

FARKLI BAKIŞ AÇILARIYLA SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI



EDİTÖR
DOÇ. DR. ALİ ASLAN

EDİTÖR
DR. ÖĞR. ÜYESİ TUBA GÜL

FARKLI BAKIŞ AÇILARIYLA SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Ali ASLAN

Dr. Öğr. Üyesi Tuba GÜL

YAZARLAR

Prof. Dr. Ahmet KAYA

Prof. Dr. İsmail ÖÇSOY

Doç. Dr. Ali ASLAN

Doç. Dr. Ali YILMAZ

Doç. Dr. Gülay HACIOĞLU

Doç. Dr. Yasemin KAYA

Dr. Öğr. Üyesi Adem KURTULUŞ

Dr. Öğr. Üyesi Celali KURT

Dr. Öğr. Üyesi Derya ÇIRAKOĞLU

Dr. Öğr. Üyesi Güven AKÇAY

Dr. Öğr. Üyesi Güven KILIÇ

Dr. Öğr. Üyesi Halil KUL

Dr. Öğr. Üyesi Hıdır ÖZER

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf DEMİRTAŞ

Öğr. Gör. Dr. Çağla ÇELİK

Ar. Gör. Dr. Sadegül ŞAVKIN

Uzm. Dr. Berkay AYHAN

Op. Dr. Mehmet Emre YILDIRIM

Dr. Ayşegül SARIAYDIN

Dr. Oğuzhan UZLU

Dr. Zeliha Çulcu GÜRCAN



Copyright © 2023 by iksad publishing house
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed or
transmitted in any form or by
any means, including photocopying, recording or other electronic or mechanical
methods, without the prior written permission of the publisher,
except in the case of
brief quotations embodied in critical reviews and certain other
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic
Development and Social
Researches Publications®

(The Licence Number of Publicator: 2014/31220)

TURKEY TR: +90 342 606 06 75

USA: +1 631 685 0 853

E mail: iksadyayinevi@gmail.com

www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.

Iksad Publications – 2023©

ISBN: 978-625-367-111-2

Cover Design: Enes KÜÇÜK

June / 2023

Ankara / Turkey

Size = 16 x 24 cm

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....1

BÖLÜM 1

BEYİN TÜMÖRLERİ TEDAVİSİNDE GAMMA KNİFE'İN YERİ

Op. Dr. Mehmet Emre YILDIRIM.....3

BÖLÜM 2

COVID-19'UN İNTRAKRANİAL KOMPLİKASYONLARI

Dr. Öğr. Üyesi Hıdır ÖZER.....29

BÖLÜM 3

GLİAL BEYİN TÜMÖRLERİNDE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Uzm. Dr. Berkay AYHAN.....49

BÖLÜM 4

HAREKET BOZUKLUKLARINDA DERİN BEYİN STİMÜLASYONU TEDAVİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Halil KUL.....65

BÖLÜM 5

LYME HASTALIĞINDA NÖROLOJİK TUTULUM

Dr. Öğr. Üyesi Celali KURT.....77

BÖLÜM 6

MEDİAN SİNİR TUZAK NÖROPATİLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Derya ÇIRAKOĞLU.....91

BÖLÜM 7

METABOLİK HASTALIKLARDA NÖROPATİ

Doç. Dr. Yasemin KAYA

Prof. Dr. Ahmet KAYA.....113

BÖLÜM 8

NORMAL BASINÇLI HİDROSEFALİ

Dr. Öğr. Üyesi Adem KURTULUŞ.....127

BÖLÜM 9

NÖROLOJİK HASTALIKLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf DEMİRTAŞ.....139

BÖLÜM 10

NÖROLOJİK HASTALIKLARIN TANISINDA

NANOTEKNOLOJİK YAKLAŞIM: BİYSENSÖRLER

Öğr. Gör. Dr. Çağla ÇELİK

Dr. Öğr. Üyesi Güven AKÇAY

Prof. Dr. İsmail ÖÇSOY.....159

BÖLÜM 11

NÖROLOJİK HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE

NANOTEKNOLOJİK YAKLAŞIM: AKILLI İLAÇLAR

Öğr. Gör. Dr. Çağla ÇELİK

Dr. Öğr. Üyesi Güven AKÇAY

Prof. Dr. İsmail ÖÇSOY.....173

BÖLÜM 12

NÖROPROTEKTİF AJANLARLA İLGİLİ GÜNCEL

YAKLAŞIMLAR

Ar. Gör. Dr. Sadegül ŞAVKIN.....201

BÖLÜM 13

PERİFERİK SİNİR YARALANMALARINDA CERRAHİ

YAKLAŞIMLAR

Dr. Oğuzhan UZLU

Doç. Dr. Ali YILMAZ.....221

BÖLÜM 14

SANTRAL SİNİR SİSTEMİNDE BEYİN OMURİLİK SIVISI

DİNAMİĞİ

Doç. Dr. Ali YILMAZ

Dr. Zeliha Çulcu GÜRCAN.....235

BÖLÜM 15

SİNESTEZİ: OLAĞANDIŞI ALGISAL DENEYİMLER

Doç. Dr. Ali ASLAN

Dr. Ayşegül SARIAYDIN.....245

BÖLÜM 16

SPONDİLODİSKİTİS

Dr. Öğr. Üyesi Güven KILIÇ.....261

BÖLÜM 17

VEGAN DİYETİN NÖRODEJENERASYONA ETKİSİ

Doç. Dr. Gülay HACIOĞLU.....291

ÖNSÖZ

Her geçen yıl ortaya çıkan yeni hastalık etkenleri, farklı klinik tablolar, her alanda olduğu gibi sağlık alanında da yeni gelişmelere imza atacak bilimsel ve akademik çalışmaların yapılmasının önemini ve ne denli gerekli olduğunu gözler önüne sermektedir.

İnsanlığın yaşamında fark yaratacak, geçmişimizde iz bırakacak, bizi çağdaş yarınlara taşıyacak yegâne yol bilim ve ilim yoludur. Her yeni keşifle, bilgi deryasının derinlerinde henüz gün yüzüne çıkmamış gizemlerin ortaya çıkarıldığı her çalışma, her araştırma ve kaleme alınan her eser adeta bir hazine değerindedir.

Biz de bu kitabımızda; birbirinden değerli akademisyenlerimiz ve bilim insanlarımızın farklı bakış açıları ile ele aldıkları, güncel yaklaşımlarla ve ilgi çekici konulara ait gözlem ve tecrübelerini aktardıkları zengin içerikli yazılarına yer vermek istedik.

Bu yoğun hazırlık sürecinde yer alan tüm yazarlarımıza ve bizlerle birlikte kitabımız yayın aşamasına gelene kadar özveri ile sarfettikleri emekleri için tüm meslektaşlarımıza ve emeği geçen herkese en içten teşekkürlerimizi sunuyoruz.

Gelecek nesillere bilimsel kulvarda bir iz bırakmasını, hepiniz için akademik ve çalışma hayatınızda faydalı bir kaynak olmasını ve yeni bilimsel çalışmalar için ışık tutmasını umduğumuz eserimizi siz değerli okuyucularımıza sunmaktan son derece mutluyuz.

Ülkemizin sağlık alanında ve akademik camiada hak ettiği uluslararası statüye en kısa sürede kavuşabilmesi temennisi ve yeni eserlerle siz kıymetli okuyucularımızla buluşabilme umuduyla, herkese iyi okumalar dileriz.....

Doç. Dr. Ali ASLAN
Dr. Öğr. Üyesi Tuba GÜL

BÖLÜM 1

BEYİN TÜMÖRLERİ TEDAVİSİNDE GAMMA KNİFE'İN YERİ

Op. Dr. Mehmet Emre YILDIRIMI¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye.
memrenrs@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-7039-2706

1.Radyoterapi ve Radyocerrahinin Tarihçesi ve Genel Değerlendirmesi

Keşfedilmesinden bu yana geçen bir asırdan fazla bir sürede, iyonizan radyasyon, nöroşirurji pratiği için giderek vazgeçilmesi zorlaşan bir araç haline gelmiştir. Son 120 yıl, çoğu hastalığın tedavisinde kullanılmak üzere iyonizan radyasyon anlayışımızda ve kullanımımızda önemli gelişmelere sahne olmuştur.

İyonizan radyasyonun biyolojik etkileri Roentgen'in 1885'te x ışınlarını(Röntgen, 1896) ve Curie'lerin 1898'de radyumu keşfinden sonra anlaşılmaya başlanmıştır. Roentgen'in keşfinden kısa süre sonra ilk deneysel çalışma ilerlemiş meme kanseri olan bir hastada 1896 yılında gerçekleşmiş olup ilk kanser hastası (bazal hücreli cilt kanseri) 1899 yılında radyasyon ile tedavi edilerek iyileştirilmiştir (Mazon ve ark., 2012).

İyonizan radyasyonun birincil beyin tümörlerinin tedavisindeki ilk kullanımı, nöroşirurjinin ayrı bir uzmanlık alanı olarak ortaya çıkmasına paralel olarak gerçekleşmiştir. 1909 yılında Gramegna, x ışınlarını kullanarak bir akromegali hastasını tedavi etmiş ve hastanın görmesinin düzeldiğini gözlemlemiştir. Brakiterapinin nöroşirurjide kullanımının da ilk örneği, 1912 yılında Hirsch'in, transsfenoidal tümör rezeksiyonu sonrası radyumun sella turcica'ya yerleştirilmesiyle akromegali tedavisiyle gerçekleşmiştir. 1920'lerde boyunca Harvey Cushing, glioma ve medulloblastom tedavisinde radyasyonu kullanmış ve bunu "Roentgen tedavisi" olarak tanımlamıştır (Bailey P., 195,1928,1930). Ayrıca, hipofiz adenomları ve hatta serebral anjiyomaların tedavisinde de radyoaktiviteyi kullanmayı denemiştir.

Günümüzde ise görüntüleme yöntemleri ve bilgisayar teknolojisindeki gelişmelerle birlikte radyoterapi uygulamaları oldukça gelişmiştir. Lokal tümör tedavisinde önemli rolü olan radyoterapinin en gelişmiş teknolojileri ise stereotaktik radyocerrahi (SRC) ve stereotaktik radyoterapi (SRT) 'dir.

Stereotaktik radyocerrahi, ablatif dozda yüksek ışık enerjisinin, etrafında hızlı doz düşüşü gerçekleşecek şekilde tek fraksiyonda uygulanmasıdır. Konvansiyonel radyoterapide hedef dokuda etki DNA hasarı üzerinden olurken, SRC'nin etkisinin aynı zamanda vasküler endotelial yapılar üzerinden de gerçekleştiği düşünülmektedir.

Stereotaktik radyocerrahi uzun yıllar içerisinde tümörler ve damarsal anomalilerin tedavisinde etkin bir tedavi yöntemi olup çoğunlukla küçük ve

orta boyutlu lezyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Hacim büyüdükçe lokal kontrol oranları azalır, yan etkiler artabilmektedir.

Stereotaktik Radyocerrahi, beyin cerrahları tarafından tasarlanan ve geliştirilen bir nöroşirurjikal teknik olarak, şu anda nöroşirurji pratiği için güçlü bir multidisipliner araç haline gelmiştir. İlk uygulamalar 1951 yılında İsveçli beyin cerrahı Lars Leksell tarafından tanımlanmıştır (Leksell, 1983). Yapılan ilk hayvan deneylerinde hedef, deri kesisi olmaksızın çok hassas ve kontrollü bir şekilde doku derinliklerine odaklanmış iyonizan radyasyon ile patolojiyi ortadan kaldırmaktır (Mazon vd., 2012). Lars Leksell ve fizikçisi Borje Larsson, stereotaktik çerçeve ile parçacık hızlandırıcı (LINAC: Lineer Akselator Doğrusal Hızlandırıcı) kullanarak ortovoltaj x-isini ile birçok trigeminal nevralji ve Parkinsonlu hastayı tedavi etmiştir. 1960'lı yıllardan sonra ise aynı ekip 179 adet Co60 kaynağının yarı küresel düzlemde yerleştirilmesiyle çok sayıda çapraz radyasyon hüzmelerinin hedefte kesiştiği Gamma-knife sistemini tasarlamışlar ve 1968 yılında ilk hastayı tedavi etmişlerdir (Ganz, 2014). Başlangıçta anjiyografi veya politomografi kullanılarak arteriovenöz malformasyon veya akustik nöroma gibi hastalıklar bu yöntemle tedavi edilirken, 1970'li yıllardan sonra BT ve MR'ın geliştirilmesiyle tümörler de bu yeni tedavi yöntemi ile sınanmaya başlanmıştır (Lee vd., 2008). 1983 yılında Betti ve Colombo, gantriye yerleştirilen özel aparatlar ile ilk LINAK tabanlı radyocerrahi sistemini geliştirmişlerdir (Echner vd., 2009). 1986 yılında Winston ve Lutz LiNAK tabanlı radyocerrahi sistemi için üç boyutlu koordinat sistemine sahip olan stereotaktik çerçeveyi geliştirmiştir (Winston & Lutz, 1988). Daha sonraki yıllarda invaziv olmayan stereotaktik çerçevelerin geliştirilmesiyle fraksiyone SRT imkânı oluşmuş ve 1985 yılında Adler ve ekibi tarafından robotik kol ucuna yerleştirilmiş bir mikro lineer hızlandırıcı kullanılarak, çerçeve olmaksızın SRC uygulamasına imkân veren, görüntü kılavuzluğunda robotik radyocerrahi sistemi Cyber-knife adıyla tasarlanmıştır (Colombo vd., 1987), (Adler ve ark.,1999).

Bu bölümde, radyocerrahi yönteminin hem başlangıç noktası olan hem de tüm dünyada gelişip, yayılmasında en önemli role sahip olan Gamma Knife sisteminden ana hatlarıyla bahsedilecektir. Tüm dünyada yıllarca önemli dirençle karşılaşmış olan bu yöntem, günümüzde etkinliği ve güvenilirliğini kanıtlamış, başka cihaz ve teknolojilerin gelişiminde de ilham kaynağı olmuş ve tüm dünyada pek çok hastanın tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

2.Gamma Knife Sistemi

Gamma Knife 5 ayrı üniteden oluşmaktadır.

1) Işınlama Ünitesi: Farklı modellerde farklı sayıda cobalt kaynağı bulunmaktadır. Perfexion ve Icon dışındaki modellerde yarım küreye yerleştirilen, 30cm kalınlığında koruyucu çelik duvar içinde yer alan 201 adet kolimatör ve bunlara denk gelen cobalt kaynakları, kürenin merkez noktasını hedefleyecek şekilde yerleştirilmiştir.

2) Kolimatör Sistemi: Dokuya verilen ışının oluşturacağı, hacmi ayarlamaktadır. 4mm'lik kolimatör 0.07ml'lik bir alanda ışını yoğunlaştırırken, 18mm'lik kolimatör 6ml'lik bir ışın hacmi oluşturmaktadır. Kolimatörler farklı lezyonlar için farklı radyasyon alanları planlayabilmektedir.

3) Hasta Taşıyıcısı: Hastanın üzerine yetirildiği, hastayı ışınlama ünitesi içine otomatik olarak taşıyan yatak kısmından oluşur.

4) Stereotaktik Çerçeve: Lokal anestezi altında, lezyonu olabildiğince çerçevenin merkezine (X:100, Y:100, Z:100) oturtacak şekilde takılır. Görüntüleme öncesinde takılır ve tedavi sonuna kadar hastada kalır. Baş hareketleri tutacak derecede sıkı takılmalıdır.

5) Tedavi Planlama Sistemi: Hastanın BT, MR ve DSA görüntülerini sisteme kaydettikten sonra, tedavi edilecek hedefin ve uygulanacak dozun belirlenmesini sağlar

Gamma Knife tedavisi yatış gerektirmeyen, çerçeve takılmasıyla başlanıp doz uygulamasıyla biten ve ortalama 2-3 saat içerisinde tamamlanabilen bir prosedürdür. Çerçeve takımı sonrası çerçeveyi görüntüleme masasına kilitleyen adaptörler kullanılarak radyolojik görüntülemeler yapılır. Kafa tabanı patolojilerinde tomografik incelemelerin kemik yapılarla komşuluğu belirlemede üstünlüğü mevcut olsa da T1 kontrastlı MRG'ler sıklıkla kullanılarak nöroradyolojik inceleme yapılır. Sonrasında özel bilgisayar programları ile stereotaktik görüntüler önce bilgisayarlara kaydedilerek hedef doku belirlenir. Hedef üç boyutlu yapı, maksimum dozun çoğunlukla %50'lik izodoz eğrisiyle sarılır. Doz belirlenirken patolojik hedef hacmi, önceki radyasyon tedavisi ve lokasyon göz önüne alınırken komşu kritik yapıların aldığı dozlar da ölçülerek planlamada gerekli değişikliklere gidilerek güvenlik artırılır. Planlama bilgisayarından tedavi ünitesine aktarılan program çerçevesinde de doz uygulaması gerçekleştirilir. Doz ve hacme göre tedavi

süresi değişkenlik göstermekle birlikte yeni teknolojilerle birlikte tedavi süreleri giderek kısalmaktadır (Sanders ve ark., 2019).

3. Beyin Tümörler Tedavisinde Gamma Knife'ın Yeri

3.1. Meningiomalarda Radyocerrahi

Meningiomalar, intrakraniyal tümörlerin %20-25'ini oluşturmaktadır ve intrakraniyal bölgenin en sık izlenen tümörlerindendir. İnsidansı farklı serilerde 100.000 kişide 1-6 arasındadır (Darlix vd., 2017). Günümüzde giderek daha sık kullanılmakta olan görüntüleme teknikleri sayesinde asemptomatik meningiomalara rastlanma sıklığı artmaktadır. Meningiomalar kadınlarda iki kat daha sık görülmektedir. Yaşla birlikte görülme sıklığı lineer olarak artış göstermektedir (Park vd., 2015). Meningiomalar, araknoid hücrelerden köken alan tümörlerdir. DO sınıflamasında histopatolojik özelliklerine göre 3 ana dereceye ayrılır. En sık (%95) evre 1 meningiomalar gözlenmektedir (51). Bunlar "benign meningioma" olarak da bilinir. Evre 2 meningiomalar atipik, evre 3'ler ise anaplastik veya malign olarak bilinir. Meningiomaların her üç derecesinde de altın standart tedavi total cerrahi eksizyondur. Konveksitede yerleşmiş, dural sinüslerle ilişkisiz tümörlerde genellikle yüksek cerrahi çıkarım derecesi elde etmek mümkündür. Ancak özellikle kaide meningiomalarında bu ihtimal çok düşmektedir. Kafa tabanında total çıkarım hedeflendiğinde cerrahi morbidite ve mortalitenin ciddi oranda arttığı izlenmektedir (Park vd., 2015). Bununla birlikte, konveksitede yerleşmiş meningiomaların total çıkarımı sonrası bile hastaların %40'ında geç dönem kognitif veya emosyonel bozukluklar görülmektedir (Goldbrunner vd., 2016). Bu nedenle radyocerrahi gibi alternatif yöntemler değer kazanmaktadır.

3.1.1. Bening Meninjiomlarda Radyocerrahi

Klinikte karşılaşılan meningiomaların %95 kadar evre 1 meningiomalardır. EANO (European Association of Neurooncology) kriterlerine göre, meningioma tanısı için histopatolojik konfirmasyon şart olmayıp çoğu olguda tanı için MR yeterli olmaktadır (Goldbrunner vd., 2016). Tipik görünüm T1'de izointens, FLAIR'de izo veya hiperintens, kuvvetli homojen kontrastlanan, dural taili olan lezyonlardır. Benign meningiomalarda takip/tedavi kararını etkileyen bazı faktörler mevcuttur. Benign meningiomaların doğal seyri ile ilgili çalışmalar mevcut olmakla birlikte sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Literatürde doğal seyrinde

meningiomaların %24-76'sı takiplerde büyümekte ve tedavi gerektirmektedir (Santacrose vd., 2012). Tanı anındaki tümör büyüklüğünün 2.5 cm'den büyük oluşu, tümör içerisinde kalsifikasyon olmayışı, erkek cinsiyet, peri tümöral ödem varlığı, semptomatik bir klinik ile başvuru tümörün takiplerinde büyüyeceğine işaret etmektedir (Salveti ve ark., 2013). İnsidental veya non-spesifik bulgularla tespit edilmiş meningiomaların tedavi edilme kararı tartışmalıdır. Genel olarak nörolojik defisite yol açmış veya cerrahi ulaşımı kolay olan tümörlerde cerrahi tedavi ilk seçenek olarak düşünülürken, insidental saptanmış yaşlı hastalarda ise periyodik gözlem, eğer gerekirse tedavi edilmesi fikri ön plana çıkmaktadır (Flannery & Poots, 2019). Ancak petroklival, iç kanat, optik foramen yakınındaki lezyonlarda verilecek takip kararı sonrası gelişen tümöral büyümelerde hassas yapı komşuluğundan dolayı radyocerrahinin etkinliğinin sınırlanabileceği ve semptom gelişimi sonrası ise radyocerrahinin o aşamadan sonra semptomları gidermede daha düşük bir etkinliğe sahip olacağı akılda tutulmalıdır. Literatürde gamma knife sonrası 20 yıla varan takiplerde %85-100 oranlarında tümör kontrolü bildirilmektedir. Radyocerrahi sonrası tümör kontrolünün hesaplanmasında genel kanı, takipte küçülen ve boyut artışına uğramayan kitlelerin, toplama oranı ile ölçülmektedir. Genellikle SRC sonrası %40 tümör stabilizasyonu, %60'ında ise regresyon izlenmiş olup eğer progresyon mevcut ise başarısız SRC olarak kabul edilmiştir (Jang vd., 2015).

Avrupadaki Gamma Knife merkezlerinin ortak katılımı ile gerçekleşen bir çalışmada benign meninjiomlar için tümör kontrol oranları 5. ve 10. yıl için %95,2 ve %88,5 olarak bulunmuş olup en az 2 yıllık izlemde meningiomaların %58'inde küçülme izlenirken, yalnızca %7,5'unun progrese olduğu gözlenmiştir (Santacrose vd., 2012).

Dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli husus ise tümörlerin yerleşim yeri olup, aynı histopatolojik özelliklerde olmasına rağmen yerleşim yerine göre farklı davranış paternleriyle karşılaşılabilmesi akılda tutulmalıdır. Örneğin meneinjiomlarda radyocerrahi serileri incelendiğinde en sık endikasyon grubunun kaide meninjiomlarında olduğu görülmektedir (Kaprealian vd., 2016). Kaideye yerleşen meningiomaların cerrahi tedavisinde yaşanan güçlükler (yüksek morbidite-mortalite ve total rezeksiyon oranlarının düşüklüğü) bunda önemli bir etmendir. Değişik cerrahi serilerde kaide meningiomalarında ancak %50-60 hastada radikal mikrocerrahi rezeksiyon

sağlanabildiği görülmektedir. Bunların da %20 kadarında kalıcı morbidite ve %5-15'inde ise mortalite geliştiği görülür. Cerrahi sonrası rekürrens ise %10 düzeyinde bildirilmiştir (Flannery & Poots, 2019). Günümüzde 3 cm'den küçük, özellikle optik aparat ile arasında güvenli mesafe bulunan kavernöz sinüs meningiomalarında SRC ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Yine takipte büyüme eğiliminde olan, küçük-orta boyutlu, asemptomatik veya minimal semptomaya yol açmış petroklival meningiomalarda ilk seçenek radyocerrahidir (Flannery & Poots, 2019). Kaide meningiomalarında uygulanan SRC'nin başarı oranı, konveksite meningiomalarına göre daha yüksek, morbidite ise daha düşüktür (Santacrose vd., 2012). Kavernöz sinüs meningiomalarında Fariselli ve ark. küçük ve asemptomatik meninjomalarda takipte kalmayı, eğer büyüme olursa SRC yapılması gerektiğini savunmuşlardır (Fariselli vd., 2016). Pontoserebellar köşe yerleşimli meningiomalarda da radyocerrahinin terapötik sonuçları diğer kaide meningiomaları ile benzerdir. Bu hastaların üçte birine yakınında SRC sonrasında mevcut nörolojik defisitlerde iyileşme gözlenirken, onda birinde yeni defisit gelişimi gözlenmektedir (Pamir ve ark., 2007). Foramen magnum meningiomaları da çok sık izlenmemekle birlikte cerrahisi riskli bir grubu oluşturmaktadır. Tanı anında küçük, minimal semptomaya yol açmış veya asemptomatik olduğu halde takipte büyüme eğiliminde olan foramen magnum meningiomalarında SRC etkili ve güvenli bir tedavidir (Zenonos ve ark., 2012).

3.1.2. Atipik ve Anaplastik Meningiomlarda Radyocerrahi

Atipik ve anaplastik meningiomalar benign meningiomalara göre çok daha az sıklıkla görülür. Radyasyona sekonder gelişmiş olan meningiomalar da genellikle evre 2 veya 3 olma ve multifokal yerleşme eğilimindedir (Goldbrunner vd., 2016). Benign meningiomalarla karşılaştırıldığında atipik ve anaplastik meningiomalarda SRC'nin etkinliği belirgin olarak düşüktür. Sethi ve arkadaşlarının serisinde benign meningiomalarda 2 ve 5 yıllık tümör kontrol oranları sırasıyla %100 ve 98 iken evre 2 ve 3 meningiomalarda bu oran %76 ve 56 olarak bildirilmiştir (Sethi vd., 2015).

Sonuç olarak meningiomalarda radyocerrahinin klinik kullanıma girmesi, meningioma tedavisinde önemli bir aşama kaydedilmesini sağlamıştır. Meningiomaların takibi veya tedavisine karar vermede, ilk saptandığı andaki boyutu, karakteristikleri, hastanın yaş ve klinik

prezentasyonu gibi faktörler hasta özelinde değerlendirilmelidir. Konveksitede yerleşmiş benign ve yüksek evreli meningiomalarda altın standart tedavi total kitle çıkarımıdır. Ancak dural sinüsler gibi cerrahi yaklaşımın güçleştiği riskli bölgelerde, uygun boyuttaki kitlelerde SRC akla gelmelidir. Kaide yerleşimli meningiomalarda ise halen cerrahi tedavinin riskleri, çoğu anatomik lokalizasyonda yüksektir. Bu yüzden uygun boyuttaki kaide meningiomalarında tedavi kararı alındığında SRC'nin ilk seçenek olarak düşünülmesi yanlış bir yaklaşım değildir. Büyük boyutlu meningiomalarda ise cerrahi tedavi sonrası rezidü kitleye yönelik SRC uygulaması etkin bir yaklaşımdır (Santacrose vd., 2012).

