hasta bireylerin asemptomatik akrabalarında da gösterilmesi dikkat çekicidir.[12] Literatürde tanımlanan bu defisitlerin dışında son yıllarda gerçekleştirilen görüntüleme çalışmalarında mikro düzeyde anatomik ve makro düzeyde fonksiyonel değişiklikler de saptanmıştır. Bu değişikliklerin saptandığı yapılar ve yolaklar; bazal çekirdekleri, sensorimotor korteksi, talamusu, beyin sapını ve serebellumu içine almaktadır.

Yukarıda bahsi geçen nöroanatomik yapıların kognisyona ilişkin süreçlerde rol aldığı bilinmektedir. İlgili yapıların lezyonlarından çıkan klinik sonuçlar ya da fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile ortaya konan bulgular bu konudaki bilgilerimizi desteklemektedir. Bugune kadar primer distoni grubunda gerçekleştirilen nöropsikiyatrik çalışmalar da göstermiştir ki hastalar, sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında bilgi işlemleme hızı, çalışma belleği, mental esneklik ve karmaşık dikkat performansları açısından başarısızdır. Tüm bu beceriler yönetici fonksiyonlar (YF) içerisinde yer almaktadır.

Çalışmamızın birincil amacı servikal distoni(SD) hastaları ile sağlıklı kontroller(SK) arasında bilişsel ve sosyal bilişsel performans açısından farkın olup olmadığını sorgulamaktır. Son yıllarda yapılan bir randomize kontrollü çalışmada servikal distoni hastalarında sosyal

kognisyon da çalışılmıştır.[15] Hastalarda bulunan zihin kuramı defisitinin etki büyüklüğü 0,56 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızın planlanması aşamasında buna istinaden güç analizi yapılmış ve örneklem büyüklüğü saptanmıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda genel kognisyona ilişkin bulunan defisitler göz önünde bulundurularak yönetici fonksiyonları kapsayan nöropsikiyatrik testler tercih edilmiştir.

Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, esansiyel tremor gibi nörolojik hastalıklarda zihin kuramı defisitleri gösterilmiştir. Bu hastalıklarda bazal çekirdekler ve serebellum sorumlu tutulan yapılar arasındadır. Dolayısıyla servikal distonide benzer defisitlerin görülmesi şaşırtıcı olmayacaktır. Halihazırda sosyal kognisyon defisitleri son yıllarda servikal distonide birkaç çalışmada bulunmuştur.[14–16]

Çalışmamızda sosyal bilişsel değerlendirmeler için kullanılmış olan iki test; gözlerden zihin okuma testi (GZOT) ve gaf testidir. Gaf testi, zihin kuramının ikinci düzeyinin değerlendirildiği bir testtir. Bu testte katılımcıya hikayeler sunulur. Hikayedeki bir kişinin duruma, fark etmeden yol açtığının ve diğer bireyin ise bu duruma üzüleceğinin ya da şaşıracağının anlaşılması beklenir. Her hikaye hakkında beş soru sorularak bilişsel ve algısal zihin kuramının araştırılması amaçlanır. Gaf testi ve GZOT her ikisi de zihin kuramını ölçmek için kullanılan testlerdir. Gaf testi hem algısal hem bilişsel zihin kuramını ölçerken GZOT özellikle algısal zihin kuramını ölçer. Literatürde belirtildiği üzere GZOT dil fonksiyonlarından ve genel zeka puanlarından daha az etkilenmektedir.[86]

GZOT için her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Gözler testinde negatif, pozitif, nötr mental durumlar için alt puanlar hesaplanmıştır. Bu alt puanlar için de anlamlı fark bulunmamıştır.

GZOT sonuçları ile tortikollis şiddeti arasında negatif korelasyon saptanmıştır. GZOT alt puanları açısından da anlamlı ilişki düzeyleri tespit edilmiştir. Pozitif ve nötr alt skorlar ile tortikollis şiddeti arasında negatif korelasyon varken negatif alt puanlar ile tortikolis ağrı ölçeği arasında pozitif korelasyon söz konusudur. ($r = 0,482$ $p=0,003$) Bununla beraber negatif alt puanlar ile tortikollis şiddeti arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. TWSTRS ağrı alt skorları yüksek hastaların negatif mental durumları tanımlamakta daha başarılı olmaları dikkat çekicidir. Ağrı skorları, regresyon modeli ile değerlendirildiğinde yaş ve eğitim etkisinden bağımsız bir belirleyicidir.

Negatif mental duruma ait yüz ifadesini tanımaktaki başarı yüksek ağrı skorlarından ötürü artmış empati varlığını sorgulatmaktadır. Lamm ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde kişinin ağrıyı yaşaması ile ağrı yaşayan bir başkasına duyulan empati sırasında benzer nöral yapılarda aktivasyon artışı olduğu saptanmıştır.[87] Negatif mental durum ifade eden gözler

bu nedenle ağrı yaşama sıklığı ve şiddeti daha yüksek olan hastalar için daha kolay tanınmış olabilir. Ancak MDMA (ekstazi) alanlar ile plasebonun GZOT performansı açısından değerlendirildiği iki çalışmada ekstazi alan grupta negatif mental durum skorları kontrollerden düşük saptanmıştır.[88,89] Hysek ve ark. çalışmasında ekstaziye bağlı oksitosin ve kortizol hormonundaki artış sorumlu tutulmuştur.[89] Çalışmamızdaki ağrı çeken hastalarda görülen bu farkın ağrının hipotalamik aks üzerine yarattığı değişikliklerden kaynaklanması mümkündür. Bu aks değişikliği literatürde kronik ağrı çeken bireylerde gösterilmiştir.[90] 2019 yılında gerçekleştirilen randomize kontrollü çalışmada kronik ağrı ve sosyal kognisyon ilişkisi araştırılmıştır. Zayıf negatif bir etkisinin olduğu bir alt grup için ifade edilmiştir.[91] GZOT performansının belirleyicileri; çalışma belleği, psikopatoloji, empati ile ilişkilendirilmiştir.[92,93]

2014 yılına ait bir yayında[94] kronik ağrı ile YF disfonksiyonu sorgulanmıştır. 22 çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde hafif-orta düzeyde etkilenim olduğu belirtilmiştir. Ancak yazarlar, çalışmalarda kronik ağrı çeken hastalarda YF değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklerin birbirinden farklılığını ve kullanılan ağrı medikasyonlarının etkisinin kontrol edilmemiş olduğunu vurgulamıştır. Bu nedenle bu sonucun dikkatle değerlendirilmesi önerilmiştir. Bizim çalışmamızda da tortikollis ağrı skorları, herhangi bir bilişsel alan (sosyal biliş dışında) ile ilişkisiz bulunmuştur. 2019 yılına ait bir meta analiz bu sonuçlar ile uyumludur. Dikkatin alt tiplerine ağrının etkisinin değerlendirildiği çalışmada yönetici dikkat üzerine etkisi anlamsız bulunmuştur.[95] 2021 yılında yayımlanan bir başka çalışmada ağrı ve akıl yürütme ilişkisi değerlendirilmiştir. Ağrının akıl yürütme üzerine bir etki göstermediği vurgulanmıştır.[96] Çalışmamızda zihin kuramı skorları, anksiyete ve depresyon skorları ile de anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Benzer şekilde hastalık süresi ya da Botulinum nörotoksin tedavisi uygulama sıklığı da ilişkisizdir.