3.2.1. Hipofiz Adenomlarında Radyocerrahi

Hipofiz adenomları, hipofiz bezinin anteriorundan (adenohipofiz) köken alan benign karakterde lezyonlardır. Beyin tümörlerinin yaklaşık %10-20'lik kısmını oluşturmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar toplumda %20'ye varan oranlarda hipofiz adenomu olduğunu göstermektedir (Sheehan ve ark., 2011). Hormon salgılamayan nonfonksiyonel adenomlar hipofiz tümörlerinin yaklaşık %30'unu oluştururlar. Daha çok bası bulguları sonucu ortaya çıkan baş ağrısı, görme bozukluğu gibi bulgularla veya hidrosefali semptomları ile başvururlar. Hormon salgılayan adenomlar ise bası bulgularına ek olarak fazla salgılanan hormonun yol açtığı klinik bulgularla karşımıza çıkar ve salgılanan hormona göre adenomlar isimlendirilir. Hipofiz adenomlarının tedavisinde amaç tümörün tamamını, bası bulgularını ve varsa hormon düzensizliğini ortadan kaldırmak, bunu yaparken nörovasküler yapılar ve hipofiz bezi fonksiyonlarını korumaktır. Bu amaçla çoğunlukla transsfenoidal ve daha az sıklıkta transkranial veya kombine girişimlere rağmen özellikle makroadenomlarda ve kavernoöz sinüse invaziv tümörlerde total rezeksiyon her zaman mümkün olamamaktadır. Hipofiz adenomları çevrelerinden iyi sınırlanmış lezyonlar oldukları için radyocerrahi için çok uygun lezyonlardır. Bu nedenle hormonal normalleşme ve tümör büyümesinin kontrolünü sağlamak amacıyla uzun yıllardır radyo cerrahi, adjuvan tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. Tek doz stereotaktik radyocerrahinin adjuvan tedavi olarak etkin biçimde tümör kontrolü ve hormonal normalizasyon sağlayabildiği kanıtlanmıştır (Grant vd., 2014).

Hipofiz adenomlarında konvansiyonel radyoterapinin etkinliği iyi bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiş olmasına rağmen yaklaşık %90 oranında tümör kontrolü ve %40-70 oranında hormonal kontrol sağlamaktadır (Minniti & Brada, 2007). Hipotalamik yapılarda toksisite, yüksek hipofizier yetmezlik oranı, optik nöropati, etkinin oluşması için gereken sürenin uzun olması gibi dezavantajlar da mevcuttur (Kim & Kim, 2014).

Radycerrahi sonrası hormonal düzelmenin başlaması ortalama 2 yılı bulmaktadır (3 ay-8 yıl). Hormon remisyon oranı adenomun hangi hormonu salgıladığına, ne kadar maksimum ve marjinal doz uygulandığına ve radycerrahi sırasında antisekretuar ilaç kullanılıp kullanılmadığına göre değişiklik göstermektedir (Kim & Kim, 2014). Radycerrahi sonrası hormon remisyon oranı %25-30 ile prolaktinomalarda en düşüktür. Burada en büyük etkenin, hastaların uzun dönem dopaminerjik tedavi almasının olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle radycerrahi uygulamasından en az 1-2 ay önce antisekretuar tedavinin kesilmesi önerilmektedir (Kim & Kim, 2014).

Non-fonksiyonel adenomlar, çoğunlukla bası bulguları ortaya çıkana kadar bulgu vermediğinden, tanı anında fonksiyonel adenomlara göre daha büyük boyutta saptanırlar ve cerrahi rezeksiyon ilk tercih olmaktadır. Ancak cerrahi sonrası rezidü tümör veya nüks tümör gelişimi olması halinde radycerrahi, hastaları revizyon cerrahisinin risklerinden koruyarak, konforlu ve çok etkin bir tedavi seçeneği haline gelmiştir (Sheehan vd., 2013). Literatürde non-fonksiyonel adenomlarda radycerrahinin etkinliğini gösteren çalışmalar incelendiğinde, ortalama dozun 16Gy, ortalama takibinin yaklaşık 36 ay olduğu, tümör kontrol oranlarının ise %85-92 aralığında olduğu görülmüştür (Sheehan vd., 2013). Hormonal remisyon hedeflenmediği için sıklıkla daha düşük doz uygulanıyor olması, hipofizier yetmezlik ve vizüel komplikasyon oranlarının da fonksiyonel adenom serilerine göre daha düşük olmasını sağlamaktadır. Kavernöz sinüs invazyonu veya başka nedenlerle tam çıkarımın sağlanamayacağı düşünülen olgularda, tümörü 3cm'nin altına indirecek ve optik yapılardan uzaklaştıracak cerrahi stratejiler, hastaları radyo cerrahiye uygun hale getirebilir, etkin ve güvenli bir tedavi sağlar (Sheehan vd., 2013).

Cerrahi tekniklerde ve medikal ajanlardaki gelişmelere rağmen, fonksiyonel adenomların radycerrahisiyle, hipofiz adenomlarının anlamlı bir

kısımında endokrin remisyona sağlanmaktadır. Hormonal remisyona açısından literatüre bakıldığında prolaktinomalarda %20-30, growth hormon adenomlarında %50, ACTH salgılayan adenomlarda %40-65 arasında endokrin kür sağlamakta olduğu görülmüştür (Grant vd., 2014). Fonksiyonel adenomlar için ideal radyasyon dozu halen net olarak belirlenememiştir. Ancak 16 Gy altındaki dozlarda hormonal normalizasyon sağlama şansı düşük olup, 30 Gy'a varan dozlarda başarı şansı artmaktadır (Kim & Kim, 2014).

Jezkova ve arkadaşlarının prolaktinomalarda radyocerrahinin rolünün incelendiği çalışmasında %37 normoprolaktinemi sağlanmış, %43 olguda dopamin agonisti kullanımına son verilmiştir. Hormon normalizasyonu için gereken süre 96 ay olarak bildirilmiştir. Olguların %74'ü makroprolaktinoma olup, ortalama doz 34 Gy'dir. Bu seri literatürdeki en yüksek dozu uygulayan serilerin başında gelmektedir (Jezková vd., 2009). Prolaktinomaların radyocerrahi ile tedavisinde diğer fonksiyonel adenomlara göre daha yüksek doz (ortalama 25Gy marjinal doz) uygulanmakla birlikte endokrin remisyona oranları daha düşüktür. Hiç medikal tedavi almamış ve 3cm'den küçük adenomu olan hastalarda radyocerrahi ile endokrin kür oranının %80'lere ulaştığını gösteren çalışmalar, medikal tedavinin radyosensitiviteyi azalttığını iddia etmektedir (Pouratian vd., 2006).

Growth hormon salgılayan hipofiz adenomları gerek vücutta neden oldukları deformiteler gerekse sistemik komplikasyonlar nedeniyle tedavi ve takibinde çok dikkatli olunması gereken tümörlerdir. Cerrahiyle kür sağlanamayan olgularda somatostatin analogları ve GH antagonistleri hormon kontrolü sağlamada oldukça başarılıdır. Cerrahi ve medikal tedaviye rağmen hormonal normalizasyon sağlanamayan olgular için radyocerrahi önemli bir tedavi seçeneğidir. Literatürde tümör kontrol oranlarının %92-100 arasında olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Kim & Kim, 2014). Radyocerrahinin başarısını etkileyen en önemli faktörün, tedavi esnasındaki düşük GH ve/veya IGF-1 düzeyleri olduğu saptanmış olup, IGF-1'in normalin 2.25 katından düşük olması pozitif prognostik faktördür (Franzin ve ark., 2012).

Jagannathan ve arkadaşlarının ortalama 57 ay takipli, başarısız cerrahi sonrası radyocerrahi uygulanan, 95 olguluk serilerinde başarılı sonuç IGF-1 normalizasyonu olarak kabul edilmiş, %53 hastada radyocerrahiden ortalama 30 ay sonra başarılı sonuç elde edilebilmiştir. Ortalama tedavi dozunun 22 Gy olduğu bu çalışmada %92 hastada tümör hacminde küçülme saptanmış, %34

hastada yeni endokrinolojik defisitler meydana gelmiştir. Bu çalışma da hormonal remisyona sağlanma süresinin, radyocerrahide, radyoterapiden hızlı olduğunu göstermektedir. Araştırmacılar hormon baskılayıcı tedavinin radyocerrahiden 2 ay önce kesilip, sonrasında da 6 hafta kadar kullanılmamasını önermişlerdir (Jagannathan vd., 2008).

Hipofiz adenomlarında kavernoöz sinüs invazyonu olguların %7-42'sinde izlenmekte ve cerrahi sonrası rezidü tümör en sık kavernoöz sinüse invaziv tümörlerde görülmektedir. Bu bölgede yer alan nörovasküler kompleks ve venöz kanama cerrahların bu alana müdahale şansını azaltmaktadır ve bu bölgeye müdahale %27-50 oranında morbiditeyle sonuçlanmaktadır. Bu nedenle bu bölgedeki rezidü tümörlere yönelik radyocerrahi seçeneği sıklıkla gündeme gelmektedir (Hayashi vd., 2010) .

Hipofiz adenomlarının radyocerrahisinde ortaya çıkabilecek başlıca sorunlar hipofizier yetmezlik, optik nöropati ve diğer kranial sinir paralizileridir. Optik nöropati gelişiminde en önemli risk faktörü tümörün optik sinire temas etmesi ve tümör büyüklüğüdür. Radyocerrahi sonrası rezidü kitlenin optik sinire yakınlığı nedeniyle görme keskinliğinde azalma ve/veya görme alanında daralma görülebilir. Bu oran %1-6 olup gelişen MRG teknolojisi ile birlikte daha da azalmaktadır. Her ne kadar 10 Gy ve altının güvenli olduğu düşünülse de cerrahi sonrası iskemik değişikliklere bağlı optik sinirin radvirezistansı daha olası olup, steroid uygulanması bu şekilde gelişen optik sinir hasarında oldukça faydalıdır (Kobayashi, 2009).

3.3. Vestibüler Schwannoma Radyocerrahisi

Vestibüler schwannomalar (VS) sıklıkla yavaş büyüyen, ekstraaksiyel benign tümörler olup genellikle VIII. kranial sinirin vestibüler bölümünden köken alırlar. Tüm intrakraniyal tümörlerin yaklaşık %6-8'ini oluştururlar ve serebello-pontin açıdaki tüm lezyonların %78'inden sorumludurlar (Lunsford ve ark., 2005).

Vestibüler schwannomalar, hastalarda dengesizlik, baş dönmesi, kulak çınlaması, ilerleyici tek taraflı işitme kaybı gibi şikâyetlere neden olurlar (Kentala & Pyykkö, 2001).

Gamma radyasyonu, schwannomalara da radyocerrahinin etkin olduğu diğer tümörlere benzer şekilde etki eder. Gamma ışınları neoplastik hücrelere ulaştıklarında neoplastik hücrelerin DNA'sında kırılmalara ve hasarlara neden

olduğu gibi, mikrovasküler yatakta da endotel hasarına neden olmaktadır. Endoteli hasarlanan vasküler yatağa sahip dokunun ise vaskülarizasyonu bozulmaktadır. Normal schwann hücrelerine uygulanan 30 Gy dozun geri dönüşümsüz hasara neden olduğunu gösteren in vitro çalışmalar mevcuttur (Anniko ve ark., 1981).

Literatürde eski çalışmalarda 15 Gy'e kadar ulaşan dozlar, artık 12-13 Gy ile sınırlandırılmıştır. 12 Gy'in VS'ların kontrol altına alınmasında yeterli olduğu ve komplikasyon olasılığını azalttığı gösterilmiştir (Chung vd., 2005). Planlamada tümör çapı üst sınırı genellikle 3 cm olup, bu boyutun üstündeki tümörlere de GK uygulanabilmekte ama başarı oranı düşük, komplikasyon oranı ise nispeten yüksek bulunmaktadır (Wennerberg & Mercke, 1989).

Gamma Knife cerrahisi için başvuran hastalar, tedavi öncesi nörolojik muayeneleri, özellikle fasiyal sinir muayeneleri ve işitme testleri yapılmış olarak tedaviye alınmalı, vestibüler ve kohlear sinirler, beyin sapı, trigeminal sinir, fasiyal sinir ve kohlea en az doza maruz bırakılacak biçimde planlama yapılmalıdır.

Tümör kontrolünü sağlama için verilmesi gereken marjinal doz halen tartışma konusudur. Özellikle Komasaki serisinde 13 Gy üzerinde tedavi alan hasta grubunda tümör kontrolü %97 iken 13 Gy ve altında doz alan hasta grubunda bu oranın %89 a düştüğünü ifade etmiştir (Hasegawa vd., 2005). Fakat 12 Gy ve 13 Gy marjinal doz arasında tümör kontrolü açısından fark olmadığını savunan seriler mevcuttur (Chung vd., 2005). Bahsi geçen serilerde tümör kontrolünü belirgin derecede etkileyen bir başka faktör de tümör büyüklüğüdür. Komasaki serisinde görülmektedir ki, çapı 3 cm'den büyük olan tümörlerde kontrol oranı oldukça düşüktür ve ilgili seride 3 cm'den büyük tümörlere uygulanacak ilk tedavi şeklinin cerrahi olması gerektiği vurgulanmaktadır (Hasegawa vd., 2005).

Mayo Kliniğinin verilerine göre Gamma Knife sonrası opere edilen hastaların cerrahisinin, GKS (Gamma Knife Surgery) uygulanmayanlara göre belirgin derecede zor olduğu rapor edilmiştir. Bunun nedeni radyocerrahi sonrasında tümör dokusu ve çevresinde yapışıklıklar ve fibrozistir ve bu hastalarda post-operatif fasiyal paralizi görülme oranının daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (Friedman vd., 2005).

Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde tümör büyümesi radyolojik olarak kolay saptanabilir bir parametre olsa da tedavi başarısızlığını ortaya

koyan net bir radyolojik veri henüz açıklığa kavuşmamıştır. GKS sonrası tümör dokusunda şişme veya psödo progresyon ilk aylarda görülebilir. Yapılan çalışmada GKS sonrası hastaların %53 'ünde tümör boyutlarında ilk 6 ayda aşikâr büyüme tespit edilmiş, ancak 3 yıllık takiplerde tamamının tümör boyutunun stabil olduğu görülmüştür (Delsanti, Roche, Thomassin, & Régis, 2008). Literatürde GKS sonrası takip süresi ile ilgili kesin bir veri olmamakla beraber schwannomaların radyoterapiye uzun vadede cevap veren tümörler olduğu unutulmamalıdır (Myrseth ve ark., 2009).

GKS sonrası işitme korunması, tedavide tümör boyutunun kontrolü hedefinden sonra ilk sırada yer alır. Literatürde yer alan çalışmalar hastaların %74 'ünün işitme seviyesinin günlük hayatını idame ettirebilir seviyede kalmış olduğunu göstermektedir (Chopra, Kondziolka, Niranjan, Lunsford, & Flickinger, 2007). Diğer bir çalışmada ise küçük, intrakanaliküler tümörlerde işitme korunmasının daha iyi olduğu görülmüş ve işitmenin GKS sonrasında daha iyi korunacağına dair pozitif prediktif faktörler olarak, 12.5 Gy altında marjinal doz, tedavi öncesi tinnitus varlığı, 60 yaşından küçük olmak ve küçük tümör hacmi belirlenmiştir (Régis vd., 2008).

Fasiyal sinirin korunmasına yönelik literatür derlemesinde GKS'nin daha maliyet-etkin olduğu, fasiyal ve vestibüler sinir fonksiyonunu daha iyi koruduğu ve yaşam kalitesini daha olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (Pollock ark., 1998). 25 mm ve altında çapa sahip tümörlerde GKS'nin retrosigmoid yaklaşıma kıyasla fasiyal sinir fonksiyonunu daha iyi koruduğu gösterilmiştir (Myrseth vd., 2009). Fonksiyonel korunmanın önemi son 10 yılda giderek daha fazla önem kazandığından VS'lerin cerrahisinde hedef total eksizyondan, sub-total eksizyonu takip eden radyocerrahiye doğru değişmekte ve sonuç itibarı ile günümüzde hedef, kitlenin total eksizyonundan ziyade, fonksiyonel korunmanın sağlandığı başarılı bir tümör kontrolü sağlanması olmuştur (Iwai ve ark.,2015).

Literatürde büyük boyutlu schwannomalara cerrahi yapılmaksızın GKS uygulanan seriler de vardır ancak bu serilerdeki komplikasyon oranları daha yüksek ve başarı oranları daha düşüktür (Casentini ve ark., 2015).

Malign transformasyon öyküsü uzun süredir tartışılan bir durumdur. Patofizyolojisi kesin olarak açıklığa kavuşmamış olsa da, mitotik aktivitesi yüksek olan neoplastik schwann hücrelerindeki radyasyona bağlı DNA kırılmasının, yalnızca tümör supressor genler üzerine etki etmesiyle

açıklanabilir. Buna rağmen yakın dönemde yapılmış bir literatür derlemesine bakacak olursak, genel itibarı ile malign transformasyon oranının tüm literatürde çok düşük oranda rapor edilmiş ve bugüne kadar 600.000'i aşan GKS uygulaması olduğu halde toplamda 36 hastada malign transformasyon rapor edilmiştir (Maduodoc ve ark. 2015).

Mevcut komplikasyon oranları ve bazı kısıtlılıklara rağmen GKS pek çok intrakraniyal hadisede ilk tedavi seçeneği olma yolunda ilerlemektedir. Cerrahiye oranla Gamma Knife cerrahinin maliyet/etkinliği için çok merkezli çalışmalar gerekmekte olup 3 cm'den küçük vestibüler schwannomalarda gamma knife etkin, başarı oranı yüksek, cerrahiye oranla komplikasyonları düşük ve uzun vadede maliyet etkin bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

3.4. Glial Tümörlerde Radyocerrahi

3.4.1. Yüksek Dereceli Gliomlarda Radyocerrahi

Glial tümörlerde radyocerrahinin yeri kısıtlı olmakla beraber bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir. Başta glioblastoma olmak üzere bu tümörler, bilinen en agresif ve uzun yıllardır süre gelen araştırmalara rağmen kür olma ihtimali en düşük tümörlerdir. Maksimal güvenli cerrahi rezeksiyon, adjuvan radyoterapi ve eşzamanlı temozolomide sonrasında da uygulanan adjuvan temozolomide tedavisi standart tedavi olarak uygulanmakla beraber 5 yıllık sağkalım oranları %9.8 ile sınırlıdır (Stupp vd., 2009).

Radyocerrahi de bu hastalıkların tedavisinde, hem doz artırma hem de yinelemelerde kurtarma tedavisi olarak uygulanabilmektedir (Cardinale vd., 2006). Glioblastomalarda yapılan birçok çalışma bize postoperatif radyoterapide 60 Gy'in üstündeki dozlarda doz-yanıt ilişkisi olmadığını göstermiştir. Bazı öncü çalışmaların ümit verici sonuçları nedeniyle dizayn edilen randomize çalışmalarda herhangi bir sağkalım veya lokal kontrol avantajı gösterilememesi nedeniyle günlük pratiğimize girememiştir (Souhami vd., 2004).

3.4.2. Nüks Yüksek Dereceli Gliomlarda Radyocerrahi

Radyocerrahinin glial tümörlerde kullanımı üzerine yoğunlaşan çalışmaların asıl üzerinde durduğu konu nüks eden tümörlerde radyocerrahiye kullanmak ve bunu yeni biyolojik ajanlar ile kombine etmek üzerinedir. İnfiltratif tümörlerde progresyon geliştiğinde, bir cerrahi işlem uygulanması

yerine radyocerrahinin uygun bir yaklaşım olabileceği düşünülmüştür. Bu yüzden de uygun, küçük hacimli tümörlerde standart tedaviden sonra uygulanması planlanmış olup bu konuda faz aşamasında olan çalışmalar mevcuttur. Skeie ve arkadaşlarının yaptığı, nüks glial tümörlerde radyocerrahi ile re-operasyonun karşılaştırıldığı retrospektif çalışmada, Gamma Knife radyocerrahi uygulanan hastalarda medyan sağkalım zamanı 12 ay iken, re-operasyon uygulanan hastalarda 6 ay olduğu ve Gamma Knife radyocerrahi kolunda komplikasyon oranı %9.8 iken re-operasyon kolunda %25.2 olduğu saptanmıştır (Skeie vd., 2012).

3.4.3. Düşük Dereceli Gliomalarda Radyocerrahi

Düşük dereceli gliomalar çok geniş spektrumda bir hastalık grubudur. Keskin sınırlı pilositik astrositomlardan, diffüz infiltratif grade 2 gliomalara uzanan çok farklı radyolojik görünümlere sahip olan tümörlerin prognostik özelliklerine bağlı olarak 10 yıllık sağkalım %90 ile bir yıllık sağkalım %50'nin altında olacak şekilde heterojenite gösterebilmektedir. Radyocerrahi yöntemler her ne kadar keskin sınırlı, küçük hacimli opere edilemeyen veya post op kalıntı/nüks durumlarında cazip bir seçenek gibi görünse de eldeki veriler hem az, hem de sonuçlar konvansiyonel radyoterapiye daha üstün görünmemektedir (Roberge ark., 2006).

3.4.4. Pilositik Astrositom

Pilositik astrositomlar total rezeksiyon ile tedavi edilebilir olmalarına rağmen lezyonun lokalizasyonu bunun için uygun olmayabilir. Radyocerrahinin kullanılabileceği bu durumlarda, yayınlanan düşük hasta sayılı serilerde iyi sonuçların elde edildiği savunulmuştur, ancak prospektif randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada patolojik olarak tanısı pilositik astrositom olarak belirlenmiş hastalara radyocerrahi uygulanmış, 5 yıllık sağkalım %89 olarak bildirilmiş ancak cerrahi uygulanmış olan hastalarda progresyonsuz sağkalımın daha iyi olduğu saptanmıştır (Kano ve ark., 2009). Yine Kano ve arkadaşlarının pilositik astrositom tanısıyla radyocerrahi uygulanmış 50 pediatrik hastanın retrospektif incelemesinde 1, 3 ve 5. yıllardaki progresyonsuz sağkalım sırasıyla %91.7, % 82.8, % 70.8, 10 yıllık sağkalım ise %97.4 olarak bildirilmiş olup, radyocerrahinin özellikle cerrahi rezeksiyon uygulanamayan hastalarda primer olarak ya da rekürrenslerde uygulanabileceği belirtilmiştir (Kano ve ark., 2009).

3.4.5. Diffüz Düşük Dereceli Glial Tümörler

Pittsburgh grubu, oligodendroglioma tanısıyla nüks eden hastalarda radyocerrahi uygulamış, 30 hastanın retrospektif incelemesinde, grade 2 tümörlerde %81.5 oranında 5 yıllık progresyonsuz sağkalım bildirmişlerdir (Kano ve ark., 2009).

3.4.6. Ependimomlar

Ependimom grubunda radyoterapinin yeri daha belirgin olup sıklıkla postoperatif yüksek riskli hastalarda lokal alanlara standart fraksiyonasyon ile kullanım kabul görmektedir. Radyocerrahi, ependimomların tedavisinde çoğunlukla nükslerde, nadiren de fraksiyone radyoterapi sonrası boost amaçlı kullanılabilir. Pittsburgh Üniversitesinde nüks ependimom nedeniyle radyocerrahi uygulanan 36 ve yeni tanı konulmuş 3 ependimom hastasında 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %46 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada histopatolojinin progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi bulunamamıştır (Kano ve ark., 2009).

3.5 Beyin Metastazlarında Radyocerrahi

Kanser hastalarında beyin metastazı insidansı %20-40'tir (Linskey vd., 2010). Son yıllarda sistemik tedavideki gelişmeler nedeniyle hastalar daha uzun süre yaşamakta ve metastaz görülme sıklığı giderek artmaktadır. Beyin metastazlı hastaların %36-64'ünde primer histoloji akciğer kanseridir. Diğer sık görülen histolojiler meme kanseri (%15-25) ve malign melanomdur (%5-20) (Gavrilovic & Posner, 2005) .

Metastazlar çoğunlukla keskin sınırlı, normal beyin parankimine infiltre olmayan, dolayısıyla radyocerrahi uygulamaları için en uygun lezyonların başında gelir. Uzun yıllardır küçük çaplı metastazlarda lokal kontrol oranlarının yüksek olması, toksisitesinin az olması ve kısa sürede tedavinin tamamlanması nedeni ile sistemik kanser tedavisi içerisindeki değişik senaryolarda giderek standardize olmaya başlamaktadır. RTOG 9005 çalışmasında (Shaw vd., 2000), verilecek dozlar <2cm lezyonlar için 24 Gy, >2-3 cm lezyonlar için 18 Gy, >3-4cm lezyonlar için 15 Gy olarak bildirilmiştir. Halen tek fraksiyon radyocerrahi uygulamalarında referans olarak kullanılan bu dozlarla 1 yıllık lokal kontrol oranları <2cm, >2-3 cm, >3-4 cm lezyonlar için sırasıyla %85, %49 ve %45 olarak hesaplanmaktadır (Vogelbaum vd., 2006) .

Genel olarak çapı büyük, semptomatik, yoğun ödeme yol açan, tekli/çoklu metastazlarda cerrahi ilk seçenek olmakla birlikte sistematik hastalığın durumu, komorbiditeler her zaman cerrahiyi mümkün kılmayabilir. Bu tür hastalarda tüm beyin ışınlaması yerine daha iyi bir lokal kontrol sağlayabilmesi ve kognitif toksisitenin tüm beyin ışınlamasına göre daha az olmasının beklenmesi sebebiyle fraksiyone stereotaktik radyoterapiler daha uygun bir seçenek olabilir (Wiggenraad vd., 2011)

KAYNAKÇA

- Adler, J. R., Murphy, M. J., Chang, S. D., & Hancock, S. L. (1999). Image-guided robotic radiosurgery. *Neurosurgery*, 44(6), 1299-1306; discussion 1306-1307.
- Anniko, M., Arndt, J., & Norén, G. (1981). The human acoustic neurinoma in organ culture. II. Tissue changes after gamma irradiation. *Acta Otolaryngologica*, 91(3-4), 223-235. <https://doi.org/10.3109/00016488109138503>
- Cardinale, R., Won, M., Choucair, A., Gillin, M., Chakravarti, A., Schultz, C., ... Mehta, M. (2006). A phase II trial of accelerated radiotherapy using weekly stereotactic conformal boost for supratentorial glioblastoma multiforme: RTOG 0023. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 65(5), 1422-1428. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.02.042>
- Casentini, L., Fornezza, U., Perini, Z., Perissinotto, E., & Colombo, F. (2015). Multisession stereotactic radiosurgery for large vestibular schwannomas. *Journal of Neurosurgery*, 122(4), 818-824. <https://doi.org/10.3171/2014.11.JNS131552>
- Chopra, R., Kondziolka, D., Niranjan, A., Lunsford, L. D., & Flickinger, J. C. (2007). Long-term follow-up of acoustic schwannoma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 68(3), 845-851. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.001>
- Chung, W.-Y., Liu, K.-D., Shiau, C.-Y., Wu, H.-M., Wang, L.-W., Guo, W.-Y., ... Pan, D. H.-C. (2005). Gamma knife surgery for vestibular schwannoma: 10-year experience of 195 cases. *Journal of Neurosurgery*, 102 Suppl, 87-96.
- Colombo, F., Benedetti, A., Zanardo, A., Pozza, F., Avanzo, R., Chiarego, G., & Marchetti, C. (1987). New technique for three-dimensional linear accelerator radiosurgery. *Acta Neurochirurgica. Supplementum*, 39, 38-40. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8909-2_11
- Darlix, A., Zouaoui, S., Rigau, V., Bessaoud, F., Figarella-Branger, D., Mathieu-Daudé, H., ... Bauchet, L. (2017). Epidemiology for primary

- brain tumors: A nationwide population-based study. *Journal of Neuro-Oncology*, 131(3), 525-546. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2318-3>
- Delsanti, C., Roche, P.-H., Thomassin, J.-M., & Régis, J. (2008). Morphological changes of vestibular schwannomas after radiosurgical treatment: Pitfalls and diagnosis of failure. *Progress in Neurological Surgery*, 21, 93-97. <https://doi.org/10.1159/000156712>
- Echner, G. G., Kilby, W., Lee, M., Earnst, E., Sayeh, S., Schlaefer, A., ... Schlegel, W. (2009). The design, physical properties and clinical utility of an iris collimator for robotic radiosurgery. *Physics in Medicine and Biology*, 54(18), 5359-5380. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/18/001>
- Fariselli, L., Biroli, A., Signorelli, A., Broggi, M., Marchetti, M., & Biroli, F. (2016). The cavernous sinus meningiomas' dilemma: Surgery or stereotactic radiosurgery? *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy: Journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology*, 21(4), 379-385. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2015.05.002>
- Flannery, T., & Poots, J. (2019). Gamma Knife Radiosurgery for Meningioma. *Progress in Neurological Surgery*, 34, 91-99. <https://doi.org/10.1159/000493054>
- Franzin, A., Spatola, G., Losa, M., Picozzi, P., & Mortini, P. (2012). Results of gamma knife radiosurgery in acromegaly. *International Journal of Endocrinology*, 2012, 342034. <https://doi.org/10.1155/2012/342034>
- Ganz, J. C. (2014). Changing the gamma knife. *Progress in Brain Research*, 215, 117-125. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63520-4.00013-2>
- Gavrilovic, I. T., & Posner, J. B. (2005). Brain metastases: Epidemiology and pathophysiology. *Journal of Neuro-Oncology*, 75(1), 5-14. <https://doi.org/10.1007/s11060-004-8093-6>
- Goldbrunner, R., Minniti, G., Preusser, M., Jenkinson, M. D., Sallabanda, K., Houdart, E., ... Weller, M. (2016). EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *The Lancet. Oncology*, 17(9), e383-391. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30321-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30321-7)
- Grant, R. A., Whicker, M., Lleva, R., Knisely, J. P. S., Inzucchi, S. E., & Chiang, V. L. (2014). Efficacy and safety of higher dose stereotactic radiosurgery for functional pituitary adenomas: A preliminary report. *World*

- Neurosurgery*, 82(1-2), 195-201.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.01.127>
- Hasegawa, T., Kida, Y., Kobayashi, T., Yoshimoto, M., Mori, Y., & Yoshida, J. (2005). Long-term outcomes in patients with vestibular schwannomas treated using gamma knife surgery: 10-year follow up. *Journal of Neurosurgery*, 102(1), 10-16.
<https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.1.0010>
- Hayashi, M., Chernov, M., Tamura, N., Nagai, M., Yomo, S., Ochiai, T., ... Takakura, K. (2010). Gamma Knife robotic microradiosurgery of pituitary adenomas invading the cavernous sinus: Treatment concept and results in 89 cases. *Journal of Neuro-Oncology*, 98(2), 185-194.
<https://doi.org/10.1007/s11060-010-0172-2>
- Iwai, Y., Ishibashi, K., Watanabe, Y., Uemura, G., & Yamanaka, K. (2015). Functional Preservation After Planned Partial Resection Followed by Gamma Knife Radiosurgery for Large Vestibular Schwannomas. *World Neurosurgery*, 84(2), 292-300. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.03.012>
- Jagannathan, J., Sheehan, J. P., Pouratian, N., Laws, E. R., Steiner, L., & Vance, M. L. (2008). Gamma knife radiosurgery for acromegaly: Outcomes after failed transsphenoidal surgery. *Neurosurgery*, 62(6), 1262-1269; discussion 1269-1270. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000333297.41813.3d>
- Jang, C. K., Jung, H. H., Chang, J. H., Chang, J. W., Park, Y. G., & Chang, W. S. (2015). Long-Term Results of Gamma Knife Radiosurgery for Intracranial Meningioma. *Brain Tumor Research and Treatment*, 3(2), 103-107. <https://doi.org/10.14791/btrt.2015.3.2.103>
- Jezková, J., Hána, V., Krsek, M., Weiss, V., Vladyka, V., Liscák, R., ... Marek, J. (2009). Use of the Leksell gamma knife in the treatment of prolactinoma patients. *Clinical Endocrinology*, 70(5), 732-741.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03384.x>
- Kano, H., Niranjan, A., Khan, A., Flickinger, J. C., Kondziolka, D., Lieberman, F., & Lunsford, L. D. (2009). Does radiosurgery have a role in the management of oligodendrogliomas? *Journal of Neurosurgery*, 110(3), 564-571. <https://doi.org/10.3171/2008.5.17582>

- Kano, H., Niranjan, A., Kondziolka, D., Flickinger, J. C., & Lunsford, L. D. (2009). Outcome predictors for intracranial ependymoma radiosurgery. *Neurosurgery*, 64(2), 279-287; discussion 287-288. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000338257.16220.F7>
- Kano, H., Niranjan, A., Kondziolka, D., Flickinger, J. C., Pollack, I. F., Jakacki, R. I., & Lunsford, L. D. (2009). Stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytomas part 2: Outcomes in pediatric patients. *Journal of Neuro-Oncology*, 95(2), 219-229. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9912-6>
- Kaprelian, T., Raleigh, D. R., Sneed, P. K., Nabavizadeh, N., Nakamura, J. L., & McDermott, M. W. (2016). Parameters influencing local control of meningiomas treated with radiosurgery. *Journal of Neuro-Oncology*, 128(2), 357-364. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2121-1>
- Kentala, E., & Pyykkö, I. (2001). Clinical picture of vestibular schwannoma. *Auris, Nasus, Larynx*, 28(1), 15-22. [https://doi.org/10.1016/s0385-8146\(00\)00093-6](https://doi.org/10.1016/s0385-8146(00)00093-6)
- Kim, J. W., & Kim, D. G. (2014). Stereotactic radiosurgery for functioning pituitary adenomas. *World Neurosurgery*, 82(1-2), 58-59. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2013.03.015>
- Kobayashi, T. (2009). Long-term results of stereotactic gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. Specific strategies for different types of adenoma. *Progress in Neurological Surgery*, 22, 77-95. <https://doi.org/10.1159/000163384>
- Lee, M., Kalani, M. Y. S., Cheshier, S., Gibbs, I. C., Adler, J. R., & Chang, S. D. (2008). Radiation therapy and CyberKnife radiosurgery in the management of craniopharyngiomas. *Neurosurgical Focus*, 24(5), E4. <https://doi.org/10.3171/FOC/2008/24/5/E4>
- Leksell, L. (1983). Stereotactic radiosurgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 46(9), 797-803. <https://doi.org/10.1136/jnnp.46.9.797>
- Linskey, M. E., Andrews, D. W., Asher, A. L., Burri, S. H., Kondziolka, D., Robinson, P. D., ... Kalkanis, S. N. (2010). The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *Journal of Neuro-Oncology*, 96(1), 45-68. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-0073-4>

- Lunsford, L. D., Niranjan, A., Flickinger, J. C., Maitz, A., & Kondziolka, D. (2005). Radiosurgery of vestibular schwannomas: Summary of experience in 829 cases. *Journal of Neurosurgery*, 102 Suppl, 195-199.
- Maducdoc, M. M., Ghavami, Y., Linskey, M. E., & Djalilian, H. R. (2015). Evaluation of Reported Malignant Transformation of Vestibular Schwannoma: De Novo and After Stereotactic Radiosurgery or Surgery. *Otology & Neurotology: Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 36(8), 1301-1308. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000801>
- Mazeron, J.-J., Valéry, C.-A., Boissierie, G., & Cornu, P. (2012). [History of radiosurgery]. *Cancer Radiotherapie: Journal De La Societe Francaise De Radiotherapie Oncologique*, 16 Suppl, S2-4. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2011.09.004>
- Minniti, G., & Brada, M. (2007). Radiotherapy and radiosurgery for Cushing's disease. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia*, 51(8), 1373-1380. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302007000800024>
- Myrseth, E., Møller, P., Pedersen, P.-H., & Lund-Johansen, M. (2009). Vestibular schwannoma: Surgery or gamma knife radiosurgery? A prospective, nonrandomized study. *Neurosurgery*, 64(4), 654-661; discussion 661-663. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000340684.60443.55>
- Pamir, M. N., Peker, S., Kilic, T., & Sengoz, M. (2007). Efficacy of gamma-knife surgery for treating meningiomas that involve the superior sagittal sinus. *Zentralblatt Fur Neurochirurgie*, 68(2), 73-78. <https://doi.org/10.1055/s-2007-977740>
- Park, S.-H., Kano, H., Niranjan, A., Monaco, E., Flickinger, J. C., & Lunsford, L. D. (2015). Gamma Knife radiosurgery for meningiomas arising from the tentorium: A 22-year experience. *Journal of Neuro-Oncology*, 121(1), 129-134. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1605-0>
- Pollock, B. E., Lunsford, L. D., Flickinger, J. C., Clyde, B. L., & Kondziolka, D. (1998). Vestibular schwannoma management. Part I. Failed microsurgery and the role of delayed stereotactic radiosurgery. *Journal of Neurosurgery*, 89(6), 944-948. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.89.6.0944>

- Pouratian, N., Sheehan, J., Jagannathan, J., Laws, E. R., Steiner, L., & Vance, M. L. (2006). Gamma knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas. *Neurosurgery*, 59(2), 255-266; discussion 255-266. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000223445.22938.BD>
- Régis, J., Tamura, M., Delsanti, C., Roche, P.-H., Pellet, W., & Thomassin, J.-M. (2008). Hearing preservation in patients with unilateral vestibular schwannoma after gamma knife surgery. *Progress in Neurological Surgery*, 21, 142-151. <https://doi.org/10.1159/000156901>
- Roberge, D., Souhami, L., Olivier, A., Leblanc, R., & Podgorsak, E. (2006). Hypofractionated stereotactic radiotherapy for low grade glioma at McGill University: Long-term follow-up. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 5(1), 1-8. <https://doi.org/10.1177/153303460600500101>
- Röntgen, W. C. (1896). ON A NEW KIND OF RAYS. *Science (New York, N.Y.)*, 3(59), 227-231. <https://doi.org/10.1126/science.3.59.227>
- Salveti, D. J., Nagaraja, T. G., Levy, C., Xu, Z., & Sheehan, J. (2013). Gamma Knife surgery for the treatment of patients with asymptomatic meningiomas. *Journal of Neurosurgery*, 119(2), 487-493. <https://doi.org/10.3171/2013.4.JNS121746>
- Sanders, J., Nordström, H., Sheehan, J., & Schlesinger, D. (2019). Gamma Knife radiosurgery: Scenarios and support for re-irradiation. *Physica Medica: PM: An International Journal Devoted to the Applications of Physics to Medicine and Biology: Official Journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*, 68, 75-82. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.11.001>
- Santacrose, A., Walier, M., Régis, J., Liščák, R., Motti, E., Lindquist, C., ... Horstmann, G. A. (2012). Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. *Neurosurgery*, 70(1), 32-39; discussion 39. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31822d408a>
- Sethi, R. A., Rush, S. C., Liu, S., Sethi, S. A., Parker, E., Donahue, B., ... Golfinos, J. G. (2015). Dose-Response Relationships for Meningioma Radiosurgery. *American Journal of Clinical Oncology*, 38(6), 600-604. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000008>

- Shaw, E., Scott, C., Souhami, L., Dinapoli, R., Kline, R., Loeffler, J., & Farnan, N. (2000). Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 90-05. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 47(2), 291-298. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(99\)00507-6](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(99)00507-6)
- Sheehan, J. P., Pouratian, N., Steiner, L., Laws, E. R., & Vance, M. L. (2011). Gamma Knife surgery for pituitary adenomas: Factors related to radiological and endocrine outcomes. *Journal of Neurosurgery*, 114(2), 303-309. <https://doi.org/10.3171/2010.5.JNS091635>
- Sheehan, J. P., Starke, R. M., Mathieu, D., Young, B., Sneed, P. K., Chiang, V. L., ... Lunsford, L. D. (2013). Gamma Knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: A multicenter study. *Journal of Neurosurgery*, 119(2), 446-456. <https://doi.org/10.3171/2013.3.JNS12766>
- Skeie, B. S., Enger, P. Ø., Brøgger, J., Ganz, J. C., Thorsen, F., Heggdal, J. I., & Pedersen, P.-H. (2012). γ knife surgery versus reoperation for recurrent glioblastoma multiforme. *World Neurosurgery*, 78(6), 658-669. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2012.03.024>
- Souhami, L., Seiferheld, W., Brachman, D., Podgorsak, E. B., Werner-Wasik, M., Lustig, R., ... Curran, W. J. (2004). Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: Report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 60(3), 853-860. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.04.011>
- Stupp, R., Hegi, M. E., Mason, W. P., van den Bent, M. J., Taphoorn, M. J. B., Janzer, R. C., ... National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. (2009). Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet. Oncology*, 10(5), 459-466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)

- Vogelbaum, M. A., Angelov, L., Lee, S.-Y., Li, L., Barnett, G. H., & Suh, J. H. (2006). Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin. *Journal of Neurosurgery*, 104(6), 907-912. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.6.907>
- Wennerberg, J., & Mercke, U. (1989). Growth potential of acoustic neuromas. *The American Journal of Otology*, 10(4), 293-296. <https://doi.org/10.1097/00129492-198907000-00011>
- Wiggenraad, R., Verbeek-de Kanter, A., Kal, H. B., Taphoorn, M., Vissers, T., & Struikmans, H. (2011). Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 98(3), 292-297. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.01.011>
- Winston, K. R., & Lutz, W. (1988). Linear accelerator as a neurosurgical tool for stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*, 22(3), 454-464. <https://doi.org/10.1227/00006123-198803000-00002>
- Zenonos, G., Kondziolka, D., Flickinger, J. C., Gardner, P., & Lunsford, L. D. (2012). Gamma Knife surgery in the treatment paradigm for foramen magnum meningiomas. *Journal of Neurosurgery*, 117(5), 864-873. <https://doi.org/10.3171/2012.8.JNS111554>

BÖLÜM 2

COVID-19'UN İNTRAKRANİYAL KOMPLİKASYONLARI

Dr. Öğr. Üyesi Hıdır ÖZER ¹

¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye. hidirozer@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0002-1017-2389

GİRİŞ

Çin'in Wuhan eyaletinde 2019 yılı aralık ayında SARS-CoV-2 olarak bilinen spesifik bir korona virüsün görülmesi sonrası virüs hızla tüm dünyaya yayıldı ve COVID-19 pandemisi ortaya çıktı. Virüsün dünya çapında hızla yayılımı sonrası Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2020 yılı mart ayında pandemi ilan edildi (World Health Organization 2020). COVID-19 enfeksiyonu solunum sistemi yanında sinir sistemini de tutarak nörolojik bozukluklara neden olabilmekte ve günümüzde sinir sistemi komplikasyonları literatürde artan bir oranda bildirilmektedir. COVID-19 enfeksiyonunda görülen nörolojik bozukluklar; baş ağrısı, miyalji ve hipozmi gibi nonspesifik ve ciddi olmayan semptomlardan serebrovasküler hastalıklar ve intrakraniyal enfeksiyonlar gibi şiddetli hastalıklara kadar geniş bir gruba yayılmıştır (Abboud ve ark., 2020). Netland J ve arkadaşları tarafından SARS-CoV-2 olarak adlandırılan spesifik bir koronavirüsün beyin dokusuna olan doğrudan invazyonunun enfeksiyon sırasında kafa tabanında yer alan ethmoid kemiğin kribriform plakası boyunca virüsün yayılması sebebiyle oluşabileceği literatürde bildirilmiştir (Netland ve ark., 2008). Yine Netland J ve arkadaşları fareler üzerinde yapmış oldukları deneysel bir çalışmada fare beynindeki nöronal enfeksiyonun hayvanların ölmesinin ana nedeni olduğunu belirtmişlerdir. Çünkü düşük dozda virüsle intrakraniyal tutulum, bu farelerin akciğerlerinde çok az enfeksiyona yol açsa bile süreç farelerin ölümüyle sonuçlanmıştır. Araştırmacılar intrakraniyal olarak virüsle enfekte edilen hayvanların ölümünün medulla oblongatadaki kardiyorespiratuar merkezlerde bulunan nöronlar başta olmak üzere santral sinir sistemindeki nöronların işlev bozukluğundan yada ölümünden kaynaklandığını belirtmişlerdir (Netland ve ark., 2008).

Swanson P.A ve arkadaşları farklı virüslerin santral sinir sistemine (CNS) girerek akut ve kronik nörolojik bozukluklara neden olabileceğini ve bu virüslerin CNS hücrelerine doğrudan zarar vererek onları fonksiyon dışı bırakabileceklerini belirtmişlerdir (Swanson ve ark., 2015). COVID-19 hastalarında koku ve tat alma duyusunun kaybolması; virüsün beyine olfaktör sinirin koku reseptörleri aracılığı ile ulaştığını ve daha sonrada beyin dokusuna yayılarak santral sinir sistemini etkilediğini düşündürür (Swanson ve ark., 2015). Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2) reseptörünün hem nöroglial hücreler ve hem de nöronlar üzerinde mevcut olduğu ve bu reseptörlerin SARS-CoV-2 virüsü için COVID-19 enfeksiyonundaki hedef yapılardan olduğu

gösterilmiştir (Baig ve ark., 2020). Ayrıca SARS-CoV-2 virüsünün beyin kapiller damar endotelinde gösterilen ACE2 reseptörüyle de etkileşime girebildiği ve bu sayede kan-beyin bariyerini aşarak Santral Sinir Sistemine yayılabildiği gösterilmiştir (Baig ve ark., 2020). Bununla birlikte COVID-19'lu hastalarda artan koagülopatiye ve uzamış protrombin zamanına sekonder olarak da beyin içi kanamalar ortaya çıkabilmektedir (Baig ve ark., 2020, Wang ve ark., 2020). Koronavirüslerin makrofajları ve nörogliaları enfekte edebildiği literatürde bildirilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda, nöroglial hücrelerin koronavirüs ile enfekte olmasından sonra interlökin-6, interlökin-12, interlökin-15 ve tümör nekroz faktörü alfa gibi proinflatuar faktörleri salgıladığı da görülmüştür (Bohmwald ve ark., 2018).

KLİNİK

COVID-19 hastalarında en sık görülen nonspesifik semptomlar baş ağrısı, miyalji, baş dönmesi ve yorgunluk olup literatürde görülme oranları %30 ile %45,5 arasında değişmektedir. Baş ağrısı COVID-19 hastalarında en sık görülen nörolojik semptom olup hastaların %8 ila %34'ünde görülmüştür ve hafif şiddetli olarak tanımlanmıştır (Huang ve ark., 2020, Xu ve ark., 2020). Koku alma problemlerinden hipozmi veya anozmi ve daha az yaygın olarak tat bozukluğu, COVID-19 hastalarında yaygındır ve başlangıçta aniden ortaya çıkabilir (Giacomelli ve ark., 2020).

COVID-19 hastalarında Akut toksik ensefalit; akut enfeksiyon esnasında toksemi, metabolik bozukluklar ve hipoksi sonucu ortaya çıkarak beyin fonksiyonlarında bozukluğa yol açan ve geri dönüşümlü olan bir sendromudur (Mizuguchi ve ark., 2007). Temel patolojik değişiklikler, BOS analizinde enflamasyon kanıtı olmayan serebral ödemi içerir. Baş ağrısı, disfori, zihinsel bozukluk ve deliryum gibi klinik semptomlar karmaşık ve çeşitlidir. Nadir görülen bazı şiddetli formlar yönelim bozukluğu, bilinç kaybı, koma ve felç yaşayabilir (Dobbs ve ark., 2011).

Ciddi sistemik tutulumu olan COVID-19 hastalarında görülen bilinç değişiklikleri arasında konfüzyon, deliryum, stupor ve koma bulunabilir. Deliryum genellikle sistemik inflamasyon ve uzun süreli hipoksinin neden olduğu sistemik inflamatuvar cevapla ilişkilidir. COVID-19 tutulumu olan yaşlı bireylerin nörolojik açıdan etkilenme riski daha fazla olduğunu belirten

araştırmacılar mevcuttur (Mao ve ark., 2020). Mao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, COVID-19 tanısı alan 214 hastanın 78'inde (%36,4) nörolojik komplikasyonlar ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Yine 214 hastanın 53'de (%24,8) santral sinir sistemi tutulumu ve 19 (%8,9) hastada da periferik sinir sistemi tutulumu olduğu gösterilmiştir. Bu 214 hastanın önemli derecede klinik belirti gösteren COVID-19 enfeksiyonu pozitif hasta grubundan olduğu belirtilmiştir. Baş dönmesi ve baş ağrısının en sık görülen nörolojik semptomlar arasında olduğu da bu çalışmada belirtilmiştir. Hayati risk içeren hastaların arasında ise toplam 6 akut serebrovasküler hastalık mevcut olup bunların 5'i iskemik inme ve 1'ide kanama olarak raporlanmıştır. 16 hastanın bilinç durumunda bozulma olduğu belirtilmiştir. Ayrıca hastalığın seyri esnasında klinik olarak ciddi semptomları olan hastaların önemli bir kısmında çoklu organ fonksiyon bozukluğu olduğu da belirtilmiştir (Mao ve ark., 2020).

İntrakraniyal kanamalar, COVID-19 enfeksiyonunda nadir görülen bir komplikasyon olarak görülmüş olup ve iskemik inme ile karşılaştırıldığında daha az rastlanılmıştır (Mao ve ark., 2020). COVID-19 enfeksiyonlarında görülen epilepsiye serebral dokuyu etkileyen hipoksi, metabolik bozukluklar ve yine elektrolit düzensizlikleri neden olabilmektedir. COVID-19 ile enfekte hastalarda hastalığın seyri esnasında epileptik nöbetler ve status epileptikus görülebileceği de akılda tutulmalıdır. (Mao ve ark., 2020, Chen ve ark., 2020). COVID-19 tanılı hastalarda oluşabilecek intraserebral kanamanın gerçekleşme riskini artırabilecek sebepler arasında trombositopeni ve kanama bozukluklarına eşlik eden hipertansiyonun mevcut olduğu görülmüştür (Li ve ark., 2020, Sharifi ve ark., 2020). COVID-19 enfeksiyonunda beyin dokusuna yayılan SARS-CoV-2 virüsünün beyin dokusunda fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği bildirilmiştir. Virüsün ACE2 reseptörüne bağlanarak arter duvarının yırtılmasına yol açarak kan basıncı yükselmelerinin yanı sıra otonom regülasyon bozukluklarına neden olabileceği vurgulanmıştır (Sharifi ve ark., 2020). COVID-19 özellikle yaşlıları ve önceden sistemik hastalığı olan insanları etkilediğinden, nörolojik semptomları olan hastaların hastaneye ilk başvurularında ensefalopati riskinin de mevcut olduğu bilinmelidir. COVID-19 testi pozitif olan hastaların bazıları acil servise ensefalopati ile başvurabileceği gibi hastanede izlendikleri süreç içerisinde sonradan da ensefalopati gelişebileceği akılda tutulmalıdır (Filatov ve ark., 2020). COVID-19 hastalarının yaklaşık olarak %2,8 ila %6'sında akut inme olarak nörolojik

semptomlarla ortaya çıkan hastalıkların çoğunun (%80) etyolojisinde iskemik nedenler sonucu oluşan serebrovasküler hastalıkların mevcut olduğu tespit edilmiştir (Filatov ve ark., 2020, Markus ve ark., 2020). Hastalarda D-dimer seviyelerinin yüksek seyretmesi, sitokin fırtınasının ve virüsün neden olduğu kalp hasarına eşlik eden kardiyak kaynaklı embolizm yada hiper pıhtılaşma gibi mekanizmalar sonucu COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olarak iskemik inme oranının yükseldiği gösterilmiştir (Markus ve ark., 2020). Akut nekrotizan ensefalopatide COVID-19 hastalarında ortaya çıkan nöropatolojik bozukluklar arasındadır. Bu hastalığın klinik seyri içerisinde epileptik nöbetler, karaciğer hasarı ve fonksiyonlarında bozulma, beyin fonksiyonlarında bozulma gibi semptomlar karşımıza çıkabilmektedir. Bu hastalık bazı hastalarda hayatı tehdit eder sonuçlar da doğurabilmektedir (Poyidaji ve ark., 2020).

COVID-19 enfeksiyonuna neden olan SARS-CoV-2 virüsünün hem merkezi hem de periferik sinir sistemini tuttuğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu virüsün insan beynine hematojen yolla ulaşabileceği gibi koku siniri yoluyla da girebildiği gösterilmiştir. SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu nörolojik belirtiler arasındaki ajitasyon, deliryum ve komanın virüsün neden olduğu sistemik hipoksik ve metabolik bozukluklar sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir (Garg ve ark., 2020). SARS-CoV-2 virüsünün hematojen yolla ilerleyerek kan-beyin bariyerini aşabileceğini ve beyin dokusuna ulaşabileceğini bilimsel kanıtlar göstermiştir. Bununla birlikte koku alma sinirine ulaşan virüsün etmoid kemiğin kribriform plakasını geçerek beyine invaze olabileceği yapılan çalışmalarda görülmüştür (Natoli ve ark., 2020).

COVID 19'daki ortaya çıkan pıhtılaşma bozuklukları akut inme ve diğer protrombotik olaylara zemin hazırladığı bildirilmiştir (Kollias ve ark., 2020, Bikdeli ve ark., Hess ve ark., 2020). SARS-CoV-2 virüsünün neden olabildiği otoimmün reaksiyonların yol açtığı patolojilerin sinir sistemindeki nöronal hücreleri etkileyebildiği COVID-19 enfeksiyonunda gösterilmiştir. SARS-CoV-2 virüsünün epitoplarının bazı insan proteinine yapısal olarak benzerlik göstermesi sonucu oluşan moleküler taklit mekanizmasının otoimmün post-enfeksiyöz demiyelinizan sendromlara yol açtığı yine COVID-19 enfeksiyonunda görülmüştür (Lyons ve ark., 2020). Kandemirli ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarında önemli derecede klinik semptomları olan COVID-19 hastalarının %37'sinde spesifik olmayan T2/FLAIR kortikal, subkortikal ve derin beyaz cevher sinyal anormallikleri göstermişlerdir. Bu

hastaların birinde transvers sinüs trombozu ve diğerinde sağ orta serebral arter enfarktüsü olduğu yazarlar tarafından belirtilmiştir (Kandemirli ve ark., 2020).