Çalışmamızda SD hastaları ve kontroller gaf testi performansları açısından anlamlı bir fark göstermemiştir ($p=0,37$, $r = 0,25$). 2017[15] ve 2020[16] yıllarında gerçekleştirilen iki çalışmada SD hastalarında kontrollerden anlamlı düzeyde kötü performans bulunmuştur. Hatta ilk çalışmada etki büyüklüğü $r = 0,51$-$0,63$ olarak bildirilmiştir. SD hastalarında sosyal kognisyon ve psikiyatrik komorbidite ilişkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada[14] hastaların %21,74'ü zihin kuramına ilişkin yanlış inanç testlerinde başarısız olmuştur. Burada vurgulanmalıdır ki gaf testi ikinci basamak karmaşık zihin kuramı testleri arasında değerlendirilmektedir. Yanlış inanç testlerine göre daha yüksek bir sosyal-algısal ve sosyal-bilişsel mentalizasyon gerektirmektedir. İnce zihin kuramı ölçümü için başarılı bir ölçek olduğu belirtilmektedir.[97] Zihin kuramına ilişkin orta-yüksek düzey fark bulan çalışmalardan her ikisinde de hasta grubunun eğitim düzeyi ve yaş ortalaması çalışmamızda yer alan hastalardan

daha yüksektir. Yaş ile bilişsel fonksiyonlardaki kayıbın nörolojik hastalıklarda daha belirgin olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte yaş ile gaf test performansının korelasyonu değerlendirildiğinde gaf testi performansı ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Yaş dışında farklı sonuçları açıklayabilecek diğer faktörler eğitim düzeyi ve verbal kavrama becerisidir. Gaf testi, hastaların eğitim yılına göre gruplandırıldığı üç grup (1=0-5, 2=6-12, 3=13-16) için Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Gaf testi performansı Kruskal Wallis testi ile eğitim gruplarında anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur, $\chi 2(2) = 12.071$, $p = 0.002$, gaf test skoru için ortalama dereceler ise 0-5 yıl için 26.74, 6-12 yıl için 40.91 ve 13-16 yıl için 48.04 olarak saptanmıştır. Gaf testinin verbal kavrama düzeyinden de etkilendiği bilinmektedir.[98] Çalışmamızda eğitim düzeyi ile güçlü ilişki gösteren verbal akıcılık ve dil fonksiyonları bilişsel zihin kuramı ölçümünde bir kısıtlayıcı olarak karşımıza çıkmıştır. Eğitim ve lisan fonksiyonlarının etkisini kontrol altına almak için üniversite mezunları içerisinde her iki grup karşılaştırıldığında yüksek etki büyüklüğüne sahip anlamlı fark görülmüştür (p=0,005 r=1,25). Gaf testi için eğitim düzeyinin ve dolayısıyla verbal kavrama becerisinin bir kısıtlayıcı olarak karşımıza çıktığı düşünülmüştür. Yine de bu fark dikkatli değerlendirilmelidir. Özel bir alt grupta az sayıda örnek içerisinde bulunmuştur. (N1/N2=11/13).

Tortikollis şiddeti ile zihin kuramı arasında negatif bir ilişki söz konusudur. 2021 yılına ait çalışmada[16] distoni ve tremor birlikteliği gösteren grubun tortikollis şiddeti daha yüksek bulunmuş olup bu grubun zihin kuramı test puanları daha düşüktür. Bu sonuç çalışmamızda elde edilen ters korelasyon ile uyumludur. Hastalık şiddeti arttıkça hem algısal zihin kuramı hem bilişsel zihin kuramı performansları düşmüştür.

Zihin kuramı çeşitli nörolojik hastalıklarda araştırılmıştır. Hareket bozukluklarından Huntington ve Parkinson hastalığı (PH) bunların başında gelmektedir. PH'da, zihin kuramı defisiti erken dönem hastalarda dahi gösterilmiştir ve bu etkilenim düzeyi hastalığın evresi ilerledikçe artmaktadır. Çalışmaların meta-analizinde verbal akıcılık ile zihin kuramı defisitinin ilişkili olduğu belirtilmiştir.[99] Czekoova ve ark. bilişsel zihin kuramı ile verbal semantik akıcılığın ve çalışma belleğinin pozitif ilişkisini göstermiştir.[15]

Daha önce belirtildiği gibi bu çalışmada bilişsel zihin kuramı gaf testi ile ölçülmüştür. Gaf testi performansında, verbal yeterlilik düzeyinin belirleyici olduğu Senju ve ark. tarafından dile getirilmiştir.[86] Çalışmamızda da lisan skorları ile bilişsel zihin kuramı arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Gaf testi, dil fonksiyonları kadar olmasa da diğer bilişsel parametreler ile de anlamlı düzeyde ilişki göstermiştir. ACE-R alt skorlarının her biri ile anlamlı korelasyon saptanmıştır. Stroop testi ve iz sürme testi tüm formlar ve bölümler ile anlamlı ilişki saptanmıştır. Özellikle iz sürme testi A formu tamamlama süresi ile Stroop bölümlerinden 2 ve

4 ile en yüksek negatif korelasyon saptandığı için bozucu etkiden ziyade bilgi işlemleme hızı ve renk söyleme faktörü gaf testinin daha önemli belirleyicileri olarak karşımıza çıkmaktadır. İz sürme testi, Stroop testi ve verbal akıcılık ile gaf testi arasındaki güçlü pozitif korelasyon zihin kuramı ile YF ilişkisini destekler niteliktedir. Parkinson hastalığında da saptanan görsel mekânsal beceriler ile zihin kuramı ilişkisi çalışmamızda bilişsel zihin kuramı ile gösterilmiştir. Ancak algısal zihin kuramı için böyle bir ilişki GZOT genel performansta mevcut değildir. Bunun yanında pozitif mental durumların değerlendirildiği alt skorlar ile görsel-mekansal beceriler arasında güçlü pozitif ilişki görülmüştür. Beklendiği gibi GZOT ile de dil fonksiyonları arasında ilişki saptanmıştır. GZOT; dikkat, bellek fonksiyonları, verbal akıcılık (özellikle semantik), bilgi işlemleme hızı, renk söyleme faktörü, bozucu (Stroop) etki ile ilişkili bulunmuştur. Renk söyleme faktörü(Stroop 3. ve 2. bölüm süre farkları)[81] ile gözler testi arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişki nötr alt skorlar değerlendirildiğinde en yüksektir. 32 soruluk testin yarısını nötr skorlar oluşturmaktadır. Nötr skorlar lehine bir sonucun ağırlığı itibariyle baskın olacağı akılda tutulmalıdır.

Klinikte gerçekleştirilenlerden ziyade toplum bazlı çalışmalarda, algısal ve bilişsel zihin kuramının yaş, eğitim, genel bilişsel performans tarafından etkilendiği vurgulanmaktadır.[100] Gözler testi ile bu faktörlerin arasında güçlü ilişki tarafımızca da elde edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda depresyon ve kaygı düzeyleri zihin kuramı testleri ile ilişkili bulunmamıştır. Ellement ve arkadaşları, SD grubunda anksiyete ile algısal zihin kuramı arasında pozitif korelasyon göstermiştir. Bu durum sosyal adaptasyon ile açıklanmıştır.[14] Hasta grubumuzda depresif semptomların düzeyi klinik ya da subklinik depresyon seviyelerinin oldukça altındadır. İlişki saptanmamasının nedeni olarak değerlendirilmiştir.

Literatürde 1990'dan bu yana primer fokal distoni hastalarında genel bilişsel performans incelenmektedir. Çalışmaların çoğunluğunda YF etkilenimi gösterilmiştir. Lange ve arkadaşları, 2016 yılında yaptıkları meta-analizde Wisconsin kart sıralama testine ait bulguları değerlendirmiştir. Orta düzey etki büyüklüğüne sahip bir kayıp bildirilmiştir.[101] Yaygın kullanılan bu test ile dizi değiştirme ve kural adaptasyonu değerlendirilmektedir. Dolayısıyla YF değerlendirmede etkili bir nöropsikiyatrik test olduğu kabul edilmektedir.

Foley ve arkadaşları; primer distonide hastalık şiddetinden,ilaç kullanımından ve mizaç bozukluklarından bağımsız bilişsel etkilenim bildirmiştir.[102] Literatürde hastalık şiddeti ile bilişsel etkilenim sık sık tartışılmıştır. Pillon ve ark. DBS öncesi ve sonrası primer distoni hastalarında bilişsel performansı değerlendirmiştir. Distoni şiddetinde belirgin düşüş görülmesine rağmen bilişsel performansda değişiklik görülmemiştir.[57] Aleman ve arkadaşları distoni şiddeti ve süresinden bağımsız bilişsel defisit bulmuştur.[5] Lange ve arkadaşları başka

bir çalışmada hemifasyal spazm ve blefarospazm (BS) hastalarında bilişsel değerlendirme gerçekleştirmiştir.[60] BS hastalarında anlamlı düzeyde kötü performans görülmüştür. Literatür ışığında primer distonide bilişsel tutulumun hastalığın motor semptomlarından bağımsız endofenotipik tutulumdan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Genel bilişsel performans hastalar ve sağlıklılar karşılaştırıldığında belirli bilişsel alanlarda anlamlı fark saptanmıştır. Bilişsel performanstaki anlamlı farkın olduğu alanlar; verbal akıcılık, görsel-mekansal bilgi işlemleme hızı, dizi değiştirme, renk söyleme faktörü, bozucu (Stroop) etki olarak gruplandırılabilir. İlgili alanların SD hastalarında etkilenimi başka yazarlar tarafından da bildirilmiştir.[6,7,15] Çalışmaların bir kısmında bazal çekirdeklerin etkilenmesi dolayısıyla frontostriatal döngüler sorumlu tutulmuştur. Diğer grupta serebellar etkilenim ve kortikal sensorimotor fonksiyonel değişikler neden olarak öne sürülmüştür. YF için herhangi bir nöral yapının tek başına sorumlu tutulması mümkün değildir. Muhtemelen heterojen patofizyolojik mekanizmalar ilgili defisitlerden sorumludur. Bilişsel etkilenimin araştırıldığı çalışmaların sonuçları itibariyle örtüşmemesi SD grubunun tek bir profil içermediği hipotezini güçlendirmektedir.

Yukarıda bahsedilenlere ek olarak görsel mekânsal yeteneklerde anlamlı olmayan (p=0,056) ancak bir eğilim olarak saptanan fark mevcuttur. İz sürme testi A formunda görülen anlamlı süre farkı da göz önüne alınırsa istatiksel olarak saptanamayan ancak klinik açıdan anlamlı görsel mekânsal beceri farkından bahsedilebilir. Ayrıca görsel-mekansal etkilenim tortikollis şiddeti ile korele bulunmuştur. Dikey görsel algı bozuklukları daha önce gösterilmiştir.[103] Buna zıt olarak 2017 yılında bunun baş boyun açılanması ile ilişkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada dikey görsel algının sağlam olduğu bulunmuştur.[104] Bradnam ve arkadaşları, servikal distoni hastalarının daha fazla göz hareketi yaparak bu algısal bozukluğu giderdiklerini öne sürmüştür.[105]

Eğitim düzeyi yükseldikçe hastaların tortikollis şiddetlerinin düştüğü gözlenmiştir. Hastalığın primer patofizyolojik etkisinin sonucu olarak hafif klinik etkilenimli bireyler çocukluktan itibaren akademik açıdan daha yüksek başarı göstermiş olabilirler. Buna karşın jeneralize distonili çocukların IQ puanlarının kontrollerden yüksek bulunduğu bir çalışma da mevcuttur.[52] Eğitim ve yaş faktörleri kontrol altına alındığında hastalık şiddeti ve süresi herhangi bir bilişsel alan ile ilişki görülmemiştir. Bu sonuç literatür ile uyumludur. Tortikollis engellilik skorlarının en önemli belirleyicileri beklendik bir biçimde tortikollis şiddeti ve tortikollis ağrı düzeyidir. Tortikollis ağrı düzeyinin algısal zihin kuramı üzerine etkisi daha önce tartışılmıştır.