Ding. Y ve arkadaşları SARS hastalarından alınan beyin kesitlerini inceleyen çalışmalarında, virüsün yalnızca nöronlarda olduğunu göstermişlerdir (Ding ve ark., 2004). Panda PK ve arkadaşları yaptıkları literatür taraması sonrası COVID-19 tanısı olan çocuklarda nörolojik komplikasyonların yetişkinlerden daha az sıklıkta görüldüğünü belirtmişlerdir. Bununla birlikte SARS-CoV-2 virüsünün çocuklarda nöbet, intrakraniyal kanama, kranial sinir felci ve ensefalopati gibi komplikasyonlarının nadirde olsa görülebildiğini özellikle vurgulamışlardır (Panda ve ark., 2021). Choi Y ve arkadaşları çalışmalarında akut yada subakut serebral enfarktüsün nöroradyolojik görüntüleme bulgularının COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda en sık rastlanan nöroradyolojik bulgular olduğunu belirtmişlerdir (Choi ve ark., 2020). COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile ölen hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında hastaların beyin dokusundaki iskeminin en yaygın nöropatolojik bulgu olduğu gösterilmiştir (Thakur ve ark., 2021).

Literatürde COVID-19'un neden olduğu bir süper enfeksiyon olan subdural ampiyemde bildirilmiş olup beyin cerrahları tarafından başarılı bir şekilde tedavi edildiği belirtilmiştir (Ljubimov ve ark., 2022). COVID-19'un başka bir komplikasyonu olan optik nöropatiler de literatürde belirtilmiş olup virüsün nöro-oftalmolojik komplikasyonlarının ciddi sonuçlar doğurabileceği ve hastaların uzun dönem oftalmolojik açıdan takibinin gerektiği de özellikle vurgulanmıştır (Abdul-salam ve ark., 2022). Bu süreçte COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan ve beyin cerrahisi uzmanlarınca ameliyat edilen hastalarda postoperatif dönemde trombotik komplikasyonların virüsle enfekte olmayan hastalara göre daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (Greuter ve ark., 2022). COVID-19 tanılı hastalarda serebral hemisferler üzerindeki subaraknoid aralıkta subaraknoid kanama ve buna eşlik eden intrakraniyal kanamanın da görülebildiği uzmanlar tarafından belirtilmiştir (Nawabi ve ark., 2020). Konjenital ensefalosel tanısı olan hastalarda COVID-19 testi sırasında yaralanma olabileceği ve sonrasında bakteriyel menenjit gelişebildiği gösterilmiştir. COVID-19 salgınında tanısız amaçlı yapılan nasofaringeal sürüntülerin iyatrojenik yaralanmaya yol açabileceği ve dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir (Holmes ve ark., 2021). Son zamanlarda literatürde serebral damarlar ve serebral sinüslerin trombozu, COVID-19 enfeksiyonuyla

birlikte giderek artan bir oranda rapor edilmiştir. Bu makalelerde serebral sinüslerin ve serebral kan damarların trombozunun neden olduğu nörolojik semptomların COVID-19 enfeksiyonunun tek sunumu olabileceği bildirilmiştir (Miraclin ve ark., 2022). COVID-19 pandemisinde mezensefalon ve tektum kanaması da bildirilmiş olup yapılmış olan nöroradyolojik araştırmalara rağmen kanamanın etiyojisi araştırmacılar tarafından belirlenememiştir. Bu vaka COVID-19'un nadir görülen intrakraniyal kanamalar içinde önemli bir risk faktörü olabileceğini göstermesi açısından değerlidir (O'Brien ve ark., 2022).

SARS-CoV2 virüsünün hemostazı ve serebral mikrovasküler yapıyı etkileyebildiği gösterilmiştir. Tromboembolik ve hemorajik komplikasyonları inceleyen bu meta-analizde, en yaygın alt tip olarak beyin sapı ve serebellumla birlikte korpus kallosum dahil juxtakortikal derin beyaz madde yapılarını etkileyen yaygın serebral mikro kanamalarla karışık bir patern bulunmuştur (Schmidbauer ve ark., 2022).

Belvis R Makalesinde COVID-19 enfeksiyonunda klinik başlangıcın 7. ve 10. günleri arasında “influenza” fazının iyileşmesinden sonra hastalarda baş ağrısının ortaya çıkmasının, sitokin fırtınası nedeniyle olabileceğini vurgulamıştır. Bu sitokin fırtınasının neden olduğu aseptik meningeal inflamasyonun COVID-19 hastalarında ortaya çıkan baş ağrısının nedeni olabileceğini belirtmiştir. Yazar baş ağrılarının hafife alınmaması gerektiğini de özellikle vurgulamıştır (Belvis 2020). Hawsawi Z ve arkadaşları da SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu sistemik enflamasyonun intrakraniyal hemorajinin gelişmesine neden olabileceğini belirtmişlerdir. Yine bu araştırmacılar SARS-CoV-2 enfeksiyonunu intrakraniyal vasküler komplikasyonlar için ek bir risk faktörü olarak kabul etmişlerdir (Hawsawi ve ark., 2022). Novaes N ve arkadaşları Serebral venöz trombozun (SVT) COVID-19 enfeksiyonunun bir komplikasyonu olduğu gibi virüse karşı geliştirilen aşının da çok nadir görülmesine rağmen hayati bir komplikasyonu olduğunu belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar epileptik nöbetler, baş ağrısı ve bilinç bozukluğu gelişen COVID-19 tanılı hastalarda serebral venöz tromboz tanısının akla gelmesi gerektiğini ve en kısa sürede nöroradyolojik görüntüleme yapılarak tanı konulması gerektiğini vurgulamışlardır. Aşı sonrası çok nadir bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilecek serebral venöz tromboz gibi bir patolojinin akılda tutulması gerekir. Ayrıca aşılamanın yararı ve koruyuculuğu

göz önünde bulundurulduğunda aşı olmaktan kaçınılmaması gerekir (Novaes ve ark., 2022). SARS-CoV-2 mRNA aşılarının santral sinir sisteminin hemorajik komplikasyonları nadir olmakla birlikte, COVID-19 pandemisi sırasında aşı sonrası gelişebilecek intrakraniyal kanama komplikasyonu da her zaman akılda tutulmalıdır (Daly ve ark., 2021).

Sachdev K ve arkadaşları makalelerinde COVID-19 hastalarında görülmesi muhtemel nörolojik belirtilerin hastalığın sistemik klinik seyri esnasında ortaya çıkabileceği gibi sistemik bulgular olmaksızın tek başına da ortaya çıkabileceğini belirtmişlerdir. SARS-CoV-2'nin santral sinir sistemi ile birlikte periferik sinir sistemini ve kas sistemini de etkilediğini bildirmişlerdir. Yazarlar daha önceden nörolojik hastalık tanısı almayan ve nörolojik semptomları yeni ortaya çıkan hastalarda COVID-19 tanısını göz önünde bulundurmanın hastalığın erken teşhisine ve tedavisine yardımcı olacağını da belirtmişlerdir (Sachdev ve ark., 2020). Solomon ve arkadaşları SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısı alan 18 hastanın otopsilerinde yapılan mikroskopik incelemelerde hastaların tamamında, beyin ve beyin sapında elde edilen nöropatolojik bulgulara, akut hipoksik hasar görüldüğünü raporlamışlardır. Ayrıca aynı hastaların serebral kortekslerinde, hipokampuslarında ve serebellar purkinje hücre tabakalarında nöron kaybı görüldüğünü de belirtmişlerdir (Solomon ve ark., 2020).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısı olan hastalarda şiddetli baş ağrısı mevcutsa kafa içi hipertansiyon açısından da araştırılması gerektiği ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun izole intrakraniyal hipertansiyon için tetikleyici bir faktör olabileceği de klinisyenler tarafından belirtilmiştir (ELmazny ve ark., 2022). Literatürde nadir olarak görülse de De Avila C ve arkadaşları COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan ve yeni başlayan nöbetleri olan 14 yaşındaki bir çocukta virüse bağlı nekrotizan dissemine akut lökoensefalopati geliştiğini ve hastanın İntravenöz immunoglobulin ve steroidlerle tamamen düzeldiğini bildirmişlerdir (De Avila ve ark., 2021). Başka bir makalede daha önceden nörolojik bir hastalığı olmayan ve status epileptikus ile hastaneye başvuran 11 yaşındaki bir çocukta COVID-19 viral ensefaliti tanısı konulmuş ve herhangi bir tedavi verilmeyen hastanın takip sonrası 6 günde iyileştiği bildirilmiştir (McAbee ve ark., 2020).

SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerin otopsi bulgularında beyin ve beyin sapındaki nöroinflamatuvar değişiklikler sıklıkla karşılaşılan bulgulardır.

COVID-19 hastalarında akut olarak ortaya çıkmış olan nörolojik belirtiler varsa bu kötü prognoza işaret edebilir. Günümüzde SARS-CoV-2 ile bağlantılı akut nörolojik semptomlar iyi bilinmesine rağmen virüsün uzun dönemdeki nörolojik etkileri hakkında çok daha az şey bilinmektedir (Cavallieri ve ark., 2022).

Hem SARS-CoV-2 virüsünün kendisinin hem de COVID-19 hastalığının olası tedavilerin nörolojik ve psikiyatrik bazı bozukluklara neden olabildiği gösterilmiştir. Özellikle COVID-19 hastalarını takip ve tedavi eden primer doktorların ve psikiyatri uzmanlarının birincil ve ikincil (ilaca bağlı) psikiyatrik komplikasyonların ayırıcı tanılarını yapabilmek için tüm ilaçları gözden geçirmeli, ilaç etkileşimlerini göz önünde bulundurmalı ve kortikosteroidler gibi nöropsikiyatrik yan etkileri olabilecek ilaçları kullanan hastaları yakından izlemeleri gerekmektedir (Borah ve ark., 2021). Harapan BN ve arkadaşlarına göre ciddi COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda nörolojik komplikasyonların ortaya çıkma riski ciddi COVID-19 enfeksiyonu olmayan hastalara göre daha yüksektir. Ayrıca yazarlara göre spesifik olmayan nörolojik semptomlar gösteren bazı hastalarda da SARS-CoV-2 enfeksiyonunun görülebileceği akılda tutulmalıdır (Harapan ve ark., 2021).

COVID-19 tanısı alan hastalar bilinç bozukluğu gibi nöropatolojik bulgular gösteriyorsa erken dönemde beyin omurilik sıvısı analiz edilmelidir. COVID-19 enfeksiyonuyla ilişkili olabilecek diğer nörolojik komplikasyonların erken dönemde ki farkındalığı ve bu sürecin iyi yönetilmesi, kritik hastaların prognozunu iyileştirmeye pozitif olarak katkıda bulunacaktır (Wu ve ark., 2020). COVID-19 hastalarındaki nörolojik belirtiler hastalığının sistemik semptomlarının başlangıcından önce, hastalık esnasında ve hatta hastalığın sonrasında görülebilmektedir. Sık olarak bilinen nörolojik bulgular arasında baş dönmeleri, baş ağrıları, bilinç bozuklukları, konfüzyon, aguzi, anosmi, oksipital sinir nevraljileri, görme sorunları ve nöbetler görülebilmektedir (Keyhanian ve ark., 2020).

AlKetbi R ve arkadaşları 32 yaşında daha önceden bilinen bir nörolojik hastalığı olmayan erkek hastanın acil servise ani başlangıçlı ve iki taraflı alt ekstremité güçsüzlüğü ve idrar yapmada güçlük şikayetleriyle başvurduğunu bildirmişlerdir. Hastanın yapılan nöroradyolojik, laboratuvar ve sistemik incelemeleri sonucu hastaya COVID-19 enfeksiyonunun nörolojik bir komplikasyonu olan akut miyelit tanısı konulmuştur. Hastanın yapılan

intravenöz metilprednizolon tedavisi ile paraplejinin zamanla düzeldiğini bildirmişlerdir (AlKetbi ve ark., 2020).

COVID-19 pandemisinde immünosupresan veya immünomodülatör tedavi alan Multiple Sklerozis (MS) hastalarında COVID-19 enfeksiyonu riskinde belirgin bir artış görülmüştür. Ayrıca COVID-19 enfeksiyonun da MS'in alevlenmesine ve nükslerine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun özellikle yüksek risk altındaki kişilerde demiyelinizasyon sürecini ve nörodejeneratif hastalık gelişimi riskini artırabileceği belirtilmiştir (Dziedzic ve ark., 2021). SARS-CoV-2 virüsünün nöroinvaziv ve nörotropik özelliklerinin olduğu bilinmektedir. Pyne JD ve arkadaşları SARS-CoV-2 virüsünün önceden var olan demansının ilerlemesine veya hastanın klinik olarak kötüleşmesine neden olabileceğini belirtmişlerdir (Pyne ve ark., 2021). Liotta EM ve arkadaşları bir klinikte yaptıkları çalışmada COVID-19 tanısı alan hastalarda en sık görülen nörolojik belirtilerin sırasıyla kas ağrıları (%44,8), baş ağrısı (%37,7), ensefalopati bulguları (%31,8), baş dönmesi (%29,7), tat alma bozukluğu (%15,9) ve koku alma bozukluğu (%11,4) olduğunu belirtmişlerdir. Felçleri, motor defisitleri ve duyu kusurlarını, ataksileri ve nöbetleri ise daha nadir tespit etmişlerdir. Yazarlar klinik olarak şiddetli Covid-19 hastalığı olanlarda ve daha genç yaştaki hastalarda nörolojik belirtilerin ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır. Nörolojik belirtiler gösteren Covid-19 hastalarının daha uzun süre hastanede yattıklarını ve ensefalopatisi tanısı olan hastalarda hastanedeki bu yatış süresinin üç kattan daha uzun olduğunu bildirmişlerdir (Lioatta ve ark., 2020). Büyük damar tıkanıklığına bağlı iskemik inme, intrakraniyal kanama, ensefalit, miyelit, status epileptikus, ve hipoksik-iskemik ensefalopati COVID-19'da görülen ciddi nörolojik komplikasyonları arasında yer alır. COVID-19 hastalarında görülebilen bu komplikasyonlar, hastalarda risk faktörleri olmasa bile ortaya çıkabilir. Bu komplikasyonlar tedavi edilmedikleri takdirde yüksek ölüm oranlarına sahip oldukları için tanının zamanında konulması zaruridir (Sisniega ve ark 2021).

COVID-19 hastalarında Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES), kan basıncında dramatik dalgalanmaların yokluğunda da ortaya çıkabilir (Princiotta ve ark., 2020, Bartynski 2008 , Gomez-Enjuto ve ark., 2020). Serebral dokudaki otonöregülasyon veya endotel fonksiyonundaki bozukluklara bağlı olarak ortaya çıktığı varsayılan PRES'in patofizyolojisi

aslında tartışmalıdır (Bartynski 2008). SARS-CoV-2 virüsünün ve bu virüsün neden olduğu sistemik inflamatuvar yanıtın, kan beyin bariyerinin yapısını bozarak endotel disfonksiyonunu indükleyebileceğini savunan araştırmalar mevcuttur. Kan-beyin bariyerinin bozulması sonrası kapiller endotel geçirgenliği artar ve bu patoloji serebral ödem gelişimine katkıda bulunur (Wu ve ark., 2020). Bununla birlikte solunum sistemi sorunları ağır olarak seyreden COVID-19 hastalardaki hipoksi, beyindeki anaerobik metabolizmayı arttırarak serebral vazodilatasyona ve beyinde interstisyel ödem gelişmesine neden olabilir (Wilson ve ark., 2011).

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon BOS'un normal fizyolojisinde, hidrosefali yada beyinde yer kaplayan kitle olmaksızın kafa içi basıncın artması olarak tanımlanır. Rajabi MT ve arkadaşları bulantı, kusma, ateş, baş ağrısı, çift görme şikayetleri ile acil servise getirilen 13 yaşındaki bir hastada ortaya çıkan idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonu SARS-CoV2 enfeksiyonunun nadir bir nörolojik komplikasyonu olarak klinisyenlerin dikkatine sunmuşlardır (Rajabi ve ark., 2022).

Hudson JS ve arkadaşları çalışmalarında SARS-CoV-2 enfeksiyonunda ortaya çıkan sistemik proinflamatuvar ortamın, blister (kabarcık) anevrizmalar olarak tanımlanan yapısal olarak farklı anevrizmaların insidansını artırabileceğini savunmuşlardır. Araştırmacılar ayrıca makalelerinde 2021 yılında SARS-CoV-2 pandemisi sürecinde subaraknoid kanama tanısıyla başvuran hastaların ICA blister tipi anevrizmalara daha yüksek oranda sahip olduklarını belirtilmişlerdir. Neden olan fizyopatolojik mekanizmalar kesin olarak bilinmese de SARS-CoV-2 virüsüne maruz kalan hastalarda ortaya çıkan sistemik inflamasyona dikkat çekmişlerdir (Hudson ve ark., 2023).

SONUÇ

COVID-19 pandemisine yol açan, nöroinvaziv ve nörotropik özelliklerinin olduğu bilinen SARS-CoV-2 virüsünün santral sinir sistemi üzerinde yol açtığı nöropatolojik etkileri günümüzde kesin olarak tanımlamak zor olmasına rağmen; bu virüsün pandemiden uzun yıllar sonra bile nöropatolojik değişikliklere yol açacağını söylemek bilimsel açıdan doğru olacaktır. Bu nedenle virüsle karşılaşmış olan hastaların uzun dönem takipleri nörolojik açıdan mutlaka yapılmalıdır.

KAYNAKÇA

- Abboud, H., Abboud, F.Z., Kharbouch, H., Arkha, Y., El Abbadi, N. ve El Ouahabi, A. (2020). COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *World Neurosurg*,140:49-53.
- Abdul-Salam State, S.E., Sfredel, V., Mocanu, C.L., Albu, C.V. ve Bălăşoiu, A.T. (2022). Optic neuropathies post-Covid 19 - review. *Rom J Ophthalmol*,66(4):289-298.
- AlKetbi, R., AlNuaimi, D., AlMulla, M., AlTalal, N., Samir, M., Kumar, N. ve AlBastaki, U. (2020). Acute myelitis as a neurological complication of Covid-19: A case report and MRI findings. *Radiol Case Rep*, 6;15(9):1591-1595.
- Baig, A.M., Khaleeq, A., Ali, U. ve Syeda, H. (2020). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*,1;11(7):995-998.
- Bartynski, W.S. (2008). Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol*,29(6):1043-9.
- Belvis, R. (2020). Headaches During COVID-19: My Clinical Case and Review of the Literature. *Headache*,60(7):1422-1426.
- Bikdeli, B., Madhavan, M.V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., Nigoghossian, C., Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L.V., Hu, Y., Giri, J., Cushman, M., Quéré, I., Dimakakos, EP., Gibson, CM., Lippi, G., Favaloro, E.J., Fareed, J., Caprini, J.A., Tafur, A.J., Burton, J.R., Francese, D.P., Wang, E.Y., Falanga, A., McLintock, C., Hunt, B.J., Spyropoulos, A.C., Barnes, G.D., Eikelboom, J.W., Weinberg, I., Schulman, S., Carrier, M., Piazza, G., Beckman, J.A., Steg, P.G., Stone, G.W., Rosenkranz, S., Goldhaber, S.Z., Parikh, S.A., Monreal, M., Krumholz, H.M., Konstantinides, S.V., Weitz, J.I. ve Lip, G.Y.H. (2020) Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications

- for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*,16;75(23):2950-2973.
- Bohmwald, K., Gálvez, N.M.S., Ríos, M. ve Kalergis, A.M. (2018). Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci*, 26;12:386.
- Borah, P., Deb, P.K., Chandrasekaran, B., Goyal, M., Bansal, M., Hussain, S., Shinu, P., Venugopala, K.N., Al-Shar'i, N.A., Deka, S. ve Singh, V. (2021). Neurological Consequences of SARS-CoV-2 Infection and Concurrence of Treatment-Induced Neuropsychiatric Adverse Events in COVID-19 Patients: Navigating the Uncharted. *Front Mol Biosci*,18;8:627723.
- Cavallieri, F., Sellner, J., Zedde, M. ve Moro, E. (2022). Neurologic complications of coronavirus and other respiratory viral infections. *Handb Clin Neurol*,189:331-358.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X. ve Zhang, L. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 15;395(10223):507-513.
- Chen, Z.M., Fu, J.F., Shu, Q., Chen, Y.H., Hua, C.Z., Li, F.B., Lin, R., Tang, L.F., Wang, T.L., Wang, W., Wang, Y.S., Xu, W.Z., Yang, Z.H., Ye, S., Yuan, T.M., Zhang, C.M. ve Zhang, Y.Y. (2020). Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*,16(3):240-246.
- Choi, Y. ve Lee, M.K. (2020). Neuroimaging findings of brain MRI and CT in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*,133:109393.
- Daly, S.R., Nguyen, A.V., Zhang, Y., Feng, D. ve Huang JH. (2021). Special issue Editorial: Neurologic manifestations of the Covid-19 pandemic. *Brain Hemorrhages*,2(4):137-138.
- De Avila, C., Rauseo, Lopez, L.F. ve Mandelia, Y. (2021). Acute COVID-19 Infection Associated With Necrotizing Disseminated Acute Leukoencephalopathy and Brain Microhemorrhages in a Pediatric Patient. *Pediatr Infect Dis J*, 1;40(12):e493-e496.

- Ding, Y., He, L., Zhang, Q., Huang, Z., Che, X., Hou, J., Wang, H., Shen, H., Qiu, L., Li, Z., Geng, J., Cai, J., Han, H., Li, X., Kang, W., Weng, D., Liang, P. ve Jiang S. (2004). Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*,203(2):622-30.
- Dobbs, M.R. (2011). Toxic encephalopathy. *Semin Neurol*,31(2):184-93.
- Dziedzic, A., Saluk-Bijak, J., Miller, E., Niemcewicz, M. ve Bijak, M. (2021), The Impact of SARS-CoV-2 Infection on the Development of Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*,11;22(4):1804.
- ELmazny, A., Shousha, S.M., Saraya, S. ve Magdy, R. (2022). Isolated intracranial hypertension following SARS-CoV-2 infection in an adolescent boy: a case report. *Acta Neurol Belg*,122(6):1657-1660.
- Filatov, A., Sharma, P., Hindi, F. ve Espinosa PS. (2020). Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus*,21;12(3):e7352.
- Garg, R.K. (2020). Spectrum of Neurological Manifestations in Covid-19: A Review. *Neurol India*,68(3):560-572.
- Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L., Rusconi, S., Gervasoni, C., Ridolfo, A.L., Rizzardini, G., Antinori, S. ve Galli, M. (2020). Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*,28;71(15):889-890.
- Gómez-Enjuto, S., Hernando-Requejo, V., Lapeña-Motilva, J., Ogando-Durán, G., Fouz-Ruiz, D., Domingo-García, J., Rodríguez-García, E. ve Cemillán-Fernández, C.A. (2020). Verapamil as treatment for refractory status epilepticus secondary to PRES syndrome on a SARS-Cov-2 infected patient. *Seizure*,80:157-158.
- Greuter, L., Zweifel, C., Guzman, R. ve Soleman, J. (2022). Perioperative Complications of Patients with SARS-CoV-2 Infection in Neurosurgery. *J Clin Med*,27;11(3):657.
- Harapan, B.N. ve Yoo, H.J. (2021). Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID19). *J Neurol*,268(9):3059-3071.

- Hawsawi, Z., Khan, D., Fischer, I., Cornelius, J.F., Hänggi, D. ve Muhammad, S. (2022). SARS-CoV-2 infection increases risk of intracranial hemorrhage. *Front Hum Neurosci*,24;16:991382.
- Hess, D.C., Eldahshan, W. ve Rutkowski, E. COVID-19-Related Stroke. (2020). *Transl Stroke Res*,11(3):322-325.
- Holmes, A. ve Allen. (2021). B. Case Report: An Intracranial Complication of COVID-19 Nasopharyngeal Swab. *Clin Pract Cases Emerg Med*,5(3):341-344.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J. ve Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*,15;395(10223):497-506.
- Hudson, J.S., McCarthy, D.J., Alattar, A., Mehdi, Z., Lang, M.J., Gardner, P.A., Zenonos, G.A., Friedlander, R.M. ve Gross, B.A. (2023). Increased prevalence of blister aneurysm formation during the COVID-19 pandemic. *Clin Neurol Neurosurg*,226:107613.
- Kandemirli, S.G., Dogan, L., Sarikaya, Z.T., Kara, S., Akinci, C., Kaya, D., Kaya, Y., Yildirim, D., Tuzuner, F., Yildirim, M.S., Ozluk, E., Gucyetmez, B., Karaarslan, E., Koyluoglu, I., Demirel, Kaya, H.S., Mammadov, O., Kisa, Ozdemir, I., Afsar, N., Citci, Yalcinkaya, B., Rasimoglu, S., Guduk, D.E., Kedir, Jima. A., Ilksoz, A., Ersoz, V., Yonca, Eren, M., Celtik, N., Arslan, S., Korkmazer, B., Dincer, S.S., Gulek, E., Dikmen, I., Yazici, M., Unsal, S., Ljama, T., Demirel, I., Ayyildiz, A., Kesimci, I., Bolsoy, Deveci, S., Tutuncu, M., Kizilkilic, O., Telci, L., Zengin, R., Dincer, A., Akinci, I.O. ve Kocer, N. (2020). Brain MRI Findings in Patients in the Intensive Care Unit with COVID-19 Infection. *Radiology*, 297(1):E232-E235.
- Keyhanian, K., Umeton, R.P., Mohit, B., Davoudi, V., Hajighasemi, F. ve Ghasemi, M. (2020). SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. *J Neuroimmunol*,7;350:577436.
- Kollias, A., Kyriakoulis, K.G., Dimakakos, E., Poulakou, G., Stergiou, G.S. ve Syrigos, K. (2020). Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in

- COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*,189(5):846-847.
- Li, Y., Li, M., Wang, M., Zhou, Y., Chang, J., Xian, Y., Wang, D., Mao, L., Jin, H. ve Hu, B. (2020). Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*,5(3):279-284.
- Liotta, E.M., Batra, A., Clark, J.R., Shlobin, N.A., Hoffman, S.C., Orban, Z.S. ve Koralnik, I.J. (2020). Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*,7(11):2221-2230.
- Ljubimov, V.A., Babadjouni, R., Ha, J., Krutikova, V.O., Koempel, J.A., Chu, J. ve Chiarelli, P.A. (2022). Adolescent subdural empyema in setting of COVID-19 infection: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons*,24;3(4):CASE21506.
- Lyons-Weiler, J. (2020). Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *J Transl Autoimmun*,9;3:100051.
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y. ve Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*, 1;77(6):683-690.
- Markus, H.S. ve Brainin, M. (2020) COVID-19 and stroke-A global World Stroke Organization perspective. *Int J Stroke*,15(4):361-364.
- McAbee, G.N., Brosgol, Y., Pavlakis, S., Agha, R. ve Gaffoor M. (2020). Encephalitis Associated with COVID-19 Infection in an 11-Year-Old Child. *Pediatr Neurol*,109:94.
- Miraclin, T. A., Aaron, D.S., Sivadasan, A., Benjamin, K., Harshad, V., Nair, S., Abhilash, K., At, P. ve Mathew, V. (2022). Management and Outcomes of COVID-19 Associated Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*,31(4):106306.
- Mizuguchi, M., Yamanouchi, H., Ichiyama, T. ve Shiomi, M. (2007) Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand Suppl*,186:45-56.

- Natoli, S., Oliveira, V., Calabresi, P., Maia, L.F. ve Pisani, A. (2020). Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *Eur J Neurol*,27(9):1764-1773.
- Nawabi, J., Morotti, A., Wildgruber, M., Boulouis, G., Kraehling, H., Schlunk, F., Can, E., Kniep, H., Thomalla, G., Psychogios, M., Hamm, B., Fiehler, J. ve Hanning, U., Sporns, P. (2020). Clinical and Imaging Characteristics in Patients with SARS-CoV-2 Infection and Acute Intracranial Hemorrhage. *J Clin Med*, 6;9(8):2543.
- Netland, J., Meyerholz, D.K., Moore, S., Cassell, M. ve Perlman, S. (2008). Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*,82(15):7264-75.
- Novaes, N., Sadik, R., Sadik, J.C. ve Obadia, M. (2022). Epidemiology and Management of Cerebral Venous Thrombosis during the COVID-19 Pandemic. *Life (Basel)*,22;12(8):1105.
- O'Brien, P.F., Johnson, E.C. ve Graham, R.S. (2022). Tectal Hemorrhage in the Setting of COVID-19 Infection. *Neurologist*,1;27(3):151-154.
- Panda, P.K., Sharawat, I.K., Panda, P., Natarajan, V., Bhakat, R. ve Dawman, L. (2021). Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr*,2;67(3):fmaa070.
- Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., Stone, M., Patel, S. ve Griffith B. (2020). COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. 296(2):E119-E120.
- Princiotta, Cariddi, L., Tabaei, Damavandi, P., Carimati, F., Banfi, P., Clemenzi, A., Marelli, M., Giorgianni, A., Vinacci, G., Mauri, M. ve Versino M. (2020). Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in a COVID-19 patient. *J Neurol*,267(11):3157-3160.
- Pyne, J.D. ve Brickman, A.M. (2021), The Impact of the COVID-19 Pandemic on Dementia Risk: Potential Pathways to Cognitive Decline. *Neurodegener Dis*,21(1-2):1-23.
- Rajabi, M.T., Rafizadeh, S.M., Aghajani, A.H. ve Pirzadeh, M. (2022). Idiopathic intracranial hypertension as a neurological manifestation of COVID-19: A case report. *J Fr Ophtalmol*,45(7):e303-e305.

- Sachdev, K., Agrawal, S., Ish, P., Gupta, N. ve Raheja, K. (2020). Neurological manifestations of COVID-19: A brief review. *Indian J Med Res*,152(1 & 2):41-47.
- Schmidbauer, M.L., Ferse, C., Salih, F., Klingner, C., Musleh, R., Kunst, S., Wittstock, M., Neumann, B., Schebesch, KM., Bösel, J., Godau, J., Lochner, P., Adam, E.H., Jahnke, K., Knier, B., Schirotzek, I., Müllges, W., Notz, Q., Dengl, M., Güldner, A., Onur, O.A., Garcia, Borrega, J., Dimitriadis, K. ve Günther, A. (2022). On Behalf Of The Ignite Study Group. COVID-19 and Intracranial Hemorrhage: A Multicenter Case Series, Systematic Review and Pooled Analysis. *J Clin Med*, 25;11(3):605.
- Sharifi-Razavi, A., Karimi, N. ve Rouhani, N. (2020). COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect*,27;35:100669.
- Sisniega, D.C. ve Reynolds, A.S. (2021). Severe Neurologic Complications of SARS-CoV-2. *Curr Treat Options Neurol*,23(5):14.
- Solomon, I.H., Normandin, E., Bhattacharyya, S., Mukerji, S.S., Keller, K., Ali, A.S., Adams, G., Hornick, J.L., Padera, R.F. ve Jr, Sabeti, P. (2020). Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med*,3;383(10):989-992.
- Swanson, P.A. ve McGavern, D.B. (2015). Viral diseases of the central nervous system. *Curr Opin Viro*,11:44-54.
- Thakur, K.T., Mille,r E.H., Glendinning, M.D., Al-Dalahmah, O., Banu, M.A., Boehme, A.K., Boubour, A.L., Bruce, S.S., Chong, A.M., Claassen, J., Faust, P.L., Hargus, G., Hickman, R.A., Jambawalikar, S., Khandji, A.G., Kim, C.Y., Klein, R.S., Lignelli-Dipple, A., Lin, C.C., Liu, Y., Miller, M.L., Moonis, G., Nordvig, A.S., Overdevest, J.B., Prust, M.L., Przedborski ,S., Roth, W.H., Soung, A., Tanji, K., Teich, A.F., Agalliu, D., Uhlemann, A.C., Goldman, J.E. ve Canoll, P. (2021). COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain*, 22;144(9):2696-2708.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X. ve Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel

- Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA, 17;323(11):1061-1069.
- Wilson, M.H., Edsell, M.E., Davagnanam, I., Hirani, S.P., Martin, D.S., Levett, DçZç, Thornton, J.S., Golay, X., Strycharczuk, L., Newman, S.P., Montgomery, H.E., Grocott, M.P. ve Imray, C.H. (2011). Caudwell Xtreme Everest Research Group. Cerebral artery dilatation maintains cerebral oxygenation at extreme altitude and in acute hypoxia--an ultrasound and MRI study. J Cereb Blood Flow Metab,31(10):2019-29.
- World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19- 11 March 2020 [Internet]. 2020 Mar 11 [cited 2020 Jun 24]. www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020
- Wu, D. ve Yang, X.O. (2020). TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. J Microbiol Immunol Infect,53(3):368-370.
- Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., Liu, C. ve Yang, C. (2020). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav Immun,87:18-22.
- Xu, X.W., Wu, X.X., Jiang, X.G., Xu, K.J., Ying, L.J., Ma, C.L., Li, S.B., Wang, H.Y., Zhang, S., Gao, H.N., Sheng, J.F., Cai, H.L., Qiu, Y.Q. ve Li LJ. (2020). Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. BMJ,19;368:m606.

BÖLÜM 3

GLİAL BEYİN TÜMÖRLERİNDE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Uzm. Dr. Berkay AYHAN¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi ,Ankara , Türkiye. berkayayhan54@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-9746-1492

GİRİŞ

Teşhis edilen tüm kanserlerin %2,5 kadarını santral sinir sistemi tümörleri oluşturur. En sık görülen santral sinir sistemi tümörleri ise glial tümörlerdir. Eski isimlendirme ile Glioblastoma Multiforme (GBM) en sık görülen glial tümördür. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 yılında yayınladığı yeni sınıflama ile biyomoleküler belirteçleri ön plana çıkarmıştır. Bu yeni sınıflama ile GBM'ler, Glioblastom-IDH mutant ve Glioblastom-IDH wild type içerisinde kabul edilebilir. En kötü prognoza sahip beyin tümörleridir. Beklenen 5 yıllık sağ kalım %5'in altındadır (Quinn T. Ostrom vd., 2015). Halen altın standart tedavi yöntemi maksimal güvenli cerrahi rezeksiyondur. Yeni biyomoleküler belirteçler ışığında hastaların re-operasyon, kemoterapi ve radyoterapiden görecekları fayda ve prognoz tayini başarısı artırılması güncel hedefler arasındadır

1.BEYİN ANATOMİSİ

1.1. Frontal Lob

Beynin ön kısmında yer alan lobdur. Lateralde sylvian fissür, medialde interhemisferik fissür ve posteriorda santral sulkus ile sınırlıdır (Rhoton, 2002). Konuşma merkezi olan Broca alanını, motor korteksi, hareket koordinasyon merkezlerini, bilişsel fonksiyonları, karar vermeyi ve karakter özelliklerini kontrol eden merkezleri içerir (Fellows, 2019).

1.2. Parietal Lob

Santral sulkus önde, parieto-okspital sulkus ve preokspital çentiğe doğru çekilen hayali çizgi arkada, sylvian fissür altta ve interhemisferik fissür medialde bu lobu sınırlar (Rhoton, 2002). Somatosensoriyal korteksi, sayı sayma, hesap yapma, yazı yazma ve dış çevrenin algılanması ile ilgili kortikal fonksiyonları gören bölümleri içerir (Berlucchi & Vallar, 2018).

1.3. Oksipital Lob

Parieto-okspital sulkustan preokspital çentiğe çekilen hayali çizginin arkasında kalan lobdur (Rhoton, 2002). Primer görme merkezini içerir (Saionz, Busza, & Huxlin, 2022).

1.4. Temporal Lob

Sylvian fissürün aşağısında kalan yüzeysel lobdur. Bu lob üzerinde işitme, öğrenme ve hafıza ile ilgili alanlar bulunur. Duymanın duysal fonksiyonlarından sorumlu Wernice alanı bu lobdadır (Chauhan, Rathawa, Jethwa, & Mehra, 2021).

1.5. İnsular Lob

Sylvian fissürün derininde yerleşen lobdur. Üzeri frontal, parietal ve temporal lob tarafından örtülmüştür. Limbik sistem ile yakından ilişkilidir. Duygusal işlevler ve duygusal hafıza, sosyal etkileşim, empati ve bedensel algılar bu lob içerisinde bulunan merkezlerle ilişkilidir (Gogolla, 2017).

2. BEYİN HİSTOLOJİSİ

2.1. Nöronlar

Santral sinir sisteminin fonksiyonel hücreleridir. Motor nöronlar, duyu nöronları, Purkinje nöronları gibi alt tipleri vardır. Bunlar nöroektodermal kökenden gelişmiş olmakla birlikte fonksiyonel görevleri açısından farklılaşmış hücrelerdir (Licatalosi & Darnell, 2006).

2.2. Astrositler

Santral sinir sisteminde en fazla yer kaplayan hücrelerdir. En önemli görevleri nöronları yapısal ve metabolik olarak desteklemek, ara bağlantılar sağlamak, kan beyin bariyeri oluşturmak ve hem kendi hem çevresindeki hücreler için proliferasyonu tetikleyen faktörler salgılamaktır. Glial tümörler en çok bu hücrelerden kaynaklanmaktadır (Itagaki, McGeer, Akiyama, Zhu, & Selkoe, 1989).

2.3. Oligodendriositler

Santral sinir sistemi içerisinde myelinizasyonu ve aksonal desteği sağlar (Elbaz & Popko, 2019).

2.4. Schwann Hücreleri

Santral sinir sisteminden çıktıktan sonra yoluna periferik sinir olarak devam eden aksonların myelinizasyonundan ve rejenerasyonundan sorumludur (Jessen, Mirsky, & Lloyd, 2015).

2.5. Ependimal Hücreler

Ventrikül yüzeylerini kaplayan hücrelerdir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) üretimini ve siliyer yüzeyleri ile dolaşımını sağlar. Kan beyin bariyerinden sorumludur (Del Bigio, 2010).

2.6. Mikroglia Hücreleri

Mezenşimal kökenli hücrelerdir. Santral sinir sistemi içerisindeki patojenleri ve hücre artıklarını temizleme görevleri vardır. İmmün sistemle ilişkili hücrelerdir (Nayak, Roth, & McGavern, 2014).

3. DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ SINIFLANDIRMASINDA GLİAL TÜMÖRLERİN YERİ

Santral sinir sistemi tümörleri sınıflamaları 2016 yılından önce histopatolojik bulgulara dayandırılarak yapılmıştır. 2016 yılında DSÖ yeni bir sınıflama ortaya koymuştur ve biyomoleküler berliteçleri prognoz tayininde ve tedavi yöntemlerinde önemli bir yere yerleştirmiştir.

Özellikle IDH (izositrat dehidrojenaz) mutasyonu ve 1p19q kromozom kodelesyonu glial tümörlerin sınıflamasında yön verici olmuştur. Bu sınıflandırmaya göre grade II tümörler düşük dereceli glial tümörler içerisinde sayılabilir. Bunlar Oligodendrioglioma WHO (World Health Organization) gradeII, Diffüz astrositom WHO grade II şeklindedir. Anaplastik oligodendrioglioma WHO grade III, Anaplastik astrositoma WHO grade III ve Grade IV tümörler yüksek dereceli glial tümörler olarak ele alınmaktadır. Bunlar da Glioblastoma WHO grade IV IDH mutant ve Glioblastoma WHO grade IV IDH wild type şeklindedir (Louis vd., 2016).

1p19q kodelesyonu oligodendriogliomalarda tipik kabul edilmektedir. IDH mutasyonu ise glioblastomalarda daha iyi prognozla ilişkilidir. Bu belirteçlerin dışında bir çok biyomolekül prognoz tayininde çalışılmaktadır

(ATRX, TERT, TP53). Bu belirteçlerin yeni sınıflandırmalarda yine tanı ve tedavide yön gösterici olması beklenmektedir (Lombardi vd., 2020).

4. GLİAL TÜMÖRLERDE EPİDEMİYOLOJİ

Santral sinir sistemi tümörleri içerisinde en sık görülen alt tip glial tümörlerdir. 2016 öncesi sınıflama baz alındığında tüm glial tümörler arasında en sık görülen ise %45 ile GBM'dir. Ortanca sağ kalım 12-17 ay arasındadır. Beklenen 5 yıllık sağ kalım oranı %5'in altındadır (Q. T. Ostrom vd., 2014).

Yeni sınıflamaya göre glial tümörleri düşük dereceli glial tümörlerde (diffüz astrositom, oligodendriogliom) iyi bir cerrahi rezeksiyon ve sonrasında uygulanacak kemo-radyoterapilerle 5 yıllık sağ kalım %60-80 arasında değişebilmektedir. Yüksek dereceli glial tümörlerde (anaplastik oligodendriogliom, anaplastik astrositom, glioblastoma) ise prognoz daha kötüdür. 5 yıllık sağ kalım %10-30 lara düşmektedir. Sadece glioblastomalar düşünüldüğünde bu oran daha da düşmektedir (Quinn T. Ostrom vd., 2017).

Düşük dereceli glial tümörlerin büyüme hızı düşüktür. Yılda ortalama 4-6 mm büyür. Malign transformasyon riski vardır ve gerçekleşirse büyüme hızı artar (Darlix vd., 2019).

Glial tümörler bazı genetik kanser sendromlarıyla birliktelik gösterir. Astrositom ve optik gliomun Nörofibromatozis tip1'de, astrositomun Tuberoskleroz'da, GBM'in Lyncnh Sendromu ve Li-Fraumeni Sendromu'nda ve tüm gliomların Ollier Sendromu'nda görülme sıklığı artar. Ancak bu sendromlarda görülen glial tümörlerin, tüm glial tümörler içerisinde görülme oranı %5'in altındadır (Goodenberger & Jenkins, 2012).

Glial tümörler etyolojisinde en kanıtlanmış faktör iyonize radyasyon maruziyetidir. Terapotik ve yüksek dozda iyonize radyasyon maruziyeti sonrası 7-9 yıl içerisinde glial tümör görülme sıklığı belirgin artar (Ohgaki, 2009). Tanısal beyin tomografileri (BT) ile glial tümörler arasındaki ilişki ise belirsizdir. Ailesel kanser sendromu olgularında sık kranial BT çekimi ile artmış gliom riski arasında ilişki bulunmuştur (Davis, Il'yasova, Rankin, McCarthy, & Bigner, 2011).

Cep telefonları ile glial tümörler arasında ise henüz kanıtlanmış bir ilişki bulunamamıştır (Swerdlow, Feychting, Green, Kheifets, & Savitz, 2011),

5. GLİAL TÜMÖRLERDE BAŞVURU VE TANI

Herhangi bir santral sinir sistemi tümöründe kesin tanı ancak tümör rezeksiyonu sonrası histopatolojik olarak konulabilir. Cerrahi rezeksiyon kararı ve sonrasında histopatolojik tanıya kadar gelişen süreçte klinik başvuru değişken olmakla birlikte ön tanıda kullanılan yöntemler genellikle radyolojik görüntülemelerdir (Corell, 2020).

Glial tümörlerde başvuru, diğer santral sinir sistemi tümörlerinde olduğu gibi, tümör lokalizasyonu ve kafa içi basınç artışı semptomları (KİBAS) ile ilişkilidir (Alentorn, Hoang-Xuan, & Mikkelsen, 2016).

En sık başvuru sebebi baş ağrısı ve nöbetlerdir. Kortikal yerleşimli lezyonlar daha sık nöbet etkenidir. Bunun dışında tümör bulunduğu anatomik bölgeye göre farklı semptomlar verebilir. Frontal lobda gelişen lezyonlar karakter değişiklikleri, kuvvet kaybı ve konuşma bozukluğuyla başvurabilir. Parietal lob lezyonlarında duyuusal semptomlar, mekansal algıda bozulma ve hesaplamada bozukluk gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Temporal lobda gelişen lezyonlarda nöbet sıklığı artmıştır. Konuşma bozukluğu ile başvurabilir. Oksipital lob lezyonlarında ise en sık başvuru sebebi görme bozukluklarıdır (Perkins & Liu, 2016).

Başvuru sonrası nörolojik muayene ile şüphe uyandıran olgularda ilk tercih edilen tanı yöntemi, manyetik rezonans (MR) görüntülemesine göre hızlı ve ucuz olması, kanama ve diğer akut serebrovasküler hadiseler hakkında sağlıklı fikir verebilmesi sebebiyle beyin BT'dir. Beyin BT ile tümör şüphesi uyandıran olgularda, ön tanıda daha kuvvetli bulgular vermesi sebebiyle, ileri tetkik olarak kontrastlı MR hemen her olguda tercih edilen yöntemdir. Farklı anatomik noktalarda gelişen satellit (uydu) lezyonları da gösterebilir. MR spektroskopi/perfüzyon görüntülemesi ise intrakranial enfektif hadiseler ve diğer kranial patolojiler ile kitle ayırımı yapmada, glial tümör düşünülüyorsa lezyonun düşük dereceli- yüksek dereceli olması hakkında fikir vermede son dönemde sıkça başvurulanan bir başka ileri görüntüleme yöntemidir (Delgado & Delgado, 2017).

6. GLİAL TÜMÖRLERDE GÜNCEL TEDAVİ

Glial tümörlerde tedavide altın standartı halen güvenli ve maksimal cerrahi rezeksiyon oluşturmaktadır. Bu diffüz-infiltratif ilerleyen, aksonal yayılım gösterdiği düşünülen tümörde hem sağlam nöral dokuyu koruyarak

güvenli, hem total rezeksiyon sağlayacak şekilde maksimal rezeksiyon, cerrahi açıdan zorluklar oluşturmaktadır. Cerrah zaman zaman hastanın yaşına, komorbiditelerine ve kondisyonuna uygun olarak güvenli veya maksimal rezeksiyon hedefinden uzaklaşmak zorunda kalabilir. Güvenli ve maksimal cerrahi sağlansa bile, tamamlayıcı tedavi olarak radyoterapi ve/veya kemoterapi bir çok olguda tercih edilir.

6.1. İzlem

Düşük dereceli glial tümör düşünülen olgularda izlem nadiren de olsa uygulanabilmektedir. Hangi sıklıkla kontrol görüntüleme istenileceği hakkında net bir görüş birliği yoktur. Tümörün lokalizasyonu, klinik belirtiler ve hastanın kondisyonu göz önüne alınarak klinisyen tarafından yakın radyolojik takip bazı olgularda tercih edilebilir. Hastalığın grade atlayabileceği akılda tutulmalıdır. Vazojenik ödem ve nöbet varlığına göre hastalara steroid ve antiepileptik medikasyon önerilir (Stupp vd., 2014).

6.2. Cerrahi

Cerrahi rezeksiyonda hedefler:

- **Histopatolojik tanı:** İntrakranial tümörleri taklit eden diğer lezyonların ayırıcı tanısını sağlayabilmek adına önemlidir. Bunun yanında tümörün derecesini belirleyebilmeyi sağlar. Bu da prognoz tayininde önemlidir. Tamamlayıcı onkolojik tedaviler ve hatta hastalığın ilerleyen süreçlerinde tekrar operasyon gerekliliği hakkında yön göstericidir (Senders vd., 2018).
- **Güvenli rezeksiyon:** Glial tümörlerde büyüme, nöronal doku içerisinde infiltratif seyrederek. Aksonal yayılım ile satellit lezyonlar izlenebilir. Böylesine normal doku ile iç içe lezyonlarda, fonksiyonel dokuya hasar vermeden tümöral dokuyu çıkarabilmekte güçlükler yaşanmaktadır. Teknolojik gelişmeler bu konuda cerrahlara yardımcıdır. Nöronavigasyon ile tümör lokalizasyonu belirlenebilmekte, özellikle tümöral dokuya ulaşırken geçilen fonksiyonel dokuda bırakılan hasar azaltılabilmektedir. Bunun yanında rezeksiyon sınırlarının belirlenebilmesinde de cerraha yardımcıdır. Nöromonitorizasyon da benzer şekilde cerrahi

rezeksiyon sınırlarını genişletirken hastada gelişebilecek fonksiyonel kayıpları önceden bildirebilmesi ile güvenli rezeksiyona yardımcıdır (Brown vd., 2016).

- **Maksimal rezeksiyon:** Glial tümörlerde sağ kalımı etkileyen en önemli faktörlerden biri kitle eksizyon sınırıdır. Total kitle ekzisyonlarında, düşük dereceli glial kitlelerde malign transformasyon riski azalmakta ve tüm glial tümörlerde sağ kalım belirgin derecede artmaktadır (Jakola vd., 2012). Total kitle eksizyonunu sağlayabilmek için intraoperatif ultrasonografi hızlı ve ucuz kullanılabilir güncel enstrümanlardan biridir (Sosna, Barth, Kruskal, & Kane, 2005). Ulaşılması daha zor olmakla birlikte, total kitle eksizyonunda kullanımı efektif olan bir diğer olanak floresans rehberli cerrahi rezeksiyondur. Bu yöntemde tümöral dokuların çevre dokulara göre perfüzyon yoğunluğundan faydalanılır. İndosiyanın green (ICG), 5 aminolevülinik asit (5-ALA) veya sodyum fluorescein (Na- Fl) boyaı kullanılarak mikroskop altında tümör dokusu sağlam parankim yapılarından ayırt edilebilir ve bu yolla maksimal cerrahi rezeksiyon oranı artırılabilir (Isik, Göker, & Sencan, 2018). İntraoperatif MR bir takım teknik zorluklar barındırmakla birlikte efektif kullanılabilen merkezlerde total kitle rezeksiyonuna olanak sağlayan değerli bir diğer yöntemdir (Rogers, Jones, & Weinberg, 2021).
- **Semptomatik rahatlama:** Kitle bası etkisi ile nörolojik semptom oluşturabilmekte, nöbet etkeni olabilmekte ve KİBAS nedeni olabilmektedir. İlerleyici nörolojik defisiti engellemek ve hatta gelişen nörodefisitinin tedavisinde de cerrahi rezeksiyon önemli yer tutar. Nöbet ile başvuran hastalarda uygun cerrahi rezeksiyon sonrası tekrarlayıcı nöbet görülme oranı belirgin ölçüde düşer (Lacroix vd., 2001).

6.3. Radyoterapi

Radyoterapi teknik olarak düşük doz (50.4 Gy 28 fraksiyon) ve yüksek doz (64.8 Gy 36 fraksiyon) şeklinde uygulanmaktadır. Bu protokoller hastaya ve patolojik tanısına göre farklılık gösterebilmektedir.

Düşük dereceli glial tümörlerin radyoterapi duyarlılığı orta seviyededir. Cerrahi rezeksiyon sonrası uzun süreli sağ kalıma katkısı tartışmalıdır. MR’da kontrast tutulumu yüksekse, hasta 40 yaşın altındaysa ve performans durumu yüksekse düşük dereceli glial tümörlerde radyoterapinin etkinliğinin arttığı görülmüştür (Laack, Sarkaria, & Buckner, 2015).

Yüksek dereceli glial tümörlerin radyoterapi duyarlılığı daha yüksektir. Bu tümörlerde cerrahi sonrası radyoterapi rutin olarak uygulanmaktadır. Hastanın 40 yaş altı oluşu, ilk tanı anında tümör boyutunun en büyük yerde 6 cm altında olması, karşı hemisfere invazyon olmaması, satellit lezyon olmaması gibi faktörler, cerrahi sonrası radyoterapi uygulanan hastaların sağ kalımını anlamlı şekilde artırmaktadır (Stupp vd., 2014).

6.4. Kemoterapi

Neo-adjuvan kemoterapinin glial tümörlerin tedavisinde yeri yoktur. Adjuvan kemoterapinin yeri ise tartışmalıdır. Yüksek dereceli glial tümörlerde kemoterapinin etkinliği düşük dereceli glial tümörlere kıyasla daha yüksektir (Stummer, van den Bent, & Westphal, 2011). Her iki hasta grubunda da kemoterapinin sağ kalım üzerinde anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin radyoterapi ile birlikte uygulanması halinde arttığı bildirilmiştir (Mariani vd., 2006).

Adjuvan procarbazine-lomustine-vincristine (PVC) alan ve radyoterapi uygulanan hastalarda progresyonsuz sürenin sadece radyoterapi alan hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiş olmakla beraber sağ kalımda anlamlı artış bulunamamıştır. Bunun yanı sıra PVC alan hastalarda toksisitenin yüksek olduğu gözlenmiştir (Laack vd., 2015). PVC tedavisinin hem etkinliğinin şüpheli oluşu hem de toksisitesinin yüksek oluşu sebebiyle alternatif kemoterapotikler araştırılmış ve alkilleyici ajan olan temazolamid güncel tedavide daha sık tercih edilir olmuştur (Buckner vd., 2014).