Depresyon ve anksiyete düzeyleri hastalar ve kontroller arasında anlamlı fark göstermemiştir. Depresyon ve anksiyete düzeyi tortikollis engellilik skorları ile ilişkilidir. Bunun dışında herhangi bir alanla ilişkileri bulunmamıştır.

Özetle SD hastalarında bu çalışmada gösterilen bilişsel defisitler; sözel akıcılık, bilgi işlemleme hızı, görsel dikkat, dizi değiştirme, tepki inhibisyonu olarak sıralanabilir. Kompleks zihin kuramına ilişkin gaf tanıma becerisine ilişkin farkı göstermede eğitim etkisi dikkati çekmiştir. Hastalık şiddeti ile zihin kuramı test performansı zıt yönlü bir ilişki göstermektedir. Gözler testinde negatif zihinsel durumları tanıma başarısı hastalık nedenli kronik ağrıdan muzdarip bireylerde yüksek saptanmıştır. Genel bilişsel defisitler ile hastalık şiddeti ve hastalık süresi ilişkisiz bulunmuştur. Bu çalışmada psikiyatrik komorbidite herhangi bir test performansını etkilememiştir.

Çalışmanın iki önemli kısıtlılığı bulunmaktadır. Birincisi çalışmanın gerçekleştirildiği tarihlerde COVID-19 pandemisi yaşanmakta idi. Bu nedenle genel ve sosyal bilişsel skorlara olumsuz etkisinin olduğu tahmin edilmektedir. Diğer bir kısıtlılık, güç analizi ile saptanan 82 sayısına ulaşılamamış olmasıdır.

Nörolojik hastalıklarda sosyal biliş değerlendirilirken; sözel yetenekler, çalışma belleği, dikkat fonksiyonları, bilgi işlemleme hızı açısından daha az yük içeren ölçeklerin kullanılması ve geliştirilmesi gerekmektedir. Bir diğer husus da servikal distoni gibi heterojen altyapısı olan hastalıklarda nörofizyolojik ya da mendeliyen randomizasyon ile çalışmaların tasarlanması ile daha kesin sonuçlar elde edilebilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Servikal distoni, sadece motor semptomlar gösteren bir hastalık değildir. Bilişsel etkilenme, mizaç bozuklukları, sosyal fobi, stigmatizasyon, uyku bozuklukları, iş bulma zorlukları, yaşam kalitesi kaybı gibi hem non-motor semptomları hem de psikososyal faktörleri içermektedir.

Çalışmamızda genel ve sosyal bilişsel etkilenim hastalar ve sağıklı kontroller karşılaştırılarak incelenmiştir. Bilişsel belirli alanlarda orta-yüksek etki büyüklüğünde farklar görülmüştür. Bilişsel zihin kuramı alanında gösterilen etkilenim sadece üniversite mezunu bireylerde gösterilmiştir. Ve bu etkilenimin etki büyüklüğü 1'in üzerindedir(r=1,1). Nörolojik hastalıklarda, eğitim düzeyinin ve sözel yeteneklerin zihin kuramı ölçümüne bu denli etkisi daha önce vurgulanmamıştır.

Daha önce de dile getirildiği gibi tortikollis şiddetinden bağımsız olan bilişsel etkilenim hastalığın endofenotipik özelliği olarak kabul edilmiştir. Temporal diskriminasyon, üzerine yapılan çalışmalar da hastalığın endofenotipik doğasının motor semptomların çok ötesinde olduğunu doğrular niteliktedir.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı gerçekleştirildiği tarihler arasında tüm şiddeti ile COVID-19 pandemisinin yaşanmasadır. Bu koşullar altında elde edilen verilere ihtiyatlı yaklaşmak gerekmektedir. Bir diğer husus, çalışmanın planlama aşamasında yapılan güç analizinde ulaşılması istenen örneklem büyüklüğü 82 iken pandemi sürecinde ancak 76 hasta katılabilmiştir.

Sosyal bilişin sadece sosyal algı, zihin kuramı, mentalizasyon gibi faktörlerden etkilenerek ölçülebilmesi için farklı ölçeklere ihtiyaç olduğu anlaşılmıştır. Çıkan sonuçlar değerlendirildiğinde hasta kümesinin heterojen olduğu görülmüştür. Bundan sonraki çalışmalarda genetik ya da nörofizyolojik belirteçler ile hasta gruplarında bu değerlendirmelerin yapılması daha aydınlatıcı bilgiler sunabilir. Bu sayede klinik spektruma ve patogeneze yönelik daha steril sonuçlar elde edilebilir.

Kaynakça

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013;28(7):863-873. doi:10.1002/mds.25475
2. Warner T, Camfield L, Marsden CD, et al. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol*. 2000;247(10):787-792. doi:10.1007/s004150070094
3. Novaretti N, Cunha ALN, Bezerra TC, et al. The Prevalence and Correlation of Non-motor Symptoms in Adult Patients with Idiopathic Focal or Segmental Dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019;9:596. doi:10.7916/fhnv-v355
4. Allam N, Frank JE, Pereira C, Tomaz C. Sustained attention in cranial dystonia patients treated with botulinum toxin. *Acta Neurol Scand*. 2007;116(3):196-200. doi:10.1111/j.1600-0404.2007.00862.x
5. Alemán GG, de Erausquin GA, Micheli F. Cognitive disturbances in primary blepharospasm. *Mov Disord*. 2009;24(14):2112-2120. doi:10.1002/mds.22736
6. Bugalho P, Corrêa B, Guimarães J, Xavier M. Set-shifting and behavioral dysfunction in primary focal dystonia. *Mov Disord*. 2008;23(2):200-206. doi:10.1002/mds.21784
7. Romano R, Bertolino A, Gigante A, Martino D, Livrea P, Defazio G. Impaired cognitive functions in adult-onset primary cranial cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(2):162-165. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.10.008
8. Scott RB, Gregory R, Wilson J, et al. Executive cognitive deficits in primary dystonia. *Mov Disord*. 2003;18(5):539-550. doi:10.1002/mds.10399
9. Jahanshahi M, Torkamani M. The cognitive features of idiopathic and DYT1 dystonia. *Mov Disord*. 2017;32(10):1348-1355. doi:10.1002/mds.27048

10. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Fischer JS. *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, USA; 2004.
11. O'Callaghan C, Bertoux M, Hornberger M. Beyond and below the cortex: the contribution of striatal dysfunction to cognition and behaviour in neurodegeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(4):371-378.
12. Fiorio M, Gambarin M, Valente EM, et al. Defective temporal processing of sensory stimuli in DYT1 mutation carriers: A new endophenotype of dystonia? *Brain*. 2007;130(1):134-142. doi:10.1093/brain/awl283
13. Conte A, Rocchi L, Latorre A, Belvisi D, Rothwell JC, Berardelli A. Ten-Year Reflections on the Neurophysiological Abnormalities of Focal Dystonias in Humans. *Mov Disord*. 2019;34(11):1616-1628.
14. Ellement B, Jasaui Y, Kathol K, et al. Social cognition in cervical dystonia: phenotype and relationship to anxiety and depression. *Eur J Neurol*. 2021;28(1):98-107. doi:10.1111/ene.14508
15. Czekóová K, Zemánková P, Shaw DJ, Bareš M. Social cognition and idiopathic isolated cervical dystonia. *J Neural Transm*. 2017;124(9):1097-1104. doi:10.1007/s00702-017-1725-8
16. Lagravinese G, Santangelo G, Bonassi G, et al. Affective and cognitive theory of mind in patients with cervical dystonia with and without tremor. *J Neural Transm*. 2021;128(2):199-206. doi:10.1007/s00702-020-02237-4
17. Monaghan R, Cogley C, Burke T, et al. Non-motor features of cervical dystonia: Cognition, social cognition, psychological distress and quality of life. *Clin Park Relat Disord*. 2021;4:100084. doi:https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2020.100084
18. Ben-Shlomo Y, Camfield L, Warner T. What are the determinants of quality of life in people with cervical dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(5):608-614. doi:10.1136/jnnp.72.5.608
19. Matsumoto S, Nishimura M, Shibasaki H, Kaji R. Epidemiology of primary dystonias in Japan: comparison with Western countries. *Mov Disord*. 2003;18(10):1196-1198. doi:10.1002/mds.10480
20. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2012;27(14):1789-1796. doi:10.1002/mds.25244
21. Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol*. 2006;5(9):780-790. doi:10.1016/S1474-4422(06)70547-6

22. Marsden CD. The problem of adult-onset idiopathic torsion dystonia and other isolated dyskinesias in adult life (including blepharospasm, oromandibular dystonia, dystonic writer's cramp, and torticollis, or axial dystonia). *Adv Neurol*. 1976;14:259-276.
23. Skogseid IM. Dystonia--new advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2014;(198):13-19. doi:10.1111/ane.12231
24. Jankovic J. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord*. 2004;19 Suppl 8:S109-15. doi:10.1002/mds.20024
25. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol*. 1998;78:1-10.
26. Reichel G, Stenner A, Jahn A. [The phenomenology of cervical dystonia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2009;77(5):272-277. doi:10.1055/s-0028-1109416
27. Lowenstein DH, Aminoff MJ. The clinical course of spasmodic torticollis. *Neurology*. 1988;38(4):530-532. doi:10.1212/wnl.38.4.530
28. Hvizdošová L, Nevrlý M, Otruba P, Hluštík P, Kaňovský P, Zapletalová J. The Prevalence of Dystonic Tremor and Tremor Associated with Dystonia in Patients with Cervical Dystonia. *Sci Rep*. 2020;10(1):1436. doi:10.1038/s41598-020-58363-2
29. Dauer WT, Burke RE, Greene P, Fahn S. Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia. *Brain*. 1998;121 (Pt 4:547-560. doi:10.1093/brain/121.4.547
30. Tomic S, Petkovic I, Pucic T, Resan B, Juric S, Rotim T. Cervical dystonia and quality of life. *Acta Neurol Belg*. 2016;116(4):589-592. doi:10.1007/s13760-016-0634-1
31. Risvoll H, Kerty E. To test or not? The value of diagnostic tests in cervical dystonia. *Mov Disord*. 2001;16(2):286-289. doi:https://doi.org/10.1002/mds.1043
32. Petrucci S, Valente EM. Genetic issues in the diagnosis of dystonias. *Front Neurol*. 2013;4:34. doi:10.3389/fneur.2013.00034
33. Phukan J, Albanese A, Gasser T, Warner T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1074-1085. doi:10.1016/S1474-4422(11)70232-0
34. Prudente CN, Pardo CA, Xiao J, et al. Neuropathology of cervical dystonia. *Exp Neurol*. 2013;241:95-104. doi:10.1016/j.expneurol.2012.11.019
35. Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet*. 1997;17(1):40-48. doi:10.1038/ng0997-40
36. Granata A, Warner TT. The role of torsinA in dystonia. *Eur J Neurol*. 2010;17 Suppl 1:81-87. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03057.x

37. Ozelius LJ, Bressman SB. Genetic and clinical features of primary torsion dystonia. *Neurobiol Dis*. 2011;42(2):127-135. doi:10.1016/j.nbd.2010.12.012
38. Kimmich O, Bradley D, Whelan R, et al. Sporadic adult onset primary torsion dystonia is a genetic disorder by the temporal discrimination test. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2656-2663. doi:10.1093/brain/awr194
39. Defazio G, Berardelli A, Abbruzzese G, et al. Possible risk factors for primary adult onset dystonia: a case-control investigation by the Italian Movement Disorders Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(1):25-32. doi:10.1136/jnnp.64.1.25
40. Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis*. 2011;42(2):177-184. doi:10.1016/j.nbd.2010.08.025
41. Fiorio M, Tinazzi M, Bertolasi L, Aglioti SM. Temporal processing of visuotactile and tactile stimuli in writer's cramp. *Ann Neurol*. 2003;53(5):630-635. doi:10.1002/ana.10525
42. Grünewald RA, Yoneda Y, Shipman JM, Sagar HJ. Idiopathic focal dystonia: a disorder of muscle spindle afferent processing? *Brain*. 1997;120 (Pt 1:2179-2185. doi:10.1093/brain/120.12.2179
43. Sommer M, Ruge D, Tergau F, Beuche W, Altenmüller E, Paulus W. Intracortical excitability in the hand motor representation in hand dystonia and blepharospasm. *Mov Disord*. 2002;17(5):1017-1025. doi:https://doi.org/10.1002/mds.10205
44. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto J-L, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med*. 2005;352(5):459-467. doi:10.1056/NEJMoa042187
45. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*. 1994;117 (Pt 4:859-876. doi:10.1093/brain/117.4.859
46. Jinnah HA, Neychev V, Hess EJ. The Anatomical Basis for Dystonia: The Motor Network Model. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2017;7:506. doi:10.7916/D8V69X3S
47. Ramdhani RA, Simonyan K. Primary dystonia: conceptualizing the disorder through a structural brain imaging lens. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013;3. doi:10.7916/D8H70DJ7
48. Lehto JE, Juujärvi P, Kooistra L, Pulkkinen L. Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *Br J Dev Psychol*. 2003;21(1):59-80. doi:https://doi.org/10.1348/026151003321164627
49. Baddeley AD, Hitch G. Working memory. In: *Psychology of Learning and Motivation*.