KAYNAKÇA

- Alentorn, A., Hoang-Xuan, K., & Mikkelsen, T. (2016). Presenting signs and symptoms in brain tumors. *Handbook of clinical neurology*, 134, 19-26.
- Berlucchi, G., & Vallar, G. (2018). The history of the neurophysiology and neurology of the parietal lobe. *Handbook of Clinical Neurology*, 151, 3-30. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63622-5.00001-2>
- Brown, T. J., Brennan, M. C., Li, M., Church, E. W., Brandmeir, N. J., Rakszawski, K. L., ... Glantz, M. (2016). Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology*, 2(11), 1460-1469. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1373>
- Buckner, J. C., Pugh, S. L., Shaw, E. G., Gilbert, M. R., Barger, G., Coons, S., ... Mehta, M. P. (2014). Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and SWOG. *Journal of Clinical Oncology*, 32(15_suppl), 2000-2000. https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.2000
- Chauhan, P., Rathawa, A., Jethwa, K., & Mehra, S. (2021). The Anatomy of the Cerebral Cortex. İçinde R. Pluta (Ed.), *Cerebral Ischemia*. Brisbane (AU): Exon Publications. Geliş tarihi gönderen <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK575742/>
- Corell, A. (2020). *Population-based studies of brain tumor surgery: Surgical outcome and prognostic factors*.
- Darlix, A., Mandonnet, E., Freyschlag, C. F., Pinggera, D., Forster, M.-T., Voss, M., ... Blonski, M. (2019). Chemotherapy and diffuse low-grade gliomas: A survey within the European Low-Grade Glioma Network. *Neuro-Oncology Practice*, 6(4), 264-273. <https://doi.org/10.1093/nop/npy051>
- Davis, F., Il'yasova, D., Rankin, K., McCarthy, B., & Bigner, D. D. (2011). Medical diagnostic radiation exposures and risk of gliomas. *Radiation Research*, 175(6), 790-796. <https://doi.org/10.1667/RR2186.1>

- Del Bigio, M. R. (2010). Ependymal cells: Biology and pathology. *Acta Neuropathologica*, 119(1), 55-73. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0624-y>
- Delgado, A. F., & Delgado, A. F. (2017). Discrimination between Glioma Grades II and III Using Dynamic Susceptibility Perfusion MRI: A Meta-Analysis. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, 38(7), 1348-1355. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5218>
- Elbaz, B., & Popko, B. (2019). Molecular Control of Oligodendrocyte Development. *Trends in Neurosciences*, 42(4), 263-277. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.01.002>
- Fellows, L. K. (2019). The functions of the frontal lobes: Evidence from patients with focal brain damage. *Handbook of Clinical Neurology*, 163, 19-34. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00002-1>
- Gogolla, N. (2017). The insular cortex. *Current Biology: CB*, 27(12), R580-R586. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.05.010>
- Goodenberger, M. L., & Jenkins, R. B. (2012). Genetics of adult glioma. *Cancer Genetics*, 205(12), 613-621. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2012.10.009>
- Isik, S., Göker, B., & Sencan, F. (2018). *ICG, 5-ALA, NA-Fluorescein Kullanımı, Use of ICG, 5-ALA, NA-Fluorescein*.
- Itagaki, S., McGeer, P. L., Akiyama, H., Zhu, S., & Selkoe, D. (1989). Relationship of microglia and astrocytes to amyloid deposits of Alzheimer disease. *Journal of Neuroimmunology*, 24(3), 173-182. [https://doi.org/10.1016/0165-5728\(89\)90115-x](https://doi.org/10.1016/0165-5728(89)90115-x)
- Jakola, A. S., Myrmel, K. S., Kloster, R., Torp, S. H., Lindal, S., Unsgård, G., & Solheim, O. (2012). Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *Jama*, 308(18), 1881-1888.
- Jessen, K. R., Mirsky, R., & Lloyd, A. C. (2015). Schwann Cells: Development and Role in Nerve Repair. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(7), a020487. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020487>
- Laack, N. N., Sarkaria, J. N., & Buckner, J. C. (2015). Radiation Therapy Oncology Group 9802: Controversy or Consensus in the Treatment of Newly Diagnosed Low-Grade Glioma? *Seminars in radiation*

- oncology*, 25(3), 197-202. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2015.02.004>
- Lacroix, M., Abi-Said, D., Fourney, D. R., Gokaslan, Z. L., Shi, W., DeMonte, F., ... Sawaya, R. (2001). A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: Prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of Neurosurgery*, 95(2), 190-198. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.2.0190>
- Licatalosi, D. D., & Darnell, R. B. (2006). Splicing regulation in neurologic disease. *Neuron*, 52(1), 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.017>
- Lombardi, G., Barresi, V., Castellano, A., Tabouret, E., Pasqualetti, F., Salvalaggio, A., ... Ius, T. (2020). Clinical Management of Diffuse Low-Grade Gliomas. *Cancers*, 12(10), 3008. <https://doi.org/10.3390/cancers12103008>
- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., ... Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6), 803-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>
- Mariani, L., Deiana, G., Vassella, E., Fathi, A.-R., Murtin, C., Arnold, M., ... Reinert, M. M. (2006). Loss of heterozygosity 1p36 and 19q13 is a prognostic factor for overall survival in patients with diffuse WHO grade 2 gliomas treated without chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(29), 4758-4763. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.05.9238>
- Nayak, D., Roth, T. L., & McGavern, D. B. (2014). Microglia development and function. *Annual Review of Immunology*, 32, 367-402. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120240>
- Ohgaki, H. (2009). Epidemiology of brain tumors. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 472, 323-342. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-492-0_14
- Ostrom, Q. T., Bauchet, L., Davis, F. G., Deltour, I., Fisher, J. L., Langer, C. E., ... Barnholtz-Sloan, J. S. (2014). The epidemiology of glioma in

- adults: A “state of the science” review. *Neuro-Oncology*, 16(7), 896-913. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou087>
- Ostrom, Quinn T., Gittleman, H., Fulop, J., Liu, M., Blanda, R., Kromer, C., ... Barnholtz-Sloan, J. S. (2015). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncology*, 17 Suppl 4(Suppl 4), iv1-iv62. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov189>
- Ostrom, Quinn T., Gittleman, H., Liao, P., Vecchione-Koval, T., Wolinsky, Y., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2017). CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro-Oncology*, 19(suppl_5), v1-v88. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox158>
- Perkins, A., & Liu, G. (2016). Primary brain tumors in adults: Diagnosis and treatment. *American family physician*, 93(3), 211-217.
- Rhoton, A. L. (2002). The cerebrum. *Neurosurgery*, 51(4 Suppl), S1-S1. <https://doi.org/10.1097/00006123-200210001-00002>
- Rogers, C. M., Jones, P. S., & Weinberg, J. S. (2021). Intraoperative MRI for Brain Tumors. *Journal of Neuro-Oncology*, 151(3), 479-490. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03667-6>
- Saionz, E. L., Busza, A., & Huxlin, K. R. (2022). Rehabilitation of visual perception in cortical blindness. *Handbook of Clinical Neurology*, 184, 357-373. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819410-2.00030-8>
- Senders, J. T., Harary, M., Stopa, B. M., Staples, P., Broekman, M. L. D., Smith, T. R., ... Arnaout, O. (2018). Information-Based Medicine in Glioma Patients: A Clinical Perspective. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2018, 8572058. <https://doi.org/10.1155/2018/8572058>
- Sosna, J., Barth, M. M., Kruskal, J. B., & Kane, R. A. (2005). Intraoperative sonography for neurosurgery. *Journal of ultrasound in medicine*, 24(12), 1671-1682.
- Stummer, W., van den Bent, M. J., & Westphal, M. (2011). Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: New arguments in an old discussion. *Acta Neurochirurgica*, 153(6), 1211-1218.

- Stupp, R., Brada, M., van den Bent, M. J., Tonn, J.-C., Pentheroudakis, G., & ESMO Guidelines Working Group. (2014). High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 25 Suppl 3, iii93-101. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu050>
- Swerdlow, A. J., Feychting, M., Green, A. C., Kheifets, L., & Savitz, D. A. (2011). Mobile Phones, Brain Tumors, and the Interphone Study: Where Are We Now? *Environmental Health Perspectives*, 119(11), 1534-1538.

BÖLÜM 4

HAREKET BOZUKLUKLARINDA DERİN BEYİN STİMÜLASYONU TEDAVİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Halil KUL¹

¹ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye. drhalilkul@gmail.com, Orcid ID : 0000-0002-6168-7462

1. GİRİŞ

Nöral dokularında fonksiyonlarının düzenlenmesi amacıyla yapılan minimal invaziv girişimlere fonksiyonel nöroşirurji denilebilir. Hastaların klinik semptomlarını azaltarak yaşam kalitesini artırmak birincil amaç olarak görülmelidir. Tıbbın tarihsel gelişimi içinde son yıllardaki teknolojik gelişmelerle birlikte stereotaktik cerrahide ciddi mesafe katedilmiştir. Bu gelişmeler fonksiyonel nöroşirurjide kendini stimülatif tedaviler olarak ön plana çıkarmıştır. Özellikle hareket bozukluklarında uygulama alanı bulan derin beyin stimülasyonu (DBS) yüz güldürücü sonuçlar sağlamakta ve kullanım alanını genişletmektedir (Anderson ve ark.; KILIÇ & PEKER; Savaş & Akbostancı, 2014).

2. HAREKET BOZUKLUKLARIYLA İLİŞKİN NÖROANATOMİ:

2.1.Striatum: Kaudat nükleus ve putamenin birlikte oluşturduğu yapının adıdır. Lateral ventriküle komşu şekilde yerleşen yapı posteriorda talamusun üst latereline doğru uzanarak seyreder. Lateral ventrikülün temporal boynuzunun medialinde amigdala ile de ilişki kurar.

Striatum bazal ganglionların ilk ve esas uyarı giriş bölgesidir. Hem glutamat hem dopamin reserptörleri yoluyla uyarı girişi vardır. Efferent nöronları ise dopamin(D) üzerinden hem inhibitör hem eksitatör etki sağlayarak striatal etki oluşturabilir (Calabresi, Centonze, & Bernardi, 2000).

2.2. Globus Pallidus: İnsular korteksin altında yer alan putamen ile birlikte lentiform çekirdeği oluşturur. Laminalar yardımıyla putamen(P), globus pallidus internus(GPi) ve globus pallidus eksternus(GPe) birbirinden ayrılırlar. GPi'dan efferent dallar ansa lentikularis ve lentiküler fasikül çıktıktan sonra internal kapsülün arka bacağına etrafından geçerek prerubral alanda(forel) birleşip Forel'in H2 alanını oluştururlar (Group, 2001).

Striatumdan pallidal çekirdeğe gelen uyarılar genel olarak inhibitördür (GABA). Pallidus'a subtalamik nükleustan (STN) glutamat aracılığıyla uyarı girdisi vardır. Pallidal uyarı çıkışları ise genel olarak inhibitördür. GPe esas olarak STN, GPi ve pedinkülopontin çekirdeğe etki eder (Sirinathsinghi et al., 1988).

2.3. Subtalamik Nükleus: 4*12 mm boyutlarında bir çekirdek yapısıdır. Anterior inferiorunda crus serebri, posterior süperiorunda forel alanı bulunur. Lokalizasyon olarak talamusun inferiorunda konumlanmıştır (Er, 2022).

Subtalamik nükleus pek çok alandan uyarılar alır. Hiperdirek yol olarak bilinen korteksten gelen yolak glutamat kullanır. GPe'den ise GABA kullanan inhibitör yolak gelir. Ayrıca pedikülopontin nükleustan (PPN), beyin sapı çekirdeğinden ve substantia nigra compacta(SNc)'dan da uyarılar alır (Samanci & Samanci, 2020).

STN'in uyardığı esas yapılar GPi ve GPe'dir. Uyarı için glutaminerjik nöronlar kullanılır.

STN'in parkinson hastalığında fonksiyonları ve yapısı korunmuş halde iken supranükleer bakış paralizisinde ciddi atrofik haldedir.

2.4. Substantia Nigra (SN): Orta beyinde crus serebrinin arka medialinde yer alır. Compakta(SNc) ve retikülata(SNr) olarak ikiye ayrılır. Striatum ,GPe, STN ve korteksten uyarılar almaktadır. Glutamat aracılı STN kaynaklı nöronlar genelde SNr'de sonlanırken, kolin aracılı PPN nöronları SNc'yi hedefler. SNc ve retrorubral alandaki dopaminerjik nöronlar kaudat nükleus ve putamene uzanan nigrostriatal yolağı oluşturur. SNr nin nöronları ağırlıklı GABA aracılı olup talamusun motor çekirdeklerinde sonlanır (Damier, Hirsch, Agid, & Graybiel, 1999).

2.5. Talamus: Lateral ventrikülün tabanında, 3. Ventrikülün lateral duvarında, internal kapsülün arka bacakğının medialinde yer alır. Talamus “Y” şeklinde bir lamina ile kabaca medial, lateral, anterior ve ventral gruplara ayrılır. Tüm çekirdekler kortekse yansırken ventral grup özellikle motor grup olarak adlandırılır (TÜRKEL & Terzi, 2007).

2.6. Zona İncerta (ZI): talamus ve lentrüküler çekirdek arasındaki alandır. Kaudal(CZI) kısmı özellikle motor uyarılarla ilgilidir. CZI, STN'in posterior lateral kısmına doğru uzanır ve DBS de hedef olarak kullanılır.

2.7. Pedikülopontin Çekirdek (PPN): beyin sapında yürüyüşün başlatılmasını ve sürdürülmesini sağlayan merkezi bir rolü olduğu düşünülür.

3.DERİN BEYİN STİMÜLASYONU:

Hareket bozukluklarının tedavisinde artan tecrübeler ışığında ablatif tedavilerin yerini almaya başlamıştır. Genellikle subkutan bir kablo vasıtasıyla toraks veya abdomen fasyası üzerine yerleştirilen pil ile bağlanan elektrodlardan oluşan bir sistemdir. Bu elektrodlar implante edildikleri nöral dokuda fonksiyonel değişiklikler sağlayabilirler. Amplitüd, frekans pulse gibi ayarlanabilir elektriksel aktiviteler sayesinde dokunun etkilenim miktarı ve alanı kontrol edilebilir (Breit, Schulz, & Benabid, 2004; Perlmutter & Mink, 2006). Uyarılmış doku alanında etkilenim alanında değişiklikler yapmak için farklı elektrodlar kullanılır. Monopolar stimülasyon daha küresel alanda etki oluştururken bipolar elektrodlar daha fuziform alanlarda etkilidir. Elektrodlarda dokuyla temas noktalarında negatif veya pozitif kutuplu seçeneklerin varyasyonları ile etki alanlarında ve şiddetlerinde de değişiklikler yapılabilir. Tedavinin hasta seçiminden rehabilitasyon sürecine kadar tüm aşamalarında multidisipliner yaklaşım önerilmektedir. Beyin cerrahı, nörolog, nöropsikiyatrist, fizyoterapist ile birlikte konuşma terapisti ve uzman hemşirelerinde desteği oldukça iyi sonuçlar verebilir.

DBS'in erken dönem etkileri ablatif cerrahiler ile benzerdir. Bunun elektrodun çekirdeğe yerleştirilme esnasında tahrip olan nöronlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Elektrodların varlığının çevre nöral dokuda yeni bir dejenerasyona yol açmadığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak sonraki dönemdeki etki mekanizmaları için farklı teoriler öne sürülmüştür. Uyarılmış çekirdeklerden alınan yanıtların zamanla azalması depolarizasyon blokajı veya sinaptik inhibisyon ile açıklanmaya çalışılır.

STN DBS'de Parkinson hastalığında sağlıklı kalabilen dopaminerjik nöronların ateşleme hızının modüle edilmesi hedeflenir (Odekerken et al., 2013). Genellikle 130 Hz üzeri frekanslar kullanılır. Distoni gibi durumlarda etkinliğin ortaya çıkması sinaptik plastisitenin gelişme süresine bağlı olarak ayları bulabilir. Parkinson benzeri semptom ve bulgular ile giden pek çok nörolojik rahatsızlığın ayrıca tanısının yapılması önemlidir. Hızla kötüleşen genel durum, bilişsel düşüş ve anormal göz hareketlerinde dikkatli olunmalıdır. PH'nda en güvenilir iyi yanıt göstergesi levodopaya verilen iyi yanıttır. Tremor istisnai olarak ilaç dirençli olsa bile DBS tedavisinden iyi yanıt alabilir. DBS tedavisinde hedefin hastalığı iyileştirmek değil, yaşam konfrounu artırmak olduğu unutulmamalı ve hasta bu konuda bilgilendirilmelidir. Denge, donma

ve konuşma bozuklukları genellikle düzelmez. Aktif depresyonda tedavi kontrendikedir. İleri yaş ve ileri derecede serebral atrofi durumunda tedaviden kaçınılmalıdır. Tedavide kanama ve enfeksiyon gibi komplikasyonların olabileceği unutulmamalıdır (Dostrovsky & Lozano, 2002; Miocinovic, Somayajula, Chitnis, & Vitek, 2013).

DBS 5 yıldan uzun dönem sonuçlarına bakıldığında tremor ve bradikinezi için etkili olmaya devam etmesine rağmen diğer semptomlarda (konuşma, denge, donma problemleri gibi) hastalığın ilerlemesiyle korele bir şekilde ilerleme eğilimdedir. Öte yandan DBS tedavisi sonrasında medikal tedavi dozlarında belirgin azalma sağlanacağı için düzelmeyen semptomlara yönelik medikal manipülasyon şansı artmaktadır.

Esansiyel tremor en sık görülen nörolojik rahatsızlıklardan biridir. İstirahat halinde ve şiddetli olması durumunda yaşam kalitesinde ciddi azalmalara yol açabilir. Tremorda sıklıkla hedef dokular ventral intromedial talamik çekirdek (VIM) ve kaudal zona incertadır(CZI). Parkinsondan farklı olarak geceleri pilin kapatılması önerilir (Flora, Perera, Cameron, & Maddern, 2010). VIM'e yerleştirilen elektrodla hızlı yanıt alınması tipiktir. Uzun dönemde tremor üzerinde etkinliğinin azaldığı seriler olmasına rağmen yaşam kalitesinde belirgin iyileşme devam etmektedir. VIM'de en sık yan etkilerdizatri ve dengede bozulmadır. Bu istenmeyen etkileri azaltmak için tek taraflı veya aşamalı uygulamalar önerilmektedir.

Distoni genellikle anormal postürlere neden olan sürekli kasılmasıdır. Pek çok patolojik hadise bu duruma yol açabilir. Kraniyal travmalar, genetik bozukluklar primer distoniye yol açabileceği gibi Parkinson gibi rahatsızlıklara bağlı sekonder distoniler de olabilir. Distonide en çok kullanılan hedef GPi'nin posterior kısmıdır. Distoninin gelişme patofizyolojisine göre medikal tedavi seçenekleri ön planda değerlendirilmelidir (Vidailhet, Jutras, Roze, & Grabi, 2013). Pallidal DBS'in vaka serilerinde anlamlı motor iyileşme sağladığı bildirilmiştir. STN ve VIM hedeflenen tedavilerle de iyi sonuç bildiren az sayıda seri mevcuttur. Primer distoni ve geç distoni vakalarında semtom sonrası erken müdahalelerde pallidal DBS iyi yanıt vermektedir. Servikal distoni (spasmodik tortikollis) de pallidal hedeflemeyle iyi yanıt alınan patolojilerdendir. Ancak serebral palside etkinliği sınırlı kalmaktadır. Distoni tedavisinde etki mekanizmasına bağlı olarak yanıtın

alınmasının aylar sürebileceği hasta ve yakınlarına bildirilmelidir (Cif et al., 2010).

İyi hasta seçimi pek çok cerrahide olduğu gibi çok önemlidir. Hastalara uygun beyin çekirdeklerini görüntüleyecek MRI çekilmesi ve bunun BT ile birleştirilmesi yapılır. Anatomik varyasyonlara karşı dikkatli olunmalıdır (Zrinzo, Foltynie, Limousin, & Hariz, 2012). DBS uygulanacak çekirdek için koordinat belirlenirken 3 veya 5 eksen kullanılır. Hedefleme yapıldıktan sonra cerrahi esnasında doğrulama yapılması iyi sonuç almak için sıklıkla uygulanır. Çekirdeklerin mikroelektrod yoluyla nöral aktivitesinin kayıtlarının yapılması ve makroelektrod yoluyla akut uyarı yanıtının gözlenmesi doğru sonuç yüzdesini artıracaktır. Bu işlemdeki 2mm lik elektrod sapması bile kabul edilemez yan etkilere yol açabileceği için navigasyon içeren başlıklar kullanılması önemlidir. İşlem sonrasında başlık hasta üzerinde iken kontrol görüntüleme tavsiye edilir (Lozano et al., 2019; ULUTABANCA, 2021). Pilin yerleştirilmesi genellikle elektrod lokalizasyonu kontrol edildikten sonra yapılır. Toraksta subklavian bölge fasyası üzerine veya abdomen fasyası üzerine yerleştirilir.

DBS yaşam boyu tedavidir. Düzenli kontrol ve multidisipliner yaklaşım gerektirir. DBS aktifleştirilmesi pek çok merkez tarafından mikrolezyon etkisi geçtikten sonra yapılmaktadır. Kimi semptomlar saniyeler içinde fayda görse de aylar sürebilen semptomlar da olabilir. Programlamasında hastanın da bilgilendirilmesi ve aynı zamanda rehabilitasyonun başlanması tavsiye edilir. İstenmeyen yan etki durumlarında programlamanın yeniden yapılabilmesi ve hatta pilin kapatılabilmesi tedavinin en önemli avantajı olarak görülebilir (Boviatsis, Stavrinou, Themistocleous, Kouyialis, & Sakas, 2010; Fenoy & Simpson, 2014). İstenmeyen veya yetersiz etki alındığında öncelikle elektrod lokalizasyonunun değerlendirilmesi için görüntüleme yöntemlerine baş vurmak gerekir. Pil bitmesi, kabloların korozyonu ve kopması gibi cerrahiye ve hastaya bağlı olmayan komplikasyonlarda da ek cerrahi müdahaleler gerektirebilir. Enfekte olmuş sistemlerin yönetirken cerrahiden önce antibiyoterapinin denenmesi de fayda sağlayabilir (Bjerknes, Skogseid, Sæhle, Dietrichs, & Toft, 2014; Kantzanou, Korfias, Panourias, Sakas, & Karalexi, 2021).

Fonksiyonel nöroşirürjinin içinde kendine yer bulan DBS uygulamaları özellikle hareket bozukluklarında kullanım alanı bulmuş olmasına rağmen epileptik ve psikiyatrik rahatsızlıklar gibi farklı alanlarda da kullanımı hızlıca

yaygınlaşmaktadır (Halpern, Samadani, Litt, Jaggi, & Baltuch, 2009; Li & Cook, 2018; Schlaepfer, Bewernick, Kayser, Mädler, & Coenen, 2013). Hasta sayılarındaki ciddi artışlarla birlikte üst uzmanlık alanı olma yolunda ilerlemektedir. Yaşam kalitesinde ciddi artışla beraber iyileşmeye katkısının da olduğu tartışılmaktadır. Multidisipliner yaklaşımla yaşam boyu titiz bir takip sağlanırsa hastalarda yüz güldürücü sonuçlar alınabilir.

KAYNAKÇA

- Anderson, V. C., Burchiel, K. J., Hogarth, P., Favre, J., & Hammerstad, J. P. (2005). Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Archives of neurology*, 62(4), 554-560.
- Bjerknes, S., Skogseid, I. M., Sæhle, T., Dietrichs, E., & Toft, M. (2014). Surgical site infections after deep brain stimulation surgery: frequency, characteristics and management in a 10-year period. *PloS one*, 9(8), e105288.
- Boviatsis, E. J., Stavrinou, L. C., Themistocleous, M., Kouyialis, A. T., & Sakas, D. E. (2010). Surgical and hardware complications of deep brain stimulation. A seven-year experience and review of the literature. *Acta neurochirurgica*, 152, 2053-2062.
- Breit, S., Schulz, J. B., & Benabid, A.-L. (2004). Deep brain stimulation. *Cell and tissue research*, 318, 275-288.
- Calabresi, P., Centonze, D., & Bernardi, G. (2000). Electrophysiology of dopamine in normal and denervated striatal neurons. *Trends in neurosciences*, 23, S57-S63.
- Cif, L., Vasques, X., Gonzalez, V., Ravel, P., Biolsi, B., Collod-Beroud, G., . . . Coubes, P. (2010). Long-term follow-up of DYT1 dystonia patients treated by deep brain stimulation: an open-label study. *Movement disorders*, 25(3), 289-299.
- Damier, P., Hirsch, E., Agid, Y., & Graybiel, A. (1999). The substantia nigra of the human brain: II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain*, 122(8), 1437-1448.
- Dostrovsky, J. O., & Lozano, A. M. (2002). Mechanisms of deep brain stimulation. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 17(S3), S63-S68.
- Er, S. (2022). Parkinson hastalarında subtalamik nükleus-derin beyin stimülasyonunun odyo-vestibüler etkileri.
- Fenoy, A. J., & Simpson, R. K. (2014). Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *Journal of neurosurgery*, 120(1), 132-139.

- Flora, E. D., Perera, C. L., Cameron, A. L., & Maddern, G. J. (2010). Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Movement disorders*, 25(11), 1550-1559.
- Group, D.-B. S. f. P. s. D. S. (2001). Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 345(13), 956-963.
- Halpern, C. H., Samadani, U., Litt, B., Jaggi, J. L., & Baltuch, G. H. (2009). Deep brain stimulation for epilepsy *Neuromodulation* (pp. 639-649): Elsevier.
- Kantzanou, M., Korfias, S., Panourias, I., Sakas, D. E., & Karalexi, M. A. (2021). Deep brain stimulation-related surgical site infections: a systematic review and meta-analysis. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 24(2), 197-211.
- KILIÇ, B. B., & PEKER, S. Derin Beyin Stimülasyonu (DBS). Tarihçesi, Etki Mekanizmaları, Kullanım Alanları.
- Li, M. C., & Cook, M. J. (2018). Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 59(2), 273-290.
- Lozano, A. M., Lipsman, N., Bergman, H., Brown, P., Chabardes, S., Chang, J. W., . . . Schulder, M. (2019). Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nature Reviews Neurology*, 15(3), 148-160.
- Miocinovic, S., Somayajula, S., Chitnis, S., & Vitek, J. L. (2013). History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA neurology*, 70(2), 163-171.
- Odekerken, V. J., van Laar, T., Staal, M. J., Mosch, A., Hoffmann, C. F., Nijssen, P. C., . . . Contarino, M. F. (2013). Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*, 12(1), 37-44.
- Perlmutter, J. S., & Mink, J. W. (2006). Deep brain stimulation. *Annu. Rev. Neurosci.*, 29, 229-257.
- Samancı, B., & Samancı, Y. (2020). Parkinson Hastalığında Subtalamik Nükleus Derin Beyin Stimülasyonu. *Nöropsikiyatri Arşivi*, 57(4), 263-264.
- Savaş, A., & Akbostancı, C. (2014). Parkinson hastalığında derin beyin stimülasyonu. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 24(2), 168-172.

- Schlaepfer, T. E., Bewernick, B. H., Kayser, S., Mädler, B., & Coenen, V. A. (2013). Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biological psychiatry*, 73(12), 1204-1212.
- Sirinathsinghi, D., Dunnett, S., Isacson, O., Clarke, D., Kendrick, K., & Björklund, A. (1988). Striatal grafts in rats with unilateral neostriatal lesions—II. In vivo monitoring of GABA release in globus pallidus and substantia nigra. *Neuroscience*, 24(3), 803-811.
- TÜRKEL, Y., & Terzi, M. (2007). Talamus'un anatomik ve fonksiyonel önemi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 24(4), 144-154.
- ULUTABANCA, H. (2021). Derin Beyin Stimülasyonu: Yeni Teknikler ve Teknolojiler. *Türk Nöroşirurji Dergisi*, 31(4), 343-347.
- Vidailhet, M., Jutras, M.-F., Roze, E., & Grabli, D. (2013). Deep brain stimulation for dystonia. *Handbook of Clinical Neurology*, 116, 167-187.
- Zrinzo, L., Foltynie, T., Limousin, P., & Hariz, M. I. (2012). Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *Journal of neurosurgery*, 116(1), 84-94.

BÖLÜM 5

LYME HASTALIĞINDA NÖROLOJİK TUTULUM

Dr. Öğr. Üyesi Celali KURT¹

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye. celalikurt@yahoo.com, Orcid ID: 0000-0003-4419-4508

1. GİRİŞ

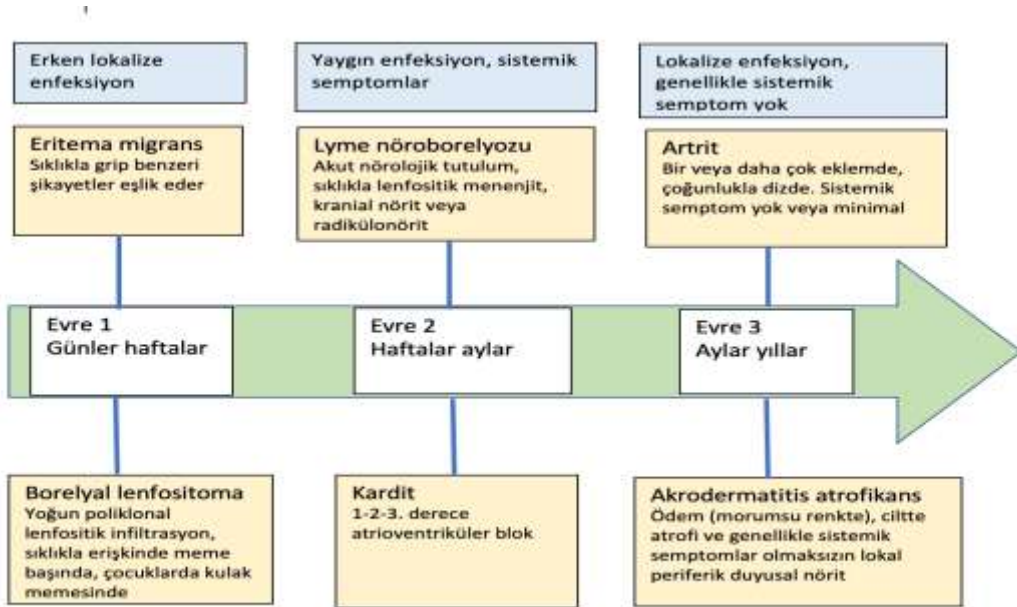
Lyme hastalığı (LH) veya Lyme borelyozu çoğunlukla kuzey yarım kürenin ılıman bölgelerinde görülen kene kaynaklı bir bakteriyel hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) *Ixodes scapularis* ve *Ixodes pasificus*, Avrupa'da *Ixodes ricinus* , Asya'da ise *Ixodes persulcatus* esas vektör kenelerdir (Steere, 2020). Esas olarak Kuzey Amerika'da *Borrelia burgdorferi*, Avrupa ve Asya'da *Borrelia afzelii* veya *Borrelia garinii* bakterisi etken olarak saptanmıştır (Steere ve ark., 2016). Hastalığa spiroket sınıfına ait bir bakteri olan hareketli ve sarmal yapıdaki *Borrelia* türleri neden olmaktadır. *Borrelia* cinsi 20 tür içerir ve toplu olarak *Borrelia burgdorferi* sensu lato olarak bilinir. Ancak yalnızca yukarıda bahsi geçen üç patojenik tür yaygın olarak LH'na neden olur. Farklı coğrafyalarda farklı *Borrelia* cinslerinin tespit edilmiş olması klinikte ortaya çıkan bölgesel farklılıkları açıklayabilir (Steere, 2020). Hastalık kuzey Amerika ve Avrupa'da en yaygın vektör kaynaklı enfeksiyondur. ABD'de 2013 yılında 36000'in üzerinde vaka bildirilmiş olup gerçek sayının bunun çok daha üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (Mead, 2015). ABD'de hastalık kontrol ve önleme merkezine (CDC) 2008-2015 yılları arasında 208000'i doğrulanmış olmak üzere toplam 275000 den fazla vaka bildirilmiştir (CDC MMWR, 2017). LH Avrupa'da da yaygındır. Endemik bölgeler Portekiz ve İngiltere'den doğuda Türkiye, kuzeyde Rusya ve İskandinav ülkelerine kadar yayılır. Ülkeler arasında bildirim zorunluluklarında farklılıklar olmakla beraber bulaşma en yoğun olarak Orta ve Kuzey Avrupada olmaktadır. Bildirilen en yüksek insidans oranları 100000'de 20-80 arası değişmektedir. Hastalığın yaş dağılımı 5-15 yaş arası çocuklar ve 50 yaş üzeri erişkinlerde en yüksek oranlarda olmak üzere iki modludur (Mead, 2015). Hastalık ülkemizde görülmekle birlikte insidansa ait veri bulunmamaktadır, daha çok vaka bildirimleri ve sero-epidemiolojik çalışmalar şeklinde yayınlar mevcuttur. Sero-epidemiolojik çalışmalarda ülkemizde farklı bölgelerde prevalansın %2-44 arasında değiştiği görülmüştür (Hatipoğlu ve Turhan, 2016). Yapılan bir literatür derlemesinde ise 2000 yılı sonrasında 36 yayında toplam 75 vakanın bildirildiği, vakaların dağılımının 33 (%44) eritema migrans, 20 nöroborelyoz (%26,7), 3 artrit (%4), 2 endokardit (%2,7) ve 1 akrodermaditis atrofikans şeklinde olduğu saptanmıştır (Önal ve ark., 2019).

LH ilk kez 1976 yılında juvenil romatoid artritli oldukları düşünülen çocukların belli bir coğrafi kümelenme ve bazı ortak cilt bulguları göstermeleri nedeniyle tanımlanmıştır (Steere ve ark., 1977). Aslında hastalığın bazı manifestasyonları daha önce Avrupa’da eritema kronikum migrans, Bannwarth sendromu ve akrodermatitis kronika atrofikans gibi isimlerle tanınmıştı. Bakterinin keneden ve izole edilmesi ve hastaların serumlarında buna karşı antikorun saptanarak hastalıkla ilişkilendirilmesi ise 1982 yılında olmuştur (Burgdorfer ve ark., 1982).

2. LYME HASTALIĞINDA GENEL KLİNİK BELİRTİLER

Diğer spiroket nedenli enfeksiyonlarda olduğu gibi LH da klinik olarak dönem ve evreler şeklinde seyreder. Her dönem ve evrede alevlenmeler ve remisyonlar görülebilir. Dönemler ve evreler arasında süre oldukça değişkenlik gösterebilir, kısa veya uzun olabilir. Hastalığın bu özellikleri, lokalize veya multisistemik tutulumla seyredebilmesi birçok farklı klinik prezentasyona neden olmakta, ayırıcı tanı listesine girmesini zorlaştırmakta ve teşhiste gecikme veya tanının atlanmasına neden olabilmektedir. Hastalığın ülkemizde kene temasının daha sık olması muhtemel kırsal bölgede görülmesi, bu bölgelerde tanısız testlere ulaşımın daha kısıtlı olması teşhisi daha da zorlaştırmaktadır. Hastalık genel olarak 3 ana klinik evrede ele alınmaktadır. Evre 1 erken lokalize enfeksiyon olup deride eritema migrans lezyonu ile kendini gösterir. Evre 2 erken yayılmış enfeksiyon genellikle birden fazla eritema migrans veya nöroborelyoz veya Lyme karditinin objektif bulguları olarak tarif edilir. Evre 3 geç Lyme hastalığında ise genellikle artrit veya ciltte akrodermatitis atrofikans görülür ancak nadiren spesifik nörolojik bulgular da görülebilir. Aslında hastalığın evrelere bölünmesi sıklıkla kullanılmasına rağmen biraz teorik bir yaklaşım olup zaman zaman klinik bulgularla tam örtüşmemeyebilmektedir. Mesela geç dönem bulguları ile tanı alan hastaların bazılarının öncesine ait LH ile uyumlu klinik belirtileri hatırlamadıkları görülmüştür (Stanek ve ark. 2012). LH’nın görüldüğü tüm coğrafyalarda enfeksiyon tipik olarak kenenin tutunduğu bölgede eritema migrans olarak başlar, deri bulgusuna çoğunlukla halsizlik, baş ağrısı, miyalji, artralji, ateş ve bölgesel lenfadenopati eşlik eder. ABD’de hastaların yaklaşık %80’i eritema migrans belirtisi ile başvurmaktadır. Hastaların %18’i eritema migransın farkına varmadan nonspesifik semptomlarla, kalan %2-3’lük bir

kısmı da fasiyal paralizi, trigeminal sinirde nöropati, artrit gibi erken veya geç yayılmış enfeksiyonla başvurmaktadır. Eritema migrans antibiyotik tedavisi yapılmasa da kendiliğinden birkaç haftada iyileşir (Steere ve Sikand, 2003). Hastaların çoğunun enfeksiyonun erken spesifik belirtilerini göstermesi önemli bir noktadır. Ancak eritema migrans yokluğunda hastalar genel belirtilerle doktora başvurmayabilir ve tedavisiz kalan hastalar daha sonraki aylarveya yıllarda geç dönem bulgularıyla teşhis edilebilir. Özellikle yaz aylarında nonspesifik ancak sistemik semptomlarla başvuran hastalarda tanının zor olmasına rağmen akla gelmesi erken teşhis ve tedavide önem arz etmektedir. Şekil 1’de hastalığın klinik evreleri ve prezentasyonları özetlenmiştir.



Şekil 1. Lyme hastalığı evreleri ve genel özellikleri (Steere ve ark., 2016)

Tedavisiz enfeksiyonun doğal seyri, deride lokalize enfeksiyon olarak başlar, ardından bakterilerin çok sayıda bölgeye yayılması gerçekleşir. Bakteri yalnızca bir veya birkaç lokalize noktada uzun süreli olarak hayatta kalır. Antibiyotik tedavisi görmemiş hastalarda, LH tipik olarak her aşamada farklı

klinik belirtilerle birlikte aşamalar halinde ortaya çıkar. Bununla birlikte, aşamalar üst üste gelebilir veya geç belirtiler ile başvuru olabilir. Enfeksiyon klasik olarak deride lokalize bir enfeksiyon olarak başlar, ancak özellikle ABD’de *Borrelia burgdorferi*’nin etken olduğu vakalarda sıklıkla sistemik semptomlarla ilişkili olarak yayılır. Sonrasında, hastalık ilerledikçe ve bağışıklık cevabı geliştikçe enfeksiyon örneğin diz eklemi gibi bir bölgede daha lokalize hale gelir. Artık sistemik semptomlar minimaldir veya hiç yoktur (Steere ve ark., 2016).

3. LYME HASTALIĞINDA NÖROLOJİK TUTULUMLAR: NÖROBORELYOZ

Nörolojik semptomlar çoğunlukla hastalığın erken yaygın dönemi olan 2. evresinde, nadiren de 3. evre olan geç döneminde ortaya çıkmaktadır. Avrupa’da yapılmış 313 vakalık bir seride nöroborelyoz sadece 9 vakada (yaklaşık %3) görülmüş olup vakaların hepsi erken dönem nörolojik hastalık bulguları göstermektedir, geç nörolojik manifestasyon saptanmamıştır (Huppertz ve ark., 1999). ABD’de de bazı çalışmalarda benzer oranlar kaydedilmiştir (Aucott ve ark., 2009). Tedavi edilmeyen erken lokalize enfeksiyondan birkaç hafta veya birkaç ay sonra ABD’deki hastaların yaklaşık %15’inde nöroborelyoz semptomları ortaya çıkmaktadır (Steere, 2020). Bu semptomlar menenjit, ensefalit, kranial nörit (iki taraflı fasial paralizi dahil), radikülönörit, mononörit multiplex, myelit veya serebellar ataksinin tek başına veya çeşitli kombinasyonları ile ilişkili olmaktadır. Tipik patern kranial nörit veya periferik radikülopati ile birlikte dalgalı seyreden menenjit semptomlarıdır (Pachner ve Steere, 1985). ABD verilerinde hastaların en çok Mayıs (%7), Haziran (%28), Temmuz (%31) veya Ağustos (%12) aylarında saptandığı, %7’den daha azının Aralık-Mart aylarında hastalığa yakalandığı görülmektedir. Klinik bulgu gösteren 31.120 hastanın 21.126’sında (%68) eritema migrans, 10.126’sında (%33) artrit, 2.510’unda (%8) Bell felci ve 1.009’unda (%3) radikülopati olduğu, menenjit, ensefalit ve kalp bloğu ise hastaların ise \leq %1’inde bildirilmiştir (CDC MMWR, 2004).

Amerika enfeksiyon hastalıkları derneği, Amerikan nöroloji akademisi ve Amerikan romatoloji koleji’nin LH’nın önlenmesi, teşhisi ve tedavisine ilişkin kılavuzunda aşağıdaki akut patolojilerin en az birinin varlığında LH

için test yapılmasını güçlü öneri, orta kalite kanıt düzeyinde önermektedir: Menenjit, ağrılı radikülönörit, mononöropati multipleks, akut kranial nöropatiler (özellikle 7. ve 8. sinir, daha nadiren 3, 5, 6 ve diğerleri) ve spinal kord (nadiren serebral parankim) enflamasyonu (Lantos ve ark., 2021). Avrupa ve ABD’li nöroloji uzmanları nöroborelyoz için farklı tanı kriterleri kullanmaktadırlar (Halperin ve ark., 1996; Mygland ve ark., 2010). Farklı kriterler uygulansa da ortak ana fikir hastanın LH’na ve bununla ilgili olarak sinir sistemi tutulumuna sahip olduğunun ikna edici delillerinin aranmasıdır.

Avrupa Nöroloji Dernekler Federasyonu Nöroborelyoz tanı kriterleri:

1. Başka bir nedenle açıklanamayan ve nöroborelyozun neden olabildiği bilinen bir nörolojik bozukluk
2. Beyin omurilik sıvısı (BOS) pleositozu
3. İntratekal antikor üretimi

Amerikan Nöroloji Akademisi tanı kriterleri:

1. LH için endemik bir bölgede *Ixodes* kenelerine maruz kalma ihtimali
2. Aşağıdakilerden en az biri:
 - a. Eritema migrans
 - b. *B. Burgdorferi* enfeksiyonunun mikrobiyolojik, histopatolojik

veya PCR kanıtı

c. *B. Burgdorferi* enfeksiyonunun immünolojik kanıtı

3. Başka etyoloji olmaksızın LH nörolojik tutulumu ile uygun klinik tablo.

LH’nda sinir sisteminin fonksiyonlarındaki değişiklikler: 1- Sık olarak fokal/multifokal periferik sinir sisteminde enflamasyon 2- Sık olarak difüz meningeal enflamasyon (menenjit) 3- Nadiren psödötümör serebriye benzeyen intrakranyal hipertansiyon 4- Nadiren fokal/multifokla santral sinir sisteminde enflamasyon 5- Sinir sisteminde enfeksiyon ve enflamasyon yokluğunda kronik düşük dereceli ensefalopati olarak sayılabilir (Halperin, 2022).

3.1. Nöroborelyozda Ana Klinik Tablolar

3.1.1. Menenjit

Menenjit, kranial sinir veya spinal sinir kökü tutulumu ile birlikte veya tek başına olabilir. Avrupa ve Kuzey Amerika hastalarında fark olmakla birlikte ABD’de bu tutulum en yaygın nörolojik formdur. Kene ısırmasından genellikle birkaç hafta ile birkaç ay sonra ortaya çıkar (Halperin, 2021). Tedavi edilmemiş hastaların %5-10’unda bulunur. Klinik tablo viral menenjitten ayırt edilemez. Pleositoz tipik olarak lenfositiktir ve hücre sayısı ılımlı artmış (50-200 /mm³) olarak görülür. Genellikle normal BOS glukoza ve hafif orta artmış BOS proteini (200-300 mg/dL) saptanır. Bu tablo özellikle yaz sonbahar aylarında enteroviral aseptik menenjitte karışabilmektedir. Ancak kranial ve radiküler nöropatilerin eşlik etmesi tanıda nöroborelyoz lehine katkı sağlayacaktır (Halperin, 2022). Baş ağrısı ve şüpheli ense sertliği muayene bulgusu menenjit tanısı için yeterince güvenilir değildir. Avrupa’da 5,5 yıllık sürede 2751 eritema migranslı hastanın izlendiği bir çalışmada, merkezi sinir sistemi tutulumu şüphesi olan 161 (%5,9) hasta saptanmış ve bunların ise sadece %19’unda BOS’ta pleositoz görülmüştür. Bu çalışmada pleositozu olan grupta radikülopati, meningeal belirtiler, çoklu veya büyük eritema migrans varlığının daha sık olduğu tespit edilmiştir (Ogrinc ve ark., 2013).

LH’na bağlı menenjitte tanı için BOS incelemesi esastır. Gerek diğer etkenlerin dışlanması gerekse Lyme menenjitinin doğrulanması için yapılmalıdır. İntratekal antikorların saptanması, eş zamanlı serum antikorları ile birlikte değerlendirilerek antikor indeksi hesaplanması tanıda faydalıdır. Daha düşük duyarlılık nedeniyle BOS’tan *Borrelia*’ların üretilmesi ve polimeraz zincir reaksiyonu gibi moleküler yöntemlerin tanıda katkısı sınırlıdır (Mygland ve ark., 2010). Tedavide oral doksisisiklin veya seftriakson 2-4 hafta süre ile kullanılır (Halperin, 2021; Lantos ve ark., 2021).

3.1.2. Fasiyal paralizi ve diğer kranial nöropatiler

Yedinci kafa siniri felci ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) verilerinde doğrulanmış LH olgularının %8,4’ünde saptanmıştır (CDC MMWR, 2017). Genellikle hastalığın ilk birkaç haftadan birkaç aya kadar olan erken döneminde görülür. Daha geç dönemde ortaya çıkması beklenmez. Tüm kranial sinir tutulumlarının %75’ini 7. Sinir felci oluşturur

ve bunların da yaklaşık dörtte biri bilateral olarak tutulur. Erişkinde bilateral veya çocuklarda tek taraflı da olsa 7. Sinir felci endemik bölgelerde test sonuçları beklenmeden LH'na yönelik ampirik antibiyotik tedavisi başlanması için mantıklı bir sebep olarak kabul edilebilir (Halperin, 2022) LH'na bağlı yüz felci ve menejit sık olarak birlikte görülür. Lyme menenjitli hastaların en az yarısında yüz felci de klinik tabloda mevcuttur (Pachner ve Steere, 1985). ABD'de endemik bölgede ve yaz aylarında yapılan bir çalışmada teşhis edilen tüm Bell paralizilerinin dörtte birinin LH'na bağlı olduğu saptanmıştır (Halperin ve ark., 1992). Diğer kranial nöropatiler 7. Sinir tutulumuna göre çok daha nadiren görülür. Beşinci sinir tutulumuna bağlı trigeminal nevralji, yüzde ağrı, hipoestezi ve parestezi gelişebilir. Ekstraoküler sinirlerin (3,4 ve 6. kranial sinirler) tutulumuna bağlı çift görme, 8. sinir tutulumu ile işitme denge kusurları da nadiren görülebilir (Halperin, 2022).

3.1.3. Radikülönörit (Bannwarth sendromu)

"Garin-Bujadoux-Bannwarth sendromu" (veya "Bannwarth sendromu"), bazen fasial sinir felci ve BOS'ta pleositozunun eşlik ettiği, değişken motor güç kaybı olan ağrılı radikülönörit (sendromun ayırt edici özelliği) semptomlar grubu olarak tanımlanabilir (Halperin, 2021).

CDC istatistiklerinde doğrulanmış LH olanların %12,5'inde nörolojik belirti, %3,8'inde ise radikülönörit bildirilmiştir (CDC MMWR, 2017). Bu klinik tablo da kranial nöropatiler gibi ilk birkaç aylık erken dönemde görülmektedir. ABD'nin aksine Avrupa'da ise erken Lyme nöroborelyozunun en sık görülen klinik şekli ağrılı bir meningoradikülitir (Mygland ve ark., 2010). Danimarka'da Lyme merkezi sinir sistemi tutulumu BOS antikorları ile doğrulandığı 431 hastalık retrospektif bir çalışmada radiküler ağrı %65,9, kranial nöropati %43,4 oranında (bunların da %95'i fasiyal paralizi), %4,9'unda menenjit ve sadece %3,7'sinde ensefalit saptanmıştır. Ağrılı radikülit vakalarının %21'i analjeziklere dirençli, bunların da üçte biri morfin ve non-steroid antienflamatuar ilaç kombinasyonuna dahi dirençli olduğu görülmüştür (Knudtzen ve ark. 2017). Ağrının karakteri mekanik sebepli radiküler ağrılarla aynıdır. Bu nedenle ayırıcı tanıdaki diğer sebepleri ekarte etmek için spinal görüntüleme gerekebilir. Spinal görüntülemelerde klinik tabloyu açıklayacak bir sebep yoksa özellikle endemik bölgelerde ve sıcak mevsimlerde LH mutlaka akla gelmelidir ve gerekli serolojik testler

yapılmalıdır. LH için serumda pozitif serolojik test sonucu olan hastalarda BOS incelemesi mutlaka gerekli değildir. BOS elde edilirse çoğunlukla pleositoz saptanır fakat bu durum tedavi yaklaşımını değiştirmemektedir. Doksisisiklin veya seftriakson 14-28 gün süreyle kullanılabilir (Halperin, 2021).

3.1.4. Diğer nadir tablolar

Kranial nöropatlere göre daha nadir olmakla birlikte başta aksonal tipte kronik polinöropati, Avrupa hastalarında LH'nın geç döneminde (3. evre) akrodermatitis atrofikans ilişkili polinöropati, ABD hastalarında akrodermatitis atrofikans ilişkisiz izole polinöropati ve çeşitli mononöropati multiplex formları görülebilir. Brakial ve lumbosakral pleksopatiler ortaya çıkabilir. Polinöropatili hastalarda serum *Borrelia* antikorlarının varlığı tanı için yeterli değildir. Sağlıklı kişilerde de serumda %5-25 oranında antikorların saptanması nedeniyle polinöropatinin diğer nedenlerinin dışlanması, diğer tipik nöroborelyoz belirtilerinin varlığı ve BOS'ta enflamasyonun eşlik etmesi gibi parametreler de aranmalıdır (Pfister ve Rupprecht, 2006). Danimarka çalışmasında periferik sinir tutulumu nöroborelyozlu hastaların %7'sinde görülmüştür (Knudtzen ve ark., 2017).

Avrupa ve ABD verilerinde farklılıklar olmasına rağmen nöroborelyozların %1-3'ünde Lyme ensefalomyeliti gelişebildiği bilinmektedir. Ensefalomyelit, klinik olarak merkezi sinir sistemi belirtileri, BOS'ta enflamasyon ve nöroradyolojik değişikliklerle seyreden nadir bir tablodur. LH'nda ortaya çıkabilecek daha nadir nörolojik tutulumlar arasında intrakranial hipertansiyon, sepsis veya diğer organ enfeksiyonlarında olduğu gibi sinir sistemi tutulumu olmadan bilişsel fonksiyonlarda yavaşlama ile seyreden LH'na bağlı ensefalopati ve tedavi sonrası veya tedavisiz hastalarda uzun süre devam eden subjektif şikayetler ve semptomlarla karakterize post Lyme sendromu da sayılabilir.

4. ÖNERİLER

Sonuç olarak LH dünyada belli coğrafyalarda sık olarak görülen kene kaynaklı bir hastalıktır. Ülkemizde de hastalığın varlığı seroepidemiolojik çalışmalar ve olgu bildirimleri ile gösterilmiştir (Hatipoğlu ve Turhan, 2016). Ancak daha fazla çalışma ile hastalığın ülkemizdeki tüm yüzlerinin gösterilmesi ihtiyacı açıktır. Hastalığın dönemler ve aşamalarla seyretmesi, dönemler arasında değişken sürelerin olması, deri, periferik ve merkezi sinir

sistemi, eklem ve kalp gibi farklı organlarda farklı zamanlarda bozukluklar yapabilmesi ve tanı testlerinin yaygın olmaması teşhisi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle ülkemizde tüm basamak sağlık hizmetlerinde mutlaka LH farkındalığının artırılması gerekmektedir. Tüm enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi LH’nda da koruyucu önlemler hastalığın önlenmesi açısından çok önemlidir. Özellikle kırsal yaşamın, kene temasının yaygın olduğu bölge ve şehirlerde farkındalık çalışmaları ve tanısal serolojik testlerin ulaşılabilir hale gelmesi faydalı olacaktır. Eritema migrans, özellikle rekürren tipte artrit, kranial nöropatiler (özellikle 7. sinir felci), aseptik menenjit tek başına veya özellikle de kranial sinir patolojileri ile birlikte ise, tüm radiküler ağrılar (özellikle görüntüleme yöntemlerinde açıklayıcı patoloji yoksa) varlığında ve hatta periferik nöropatilerde LH akla gelmelidir. LH uygun önlemlerle önlenabilen, hastalık geliştiğinde teşhisi zor olabilen, mortal olmayan ancak uygun antibiyotik tedavilerine iyi yanıt veren morbiditesi yüksek bir hastalıktır.

KAYNAKÇA

- Aucott, J., Morrison, C., Munoz, B., Rowe, P. C., Schwarzwald, A., West, S. K. (2009). Diagnostic challenges of early Lyme disease: Lessons from a community case series. *BMC Infectious Diseases*, 9(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-79/figures/6>
- Burgdorfer, W., Barbour, A. G., Hayes, S. F., Benach, J. L., Grunwaldt, E., Davis, J. P. (1982). Lyme disease-a tick-borne spirochetosis? *Science (New York, N.Y.)*, 216(4552), 1317–1319. <https://doi.org/10.1126/science.7043737>
- CDC Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). (2004). Lyme Disease --- United States, 2001--2002. Erişim tarihi 26 Mayıs 2023, <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5317a4.htm>
- CDC Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). (2017). Surveillance for Lyme Disease — United States, 2008–2015. Erişim tarihi 3 Şubat 2023, https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/ss/ss6622a1.htm?s_cid=ss6622a1_w#T1_down
- Halperin, J. J. (2022, September 1). Nervous System Lyme Disease—Facts and Fallacies. *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.02.007>
- Halperin, J. J. (2021). Nervous system Lyme disease. Erişim 28 May 2023, from https://www.uptodate.com/contents/nervous-system-lyme-disease?search=lyme%20disease&topicRef=7913&source=see_link#H2126642266
- Halperin, J. J., Golightly, M., Andriola, M., Belman, A., Carnevale, N., Carvajal, P., ... Zuckerman, M. (1992). Lyme borreliosis in Bell's palsy. Long Island Neuroborreliosis Collaborative Study Group. *Neurology*, 42(7), 1268–1270. <https://doi.org/10.1212/WNL.42.7.1268>
- Halperin, J. J., Logigian, E. L., Finkel, M. F., ve Pearl, R. A. (1996). Practice parameters for the diagnosis of patients with nervous system Lyme borreliosis (Lyme disease). *Neurology*, 46(3), 619–627. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.3.619>
- Hatipoğlu, M. ve Turhan, V. (2016). Lyme Disease. *Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials*, 2016(5). <https://doi.org/10.4274/mjima.2016.3>
- Huppertz, H. I., Böhme, M., Standaert, S. M., Karch, H., ve Plotkin, S. A. (1999). Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious*

- Diseases*, 18(10), 697–703.
<https://doi.org/10.1007/S100960050381/metrics>
- Knudtzen, F. C., Andersen, N. S., Jensen, T. G., ve Skarphéðinsson, S. (2017). Characteristics and Clinical Outcome of Lyme Neuroborreliosis in a High Endemic Area, 1995-2014: A Retrospective Cohort Study in Denmark. *Clinical Infectious Diseases*, 65(9), 1489–1495.
<https://doi.org/10.1093/cid/cix568>
- Lantos, P. M., Rumbaugh, J., Bockenstedt, L. K., Falck-Ytter, Y. T., Agüero-Rosenfeld, M. E., Auwaerter, P. G., ... Zemel, L. S. (2021). Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America, American Academy of Neurology, and American College of Rheumatology. *Neurology*, 96(6), 262–273.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011151>
- Mead, P. S. (2015, June 1). Epidemiology of Lyme Disease. *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders.
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.010>
- Mygland, Å., Ljøstad, U., Fingerle, V., Rupprecht, T., Schmutzhard, E., ve Steiner, I. (2010). EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *European Journal of Neurology*, 17(1), 8-e4. <https://doi.org/10.1111/J.1468-1331.2009.02862.X>
- Ogrinc, K., Lotrič-Furlan, S., Maraspin, V., Lusa, L., Cerar, T., Ružič-Sabljč, E., ve Strle, F. (2013). Suspected Early Lyme Neuroborreliosis in Patients With Erythema Migrans. *Clinical Infectious Diseases*, 57(4), 501–509. <https://doi.org/10.1093/CID/CIT317>
- Önal, U., Aytaç Erdem, H., Uyan Önal, A. ve Reşat Sipahi, O. (2019). Systematic review of Lyme disease in Turkey. *Tropical Doctor*, 49(3), 165-170. <https://doi.org/10.1177/0049475519843387>
- Pachner, A. R. ve Steere, A. C. (1985). The triad of neurologic manifestations of Lyme disease. *Neurology*, 35(1), 47–47.
<https://doi.org/10.1212/WNL.35.1.47>
- Pfister, H. W. ve Rupprecht, T. A. (2006). Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. *International Journal of Medical Microbiology*, 296(SUPPL. 1), 11–16.
<https://doi.org/10.1016/J.IJMM.2005.12.003>
- Stanek, G., Wormser, G. P., Gray, J. ve Strle, F. (2012). Lyme borreliosis. *The Lancet*, 379(9814), 461–473. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60103-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60103-7)
- Steere, A. C. (2020). Lyme Disease (Lyme Borreliosis) Due to *Borrelia burgdorferi*. In J. E. Bennett, R. Dolin, ve M. J. Blaser (Eds.), *Mandell,*

Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (9. baskı) içinde (s. 2911–2922). Philadelphia: Elsevier.