Vol 8. Elsevier; 1974:47-89.

50. Demakis GJ. A meta-analytic review of the sensitivity of the Wisconsin Card Sorting Test to frontal and lateralized frontal brain damage. *Neuropsychology*. 2003;17(2):255-264. doi:10.1037/0894-4105.17.2.255
51. Eldridge R, Harlan A, Cooper IS, Riklan M. Superior intelligence in recessively inherited torsion dystonia. *Lancet (London, England)*. 1970;1(7637):65-67. doi:10.1016/s0140-6736(70)91848-9
52. Riklan M, Cullinan T, Cooper IS. Psychological studies in dystonia musculorum deformans. *Adv Neurol*. 1976;14:189-200.
53. Taylor AE, Lang AE, Saint-Cyr JA, Riley DE, Ranawaya R. Cognitive processes in idiopathic dystonia treated with high-dose anticholinergic therapy: implications for treatment strategies. *Clin Neuropharmacol*. 1991;14(1):62-77. doi:10.1097/00002826-199102000-00005
54. Berger HJ, van Hoof JJ, van Spaendonck KP, et al. Haloperidol and cognitive shifting. *Neuropsychologia*. 1989;27(5):629-639. doi:10.1016/0028-3932(89)90109-7
55. Jahanshahi M, Rowe J, Fuller R. Cognitive executive function in dystonia. *Mov Disord*. 2003;18(12):1470-1481. doi:10.1002/mds.10595
56. Rinnerthaler M, Benecke C, Bartha L, Entner T, Poewe W, Mueller J. Facial recognition in primary focal dystonia. *Mov Disord*. 2006;21(1):78-82. doi:10.1002/mds.20659
57. Pillon B, Ardouin C, Dujardin K, et al. Preservation of cognitive function in dystonia treated by pallidal stimulation. *Neurology*. 2006;66(10):1556-1558. doi:10.1212/01.wnl.0000216131.41563.24
58. Balas M, Peretz C, Badarny S, Scott RB, Giladi N. Neuropsychological profile of DYT1 dystonia. *Mov Disord*. 2006;21(12):2073-2077. doi:10.1002/mds.21070
59. Nikolova ZT, Fellbrich A, Born J, Dengler R, Schröder C. Deficient recognition of emotional prosody in primary focal dystonia. *Eur J Neurol*. 2011;18(2):329-336. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03144.x
60. Lange F, Seer C, Dengler R, Dressler D, Kopp B. Cognitive Flexibility in Primary Dystonia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2016;22(6):662-670. doi:10.1017/S135561771600045X
61. Yang J, Shao N, Song W, et al. Nonmotor symptoms in primary adult-onset cervical dystonia and blepharospasm. *Brain Behav*. 2017;7(2):e00592. doi:10.1002/brb3.592
62. Maggi G, D'Iorio A, Mautone G, et al. Cognitive correlates of prospective memory in

dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;66:51-55. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.06.027

63. Ray S, Pal PK, Yadav R. Non-Motor Symptoms in Cervical Dystonia: A Review. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020;23(4):449-457. doi:10.4103/aian.AIAN_27_20
64. GÜNDEL H, WOLF A, XIDARA V, et al. HIGH PSYCHIATRIC COMORBIDITY IN SPASMODIC TORTICOLLIS: A CONTROLLED STUDY. *J Nerv Ment Dis*. 2003;191(7). https://journals.lww.com/jonmd/Fulltext/2003/07000/HIGH_PSYCHIATRIC_COMORBIDITY_IN_SPASMODIC.8.aspx.
65. Ceylan D, Erer S, Zarifoğlu M, Türkeş N, Özkaya G. Evaluation of anxiety and depression scales and quality of LIFE in cervical dystonia patients on botulinum toxin therapy and their relatives. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2019;40(4):725-731. doi:10.1007/s10072-019-3719-9
66. Duarte GS, Castelão M, Rodrigues FB, et al. Botulinum toxin type A versus botulinum toxin type B for cervical dystonia. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;10(10):CD004314. doi:10.1002/14651858.CD004314.pub3
67. Castelão M, Marques RE, Duarte GS, et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;12(12):CD003633. doi:10.1002/14651858.CD003633.pub3
68. Kupsch A, Benecke R, Müller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med*. 2006;355(19):1978-1990. doi:10.1056/NEJMoa063618
69. Berman BD, Starr PA, Marks WJJ, Ostrem JL. Induction of bradykinesia with pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2009;87(1):37-44. doi:10.1159/000195718
70. Schrader C, Capelle H-H, Kinfe TM, et al. GPi-DBS may induce a hypokinetic gait disorder with freezing of gait in patients with dystonia. *Neurology*. 2011;77(5):483-488. doi:10.1212/WNL.0b013e318227b19e
71. Zauber SE, Watson N, Comella CL, Bakay RAE, Metman LV. Stimulation-induced parkinsonism after posteroventral deep brain stimulation of the globus pallidus internus for craniocervical dystonia. *J Neurosurg*. 2009;110(2):229-233. doi:10.3171/2008.6.17621
72. Blahak C, Capelle H-H, Baezner H, Kinfe TM, Hennerici MG, Krauss JK. Micrographia induced by pallidal DBS for segmental dystonia: a subtle sign of

hypokinesia? *J Neural Transm*. 2011;118(4):549-553. doi:10.1007/s00702-010-0544-y

73. Crowe SF, Stranks EK. The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol*. 2018;33(7):901-911. doi:10.1093/arclin/acx120
74. Low L-F, Anstey KJ, Sachdev P. Use of medications with anticholinergic properties and cognitive function in a young-old community sample. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24(6):578-584. doi:10.1002/gps.2157
75. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J-F, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med*. 2009;169(14):1317-1324. doi:10.1001/archinternmed.2009.229
76. Campbell N, Boustani M, Limbil T, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:225-233. doi:10.2147/cia.s5358
77. Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, et al. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(3):173-178. doi:10.1159/000325171
78. Consky ES, Basinski A, Belle L, Ranawaya R, Lang AE. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability. *Neurology*. 1990;40(suppl 1):445.
79. Mihci E, Gurvit H, Bilgic B, et al. Validation of the Turkish version of the Addenbrooke's cognitive examination in Turkey. *Alzheimers Dement - ALZHEIMERS DEMENT*. 2011;7. doi:10.1016/j.jalz.2011.05.438
80. Türkeş N, Can H, Kurt M, Dikeç BE. İz Sürme Testi'nin 20-49 yaş aralığında Türkiye için norm belirleme çalışması. *Turk Psikiyatr Derg*. 2015;26:189-196.
81. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, et al. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik. *Klin Psikiyatr*. 1999;2(2):75-88.
82. Poletti M, Enrici I, Adenzato M. Cognitive and affective Theory of Mind in neurodegenerative diseases: neuropsychological, neuroanatomical and neurochemical levels. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(9):2147-2164. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.07.004
83. Yildirim EA, Kaşar M, Güdük M, Ateş E, Küçükparlak İ, Özalmete EO. Gözlerden Zihin Okuma Testi'nin Türkçe Güvenirlik Çalışması. *Turk Psikiyatr Derg*. 2011;22(3).
84. Durak A, PALABIYIKOĞLU R. BECK UMUTSUZLUK ÖLÇEĞİ GEÇERLİLİK ÇALIŞMASI. *Kriz Derg*. 1994;2(2):311-319.

85. Ölçeği D. değerlendiriciler arası güvenirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatr Derg*. 1998;9:114-117.
86. Senju A, Tojo Y, Konno M, Dairoku H, Hasegawa T. [Reading mind from pictures of eyes: theory of mind, language ability, general intellectual ability, and autism]. *Shinrigaku Kenkyu*. 2002;73(1):64-70. doi:10.4992/jjpsy.73.64
87. Lamm C, Decety J, Singer T. Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage*. 2011;54(3):2492-2502. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.014
88. Bedi G, Hyman D, de Wit H. Is ecstasy an "empathogen"? Effects of ±3,4-methylenedioxymethamphetamine on prosocial feelings and identification of emotional states in others. *Biol Psychiatry*. 2010;68(12):1134-1140. doi:10.1016/j.biopsych.2010.08.003
89. Hysek CM, Domes G, Liechti ME. MDMA enhances "mind reading" of positive emotions and impairs "mind reading" of negative emotions. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;222(2):293-302. doi:10.1007/s00213-012-2645-9
90. McBeth J, Chiu YH, Silman AJ, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R992-R1000. doi:10.1186/ar1772
91. Gunnarsson H, Agerström J. Pain and social cognition: does pain lead to more stereotyped judgments based on ethnicity and age? *Scand J pain*. 2020;20(3):611-621. doi:10.1515/sjpain-2019-0141
92. Demers LA, Koven NS. The Relation of Alexithymic Traits to Affective Theory of Mind. *Am J Psychol*. 2015;128(1):31-42. doi:10.5406/amerjpsyc.128.1.0031
93. Eddy CM, Hansen PC. Predictors of performance on the Reading the Mind in the Eyes Test. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235529. doi:10.1371/journal.pone.0235529
94. Berryman C, Stanton TR, Bowering KJ, Tabor A, McFarlane A, Moseley GL. Do people with chronic pain have impaired executive function? A meta-analytical review. *Clin Psychol Rev*. 2014;34(7):563-579. doi:10.1016/j.cpr.2014.08.003
95. Gong W, Fan L, Luo F. Does experimentally induced pain affect attention? A meta-analytical review. *J Pain Res*. 2019;12:585-595. doi:10.2147/JPR.S184183
96. Gunnarsson H, Agerström J. Is clinical, musculoskeletal pain associated with poorer logical reasoning? *Pain reports*. 2021;6(1):e929. doi:10.1097/PR9.0000000000000929
97. Baron-Cohen S, O'Riordan M, Stone V, Jones R, Plaisted K. Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-

functioning autism. *J Autism Dev Disord*. 1999;29(5):407-418. doi:10.1023/a:1023035012436

98. Gabriel ET, Oberger R, Schmoeger M, et al. Cognitive and affective Theory of Mind in adolescence: developmental aspects and associated neuropsychological variables. *Psychol Res*. 2021;85(2):533-553. doi:10.1007/s00426-019-01263-6
99. Bora E, Walterfang M, Velakoulis D. Theory of mind in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Behav Brain Res*. 2015;292:515-520. doi:10.1016/j.bbr.2015.07.012
100. Kynast J, Quinque EM, Polyakova M, et al. Mindreading From the Eyes Declines With Aging - Evidence From 1,603 Subjects. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:550416. doi:10.3389/fnagi.2020.550416
101. Lange F, Seer C, Salchow C, Dengler R, Dressler D, Kopp B. Meta-analytical and electrophysiological evidence for executive dysfunction in primary dystonia. *Cortex*. 2016;82:133-146. doi:https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.05.018
102. Foley JA, Vinke RS, Limousin P, Cipolotti L. Relationship of Cognitive Function to Motor Symptoms and Mood Disorders in Patients With Isolated Dystonia. *Cogn Behav Neurol Off J Soc Behav Cogn Neurol*. 2017;30(1):16-22. doi:10.1097/WNN.0000000000000117
103. Anastasopoulos D, Bhatia K, Bronstein AM, Marsden CD, Gresty MA. Perception of spatial orientation in spasmodic torticollis. Part 2: The visual vertical. *Mov Disord*. 1997;12(5):709-714. doi:10.1002/mds.870120514
104. De Pauw J, De Hertogh W, Mercelis R, et al. Is perception of visual verticality intact in patients with idiopathic cervical dystonia? *Acta Neurol Belg*. 2018;118(1):77-84. doi:10.1007/s13760-017-0853-0
105. Bradnam L, Chen CS, Callahan R, Hoppe S, Rosenich E, Loetscher T. Visual compensation in cervical dystonia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2019;41(7):769-774. doi:10.1080/13803395.2019.1629394

EK 1. Etik kurul onay formu (1. sayfa)

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Raif Çakmur
Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
AÇIK ADRES	**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR**
TELEFON	**0 232 412 22 54-0 232 412 22 58**
FAKS	**0 232 412 22 43**
E-POSTA	**etikkurul@deu.edu.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	6031-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Erişkin Başlangıçlı İdiyopatik Fokal Distonili Bireylerde Kognitif Ve Sosyal Kognitif Etkilenmenin Araştırılması**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Raif Çakmur Nöroloji A.D.	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

EK 2. Etik kurul onay formu (2. sayfa)

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2021/10-32**	**Tarih:29.03.2021**
	Prof.Dr. Raif Çakmur'un sorumlusu olduğu **"Erişkin Başlangıçlı İdiyopatik Fokal Distonili Bireylerde Kognitif Ve Sosyal Kognitif Etkilenmenin Araştırılması"** isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
	ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	

EK 3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı: Yetişkin başlangıçlı nedeni bilinmeyen tek vücut parçasının tutulduğu distonili bireylerde bilişsel ve sosyal bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi
Araştırmanın Amacı: Çalışmanın birinci amacı, sosyal bilişin, bahsi geçen distonili bireyler ve sağlıklı bireylerde karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesidir. Çalışmanın ikinci amacı, mevcut bilişsel fonksiyonel etkilenimin hastalık şiddeti ile ilişkisini ortaya konulmasıdır.
Distoni, kognitif bozukluk ve sosyal fonksiyonellikte kısıtlılık ile ilişkilidir. Sosyal bilişsel becerilerin distonili bireylerin hayatındaki dramatik etkisi göz önünde bulundurulduğunda altta yatan nedenlerin tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Böylece hastaların fonksiyonel durumlarının izlenmesi kolaylaşacak, hastalık patogenezi hakkında yeni bilgiler edinilebilecek ve mevcut tedavi stratejilerinin geliştirilmesine de katkı sağlanabilecektir.
Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozukluğu Polikliniği'ne rutin kontrollerine gelen distoni hastalarından gönüllü olanlar ve herhangi nörolojik bir hastalığı olmayan sağlıklı bireyler katılacaktır. Çalışmaya 2 grup (Distoni grubu ve sağlıklı kontrol grubu) olmak üzere toplam 82 katılımcı dahil edilecektir. Rutin nörolojik muayene yanında psikologlar tarafından da değerlendirileceksiniz. Bu değerlendirmeler hastalık şiddeti ve tipinin belirlendiği, bilişsel ve sosyal bilişsel işlevlerin değerlendirildiği anketlerden oluşacaktır. Rutin muayene süresine ek olarak değerlendirmeler en fazla 60 dk sürecektir.

Bu araştırmaya katılmak size hiçbir zarar vermeyecek, maddi ve manevi yük getirmeyecektir. Anketleri okuma hızınıza bağlı olarak yarım saat içinde işinizin bitmesi ön görülmektedir. Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) gibi kamusal ya da özel sigorta şirketinizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Araştırmada kullanılmak üzere alınan bilgiler ve elde edilen veriler saklı tutulacak ve etik kurul komitesine açık olacaktır. Veriler herhangi bir yayın, rapor veya sunumda kullanılacağında isminiz gizli tutulacaktır. Bu veriler bu çalışmanın devamı niteliğinde olabilecek aynı konudaki çalışmalarda sizin izniniz alınarak kullanılabilecektir.

Bu araştırmaya katılmama veya katılsanız bile çalışmayı bırakma hakkınız vardır. Ayrıca araştırmacılar da katılımcıyı çalışma dışı bırakma hakkına sahiptir.

Araştırma hakkında öğrenmek istediklerinizi aşağıdaki iletişim bilgilerini kullanarak edinebilirsiniz.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik çalışmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı Soyadı: Tarih:

Telefon Numarası:

Adresi: İmza:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı Soyadı: Tarih:

Telefon Numarası: İmza:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının

Adı Soyadı: Tarih:

Telefon Numarası: İmza:

İletişim Bilgileri:
Prof. Dr. Raif ÇAKMUR
Telefon: +90 232 4124057
Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Balçova/İZMİR

EK 4. Özgeçmiş

DEÜ AKADEMİK PERSONEL AKADEMİK ÖZGEÇMİŞ FORMU

Adı Soyadı	**: Dr. Utku BULUT**
Doğum Yeri/Tarihi	**: Yenimahalle 02/03/1991**
Kadro Unvanı ve Aldığı Tarih	**: Araştırma Görevlisi 29/08/2016**
Kadrosunun Bulunduğu Birim	**: Tıp Fakültesi**
Görev Yaptığı Birim	**: Tıp Fakültesi**
Bölüm,Anabilim/Anasanat Dalı	**: Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Nöroloji Anabilim Dalı**
Yabancı Dil	**:**
Lisans	**: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi , Ocak 2016**

Lisansüstü öğrenimlerindeki Tez Bilgileri

Tıpta Uzmanlık Tezi: Erişkin başlangıçlı idiyopatik fokal distonili bireylerde kognitif ve sosyal kognitif etkilenmenin araştırılması
Tezin Danışmanı, Başlama-Bitiş Tarihleri: Prof.Dr. Raif ÇAKMUR, Ekim 2018 -Devam ediyor

Makale Yayınları

1. **Utku Bulut**, Raif Çakmur, "Serotonin Sendromu", Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi, 2019;22(1-2):33-38, 2019, Derleme(Review) Makale, Hakemsiz Dergi

Bilimsel Etkinliklerde Sunulmuş Bildirileri

1. Akbulut N, **Bulut U**, Men S, Yaka E,"Antikoagulan tedavi altında akut iskemik inmeye yaklaşım","Beyin Damar Hastalıkları Dergisi, 24/Ek1/32/2018",VIII. Ulusal Beyin Damar Hastalıkları Kongresi, Çeşme, Mayıs 2018, poster bildiri, Hakemli organizasyon
2. Varlık Kümüş D, **Bulut U**, Bulut O, Öztürk V, Men S,"İNTRAKRANİYAL HİPOTANSİYONA BAĞLI BAŞ AĞRISI OLAN HASTADA EPİDURAL KAN YAMASI TEDAVİSİ",13. Başağrısı Kış Okulu 2017, Beyoğlu, Şubat 2017, poster bildiri, Hakemli organizasyon

Katıldığı / Görev aldığı Mesleki / Bilimsel / Sanatsal Etkinlikler

1. 55.Ulusal Nöroloji Kongresine Katılmak Üzere, Antalya, Kasım 2019(Tebliğ / Bildiri Sunma (Poster, Sözlü v.b.))
2. 8. Ulusal Beyin Damar Hastalıkları Kongresi, İzmir, Mayıs 2018(Bilimsel etkinlikte izlenimci - katılımcı olarak)
3. 53.Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, Kasım 2017(Tebliğ / Bildiri Sunma (Poster, Sözlü v.b.))
4. 2. Asistan Akademisi Merkezi Sinir Sisteminin İmmunolojik Hastalıkları, Eskişehir, Mart 2017(Bilimsel etkinlikte izlenimci - katılımcı olarak)

Görev Yerleri

1. Araştırma Görevlisi: -DEÜ, Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ağustos 2016-Devam ediyor
2. Tabip: S.B.Neyşehir Kozaklı Fizik Ted.ve Reh.Hast., Mayıs 2016-Temmuz 2016