- Steere, A. C., Malawista, S. E., Snyderman, D. R., Shope, R. E., Andiman, W. A., Ross, M. R. ve Steele, F. M. (1977). Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis and Rheumatism*, 20(1), 7–17. <https://doi.org/10.1002/art.1780200102>
- Steere, A. C. ve Sikand, V. K. (2003). The Presenting Manifestations of Lyme Disease and the Outcomes of Treatment. *New England Journal of Medicine*, 348(24), 2472-2474. <https://doi.org/10.1056/nejm200306123482423>
- Steere, A. C., Strle, F., Wormser, G. P., Hu, L. T., Branda, J. A., Hovius, J. W. R., ... Mead, P. S. (2016). Lyme borreliosis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.90>

BÖLÜM 6

MEDIAN SİNİR TUZAK NÖROPATİLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Derya ÇIRAKOĞLU ¹

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, S.B-ODU Eğitim ve Araştırma Hastanesi FTR Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye. drderya79@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-7827-8032

GİRİŞ

Median sinir tuzak nöropatisi median sinirin üst ekstremitede belli bazı noktalarda kompresyona maruz kalması sonucu ortaya çıkan, motor, duyu ve otonom bozukluklara neden olabilen klinik bir tablodur. Median sinirin en sık kompresyona maruz kaldığı bölge karpal tüneldir. Bununla birlikte daha az sıklıkla görülmekle birlikte daha proksimalde de belirli bölgelerde basıya maruz kalabilir. Öykü, fizik muayene, özel testler, elektrofizyolojik ve radyolojik incelemelerle tanıya gidilebilir. Tedavide kompresyonun olduğu bölge, kompresyonu derecesi ve klinik bulgular birlikte değerlendirilip karar verilmekle birlikte ilk olarak konservatif tedavi denenmelidir. Konservatif tedaviye yanıt vermeyen veya ileri klinik bulgu tespit edilen hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir.

1.MEDİAN SİNİR ANATOMİSİ

Median sinir, brakial pleksusun medial ve lateral kordonundan gelen fasiküllerden oluşur (Wang, 2018). C5'ten C7'ye sinir kökleri birleşerek lateral kordonu ve C8 ve T1 birleşerek daha küçük medial kordonu oluşturur (Gross ve Tolomeo,1999). Bu kordonlar birleşir ve median siniri oluşturur; kolda brakiyal arteri lateralden mediale çaprazlayarak, biceps brachi ve brakialis arasında distale doğru devam eder (Gross ve Tolomeo, 1999; Tsai ve Steinberg, 2008). Tipik olarak, sinirin dirseğin üzerinde kas dalı yoktur (Anagnostakos ve ark., 2020). Dirseğe ulaştıktan sonra median sinir birkaç kası innerve etmek için motor dallarını gönderir; bunlar pronator teres (PT), fleksör karpi radialis (FCR), palmaris longus (PL) ve fleksör digitorum superficialis (FDS) dir. Daha sonra, fleksör digitorum profundus (FDP) I ve II, fleksör pollicis longus (FPL) ve pronator quadratus (PQ) kaslarını innerve eden anterior interosseöz sinir (AİS) dallanır. Kolda ve önkolda median sinir kompresyonu yapacak bilinen birkaç bölge vardır, ancak bunlar karpal tünelden çok daha düşük sıklıkta meydana gelir (Wang, 2018). Median sinirin palmar kutanöz dalı (MSPKD), bilek kıvrımının yaklaşık 5 cm proksimalinden çıkar. Genellikle FCR ve PL tendonları arasında uzanır. MSPKD, avuç içi ve tenar bölgede cilde duyu dalı verir (Löppönen ve ark., 2022). Kalan median sinir fasikülleri FCR ve PL tendonları arasından bileğe ulaşır ve karpal tünele girer. Median sinirin terminal dalları birkaç dijital duyu sinirine ve 1 motor sinire sahiptir. Dijital sinirler, başparmak, işaret parmağı, orta parmağın ve yüzük parmağının radial

tarafının palmar derisi ve bu parmakların distal falanksının dorsal derisinin duyusunu alır. Terminal motor dalı rekürren veya tenar sinir olarak adlandırılır, çünkü tenar eminensiye varmadan önce avuç içinde bir dönüş yapar ve abductor pollicis brevis, opponens pollicis, fleksör pollicis brevis'in yüzeysel başının (Wang, 2018) yanı sıra birinci ve ikinci lumbrikallerin innervasyonunu sağlar (Doughty ve Bowley, 2019).

2.TUZAK NÖROPATİ PATOFİZYOLOJİSİ

Kompresyonun sinir fizyolojisi üzerindeki etkilerini anlamak, teşhis ve prognoz hakkında fikir verir. Kompresif kuvvetlerin sinirlerde ve bunların miyelin kılıflarında mikrovasküler hasara neden olduğu düşünülmektedir. Hafif derecelerde kompresyon venöz akışı engelleyerek konjesyon ve ödeme neden olabilirken, daha şiddetli ve kalıcı kompresyon arteriyel iskemi ile sonuçlanır. Uzun süreli veya tekrarlayan kompresyon, inflamasyon, fibrosis ve demiyelinizasyonla sonuçlanır (Rempel ve Diao, 2004). Fibrozis, sinirin uygun şekilde kaymasını veya gerilmesini önlediğinden, mekanik kompresyonun etkilerini artırabilir. Miyelinizasyon kaybı, aksonal sinyal hızında bozulmalara yol açar ve en şiddetli durumunda, etkilenen sinir segmenti boyunca kısmi veya tam bir aksiyon potansiyelleri bloğuna yol açabilir. Kalıcı kompresyon ile, bu faktörlerin kombinasyonu aksonal dejenerasyona neden olabilir. Bu daha kötü bir prognoza ve daha uzun süreli iyileşmeye işaret eder; remiyelinizasyon haftalar alabilirken, aksonal tamir çok yavaştır ve günde yaklaşık 1 mmdir (Trojaborg, 1970).

3.TUZAK NÖROPATİLERDE TANI

Bu hastaların tanı ve yönetimi, patomekanizmaların heterojenliği ve değişken klinik prezentasyon nedeniyle zor olabilir. İlginç bir şekilde, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) görülen sinir kompresyonu yanlış pozitif olabildiği gibi, mevcut sinir kompresyonu asemptomatik olabilir. Bazı hastalarda sinir kompresyonu, etkilenen sinirin innervasyon bölgesinde ağrıya neden olabilirken; çoğunlukla ekstradermatomal ağrı dağılımı yaygındır (Karpal tünel sendromunda (KTS) %70'e kadar). Bu nedenle, açıkça tanımlanmış dermatomal/periferik semptomların yokluğunda tuzak nöropatiler dışlanmamalıdır. Sinir kompresyonu sinir lifi hasarına neden olabilir veya olmayabilir; büyük ve/veya küçük lifleri etkileyebilir ve duyuusal lif hasarının

boyutu, semptomların heterojenliğini, yani duyu kaybı ve/veya artan ağrı duyarlılığını açıklayabilir (Schmid, 2020).

Tanının ilk ayağı olan muayene motor fonksiyon değerlendirmesi, refleks yanıtlarının incelenmesini ve kas kuvvetinin belirlenmesini içerir. Sinir kompresyonu olan hastalarda her ikisi de etkilenebileceğinden, duyu muayenesi büyük ve küçük duyu liflerinin değerlendirmesini içermelidir. Tinel işareti veya KTS için Phalen testi gibi sinir mekanosensitivitesini saptamak için çeşitli provokasyon testleri tasarlanmıştır. Bununla birlikte, bu testler sonuçları çalışmalar arasında büyük ölçüde farklılık gösterir ve bu da tanısallık kullanımlarında belirsizliğe neden olur. Doğrulayıcı testlerin yanı sıra, görüntüleme ve sinir iletim çalışmaları ayırıcı tanı ve ciddi patolojilerin dışlanması için önemlidir (Schmid, 2020). Elektrodiagnostik çalışmalar (EDÇ), sinir iletim çalışmaları ve elektromiyografi (EMG), sinir hasarının kesin lokalizasyonunun tespitine izin verir ve yaralanmanın doğasını (demyelinizasyon, aksonal dejenerasyon veya her ikisi), zamanlamayı ve ciddiyetini gösterebilir. Lokalizasyon, bir sinir segmenti boyunca iletimin odaksal olarak yavaşladığını göstererek veya etkilenen veya korunan kasların modelini kullanarak çıkarım yaparak gerçekleştirilebilir. Akson kaybı gibi bazı bulguların önemli prognostik önemi vardır ve tedavi kararlarını yönlendirmede yardımcı olabilir (Doughty ve Bowley, 2019). Sinir iletim çalışmaları özellikle distal tuzak nöropatilerin (KTS ve kübital tünel sendromu) tanısında yararlı olsa da daha proksimal nöropatiler için değeri tam olarak belirlenememiştir. Bununla birlikte KTS'nin erken evrelerinde dahi sinir ileti çalışmaları sinir hasarını tespit edemeyebilir. Ultrasonografi, maliyet etkinliği, erişim kolaylığı ve hızlı kontralateral karşılaştırma olasılığı nedeniyle distal tuzak nöropatilerde MRG'ye göre sıklıkla tercih edilir. Genişlemiş bir sinir çapının taranması, KTS veya kübital tünel sendromunun tanısında yararlı olabilir (Schmid, 2020).

4.MEDİAN SİNİR TUZAKLANMALARI

4.1.Proksimal Median Sinir Tuzaklanmaları: Pronator Sendrom

Proksimalden distale doğru proksimal median sinir kompresyonunun en yaygın bölgeleri; Suprakondiler proçes, Struthers ligamenti, Bisipital aponevroz (lacertus fibrosus), Pronator teres'in ulnar ve humerus başları arası,

Flexor Digitorum Superficialis aponevrotik arktır. (Anagnostakos ve ark., 2020).

Suprakondiler proçes, Struthers ligamenti; Suprakondiler proces medial epikondilin yaklaşık 3-6 cm proksimalinde bireylerin %1-2'sinde bulunur. Struthers bağı, bu çıkıntı ile medial epikondil arasında uzanan fibröz bir kemerdır ve eğer varsa median sinir ve brakial arter bunun altından geçer (Ivins 1996; Kessel ve Rang, 1966). Nadir olsa da median sinir, proces veya bağ altında sıkışabilir. Bu nöropati, suprakondiler proces sendromu olarak bilinir (Kessel ve Rang, 1966).

Lacertus Fibrosus; Bisipital aponevroz veya lacertus fibrosus, biceps brachii kasından kaynaklanır ve pronator-fleksör kitlenin fasyasına katılır. median sinir ve brakial arter altından geçerken, ön kol pronosupinasyonunda kompresyona uğrayabilir. (Löppönen ve ark., 2022). Semptomları, anahtar ve çimdik gücünde, ince motor becerilerde kayıp, sakarlık duygusudur. Sinirin lacertus fibrosus seviyesinde kompresyonuyla median sinir innervasyonlu kaslarda lacertus fibrosusun distalinde zayıflık, ağrı görülür. Bu hastalarda median sinir tarafından innerve edilen elde nadiren parestezi vardır (Hagert, 2013).

Pronator Teres; PT'in yaygın olarak hem humerus (yüzeysel) hem de ulnar (derin) başı vardır; çoğu insanda median sinir bu iki baş arasından geçer; ancak derin baş, insanların %45'e kadarında olmayabilir ve yerini fibröz yapı alabilir (Lee ve Lastayo, 2004; Johnson ve arkadaşları,1979). Bundan dolayı sinir sadece kasın humerus başının altından geçer (Beaton ve Anson, 1939). Derin ve/veya yüzeysel başların fasyasından kaynaklanan kalınlaşmış kas içi tendinöz ve fibröz bantlar, bu bölgede median sinir sıkışmasının en sık bildirilen kaynaklarıdır (Olewnik ve ark., 2018; Johnson ve ark., 1979). PT kasının hipertrofisinde kompresyona etki edebilir (Beaton ve Anson, 1939).

Flexor Digitorum Superficialis aponevrotik arkı; PT'den sonra sinir, fleksör digitorum profundus (FDP) ve FDS kasları arasında seyredir. Ön kolların %75'inde, FDS kasının median siniri ve AİS'i örten gergin olabilen fibröz bir ön kenarı vardır. Tek başına dirsek ekstansiyonu bile bazı ön kollarla median sinire ve FDS arkında AİS basısına neden olabilir (Tubbs, 2010).

4.1.1.Pronator Sendromda Klinik

Pronator Sendromda (PS) semptomlar tipik olarak kas burkulmasından veya bir aktivite döneminden sonra sinsi bir şekilde başlar ve ön kol pronosupinasyonu gibi yorucu tekrarlayan aktiviteler ile tetiklenir (Sos ve ark., 2021). Örneğin tornavida kullanmak, ağır nesneleri taşımak, çekiçle vurmak, döndürme ve kavrama yapılan ağır el işlerine kadar çeşitli işlerde semptomlar başlayabilir (Sos ve ark., 2021; Morris ve Peters, 1976). Ağırılık çalışması, kürek çekme ve raket oyunları gibi sporlar olası predispozan faktörlerdir. Semptomlar genellikle aktivite ile şiddetlenir, ancak dinlenme ile düzelebilir ve işe yeniden başlanıldığında geri dönebilir (Morris ve Peters, 1976). PS hastaları tipik olarak istirahatte veya aktiviteler sırasında proksimal ön kol ağrısı ile başvururlar. Distal ön kol ve elde KTS hastaları ile aynı semptomları gösterirler, çünkü her iki sendrom da median sinir disfonksiyonunun bir sonucudur. Her iki sendrom da başparmak, işaret parmağı, orta parmak ile yüzük parmağın palmar tarafın radialinde uyuşma ve parestezi ve distal önkol ve volar bilekte ağrı ile karakterizedir (Johnson ve ark., 1979). PS hastaları tenar eminens üzerinde MSPKD dağılımında azalmış duyu bildirebilir, bu semptom KTS hastalarında bildirilmemiştir (Anagnostakos ve ark., 2020). Hastalar ayrıca kavrama veya çimdikleme gücünde azalma veya genel zayıflık ve ayrıca ince motor becerilerinde kayıp tarif edebilir (Hagert ve Hagert, 2008).

4.1.2.Pronator Sendromda Ayırıcı Tanı

PS için ayırıcı tanı, daha proksimal ve distal nöropatileri (servikal veya brakial pleksusta kompresyon), motor fonksiyon etkilenirse anterior interosseöz sinir sendromunu (AİSS) ve KTS' yi içermelidir. Servikal radikülopati genellikle PS dan daha şiddetli ağrıya neden olur ve ağrı boyundan distal ele yayılır. TOS; semptomların sinir, arter veya ven kompresyonlarından oluşabileceği bir durumdur. Bununla birlikte, anatomideki farklılıklar ve birden fazla olası kompresyon bölgesi nedeniyle, semptomlar hastalar arasında farklılık gösterir ve TOS' u teşhis etmek zor olabilir (Löppönen ve ark., 2022). KTS ve PS'nin benzerlikleri olmasına rağmen, birkaç önemli ayırt edici faktör klinisyenin doğru tanıya ulaşmasına yardımcı olabilir. PS' li hastalarda, MSPKD'nın bilek kıvrımının proksimalinden çıktığı ve karpal tünelden geçmediği göz önüne alındığında, KTS' de genellikle olmayan tenar eminense uyuşma olabilir. İzole PS'de bilekte Tinel, Phalen gibi KTS için provokatif

testler genellikle negatiftir. PS'de ağrı ön kol proksimalinde lokalizedir ve provokatif manevralarla şiddetlenir. Bazı yazarlar kas yorgunluğunun PS' de daha yaygın olduğunu, oysa tenar atrofinin daha çok KTS' nin göstergesi olduğunu ileri sürmüşlerdir (Hsiao ve arkadaşları, 2017). PS hastaları tipik olarak gece boyunca ağrı veya parestezi ile uyanmazlar; bu semptomlar sıklıkla KTS ile ilişkilidir, ancak bu iki kliniğin bir arada olma olasılığı (double crush syndrome) akılda tutulmalıdır (Anagnostakos ve ark., 2020). Önkolda kortikosteroid enjeksiyonundan sonra iyileşme aynı zamanda hem tanısal hem de terapötik bilgi sağlar. El bileği proksimalinde median sinir tarafından innerve edilen kaslardaki motor zayıflık nadirdir ancak PS tanısını destekleyebilir, oysa elektrodagnostik çalışmalar KTS'de daha yaygın olarak pozitifdir (Hagert ve Hagert, 2008). Muhtemelen diğer kompresif nöropatilerle kıyaslandığında düşük insidansa ve objektif ve tekrarlanabilir patofizyolojinin bulunmamasına bağlı olarak PS tanısı nadiren konur. Bir çalışma, üst ekstremitenin kompresif nöropatileri içinde opere edilen tüm vakaların sadece %1,1'ine PS tanısı konulduğunu bildirmiştir (Xing ve Tang, 2014).

4.1.3.Pronator Sendromda Tanı

PS' lu hastalarda, palpasyonla proksimal ön kolda hassasiyet mevcuttur. Fizik muayenede PS' u değerlendirmek için üç ana tanı testi kullanılır. Birincisi volar önkolda PT kas göbeğinin proksimal kenarına proksimal ve lateral olarak basınç uygulanarak yapılan pronator kompresyon testidir. Pozitif test, kompresyondan sonraki 30 saniye içinde ağrı veya parestezi oluşturan PS' nin en yaygın belirtisidir. İkincisi, PT veya lacertus fibrosus tarafından median sinir kompresyon semptomlarını yeniden üretebilen dirençli pronasyon ve supinasyon testidir. Üçüncü test, orta parmağın proksimal interfalangeal ekleminin dirence karşı fleksiyonudur; bu median sinir FDS kasının aponevrotik arkı tarafından sıkıştırıldığında PS' li hastalarda ağrı ve parestezilere neden olabilir; ancak bu bulgu KTS hastalarında da pozitif olabilir (Johnson ve ark.,1979). Çünkü FDS'nin kasılması lumbrikal kasları karpal tünele çekebilir ve median sinirin distal olarak sıkışmasına neden olabilir (Adler ve Wolf, 2020). Yukarıdaki testlere ek olarak, tam supinasyonda ön kolun dirençli fleksiyonu ile ortaya çıkan semptomların, median sinirin lacertus fibrosusun daha proksimal seviyesinde sıkışmasını gösterdiği düşünülmektedir. Son olarak, proksimal volar ön kol üzerinde pozitif bir Tinel işaretinin de PS'

nin göstergesi olduğu bildirilmiştir (Anagnostakos ve ark., 2020). Ayrıca mutlaka Median/AİS ile innerve edilen tüm kaslardaki, özellikle FPL, FDP ve FCR motor gücü ayrı ayrı değerlendirilmeli ve kontralateral ekstremita ile karşılaştırılmalıdır (Adler ve Wolf, 2020).

Görüntüleme yöntemleri PS' de nadiren tanısaldır. Dirsek radyografisi suprakondiler proçesi gösterebilir. PS' de MRG veya ultrasonun tanısallık faydasına ilişkin çok az literatür mevcuttur. MRG, tümör veya hematoma gibi dıştan kompresyon nedenleriyle ilgili endişe varsa yardımcı olabilir (Kodama ve ark; 2015). PS vakalarında EMG ve sinir iletim çalışmaları genellikle negatif veya sonuçsuzdur. Olası bir üst ekstremita nöropatisi olan hastalarda yapılan 4.838 EMG çalışmasının gözden geçirilmesinde, yalnızca 2/1.000'inde PS'nin elektrodiagnostik çalışma bulguları olduğu bulundu. Bununla birlikte EMG, median sinir tarafından innerve edilen kasların iletim anormalliklerini belirlemek için kullanılabilir ve bazen PT denervasyon gösterilebilir (Gross ve Jones 1992). EMG veya sinir iletim hızı, özellikle distal duyu semptomları olan hastalarda periferik sinir kompresyonunun diğer olası nedenlerini dışlamak için birincil olarak kullanılır (Xing ve Tang, 2014).

4.1.4.Pronator Sendromda Tedavi

Hastaların %29 ila %70'inde iyileşme bildirildiğinden, PS tanısı konan tüm hastalara başlangıçta cerrahi olmayan tedavi uygulanmalıdır (Rodner ve ark., 2013). Konservatif tedavinin süresini veya rejimini destekleyen sınırlı veri olmasına rağmen, çoğu klinisyen en az 3 ila 6 ay süre ile nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, dinlenme, aktivite modifikasyonu, fizik tedavi ve kortikosteroid enjeksiyonlarının bir kombinasyonunu uygulamaktadır (Rodner ve ark., 2013; Xing ve Tang, 2014). Hastalar tekrarlayan dirsek fleksiyonu, önkol pronasyonu ve kuvvetli kavrama içeren aktivitelerden kaçınmalıdır, çünkü bu manevralar semptomları şiddetlendirebilir. Bazı yazarlar dirseği 2 hafta boyunca fleksiyonda ortezi ile hareketsiz hale getirmeyi tavsiye eder, ancak hafif hareket açıklığı egzersizleri için ortezi çıkarılmasına izin verir (Adler ve Wolf, 2020). Daha kısa bir bekleme süresi, yalnızca PS kanıtı olan hastalar için, yeterli transvers karpal bağ gevşetilmesi yapıp KTS semptomları iyileştirmede veya ön kolda sinir çevresinde yer kaplayan bir lezyonu olan hastalarda önerilir. PS' nin cerrahi tedavisi için optimal cerrahi teknik konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, çoğu yazar geleneksel olarak

proksimal ön koldaki seyri boyunca median sinirin tam dekompresyonunu önermiştir (Anagnostakos ve ark., 2020). Kesi tipinden bağımsız olarak, cerrahinin amacı, median sinir için şüpheli kompresif yapıları serbest bırakmaktır. Çalışmalar, olası tüm bası bölgelerinde değerlendirme ve dekompresyon önermektedir, çünkü ameliyattan önce bası yerini güvenilir bir şekilde tahmin etmek zordur (Rodner ve ark., 2013; Xing ve Tang, 2014). PS' de cerrahi, hastaların %71 ila %93'ünde semptomlarda iyileşme sağlamıştır, bu genellikle cerrahiden sonraki ilk 6 hafta içinde görülür (Hagert ve Hagert, 2008). Güvenilir objektif patofizyoloji tanımlanana ve sıkı prospektif çalışmalar yapılana kadar, PS için tanı ve tedavi seçenekleri muhtemelen tartışmalı kalacaktır.

4.2. Anterior İnterosseous Sinir Sendromu

AİS klasik olarak median sinirden lateral epikondilin 5-8 cm distalinde dallanır ve PT'in altından geçer (Nakano 1997). Daha sonra FDP ile FPL arasında devam ederek bu kaslara spesifik motor dallar verir ve anterior boyunca ilerler. KTS ve kübital tünel sendromu gibi yaygın olarak karşılaşılan periferik sinir sıkışması sendromları ile karşılaştırıldığında, AİSS oldukça nadirdir ve tüm üst ekstremité sinir sendromlarının <%1'ini oluşturur. Erkekleri ve kadınları ve ayrıca dominant olan ve olmayan üst ekstremiteleri eşit etkiler (Winterton ve Farnell, 2013). Etkilenen hastalar tipik olarak 40'lı yaşlarında başvurmakla birlikte, bireylerin yaşı geniş bir aralığa yayılmaktadır (Pham ve ark.,2014). AİSS sıklıkla spontan olarak ortaya çıkar ve sıklıkla travma, gebelik veya stres gibi tetikleyici bir olayı takip ettiği görülür (Li ve ark.,2022). Diyabet, insan immün yetmezlik virüsü ve beslenme yetersizlikleri AİSS gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Lee ve Lastayo, 2004). Dikkat çekici bir şekilde, çocuklarda humerusun suprakondiler kırığı gibi üst ekstremité kırığı riski taşıyan popülasyonlar, muhtemelen proksimal median sinir yaralanması, AİS'nin traksiyonu ve iskemi kombinasyonu ile ilişkili olarak AİSS'ye benzer semptomlara yol açmıştır. Hastalar bilateral palsi ve tekrarlayan AİSS atakları yaşayabilirler (Li ve ark.,2022).

4.2.1. Anterior İnterosseous Sinir Sendromunda Klinik

AİSS'da ağrı genellikle akut olarak başlar ve proksimal volar önkolda lokalizedir, tekrarlayan hareketlerle kötüleşir (Lee ve Lastayo, 2004). Ağrının geçmesinden sonra hastalar FDP, FPL ve PQ dahil olmak üzere ön kolun derin kaslarında motor zayıflık yaşamaya başlar (Li ve ark.,2022). AİSS, üç kas grubunun hepsinin tutulduğu tam bir felç veya bir veya iki kas grubunun tutulduğu kısmi bir felç olarak görülebilir (Pham ve ark.,2014). Tipik olarak, zayıflık, özellikle başparmağın interfalangeal ekleminin veya işaret parmağının distal interfalangeal eklemlerinin fleksiyonunda, ön kol pronasyonunda belirgindir (Li ve ark.,2022). AİS' nin değişken katkısına bağlı olarak üçüncü parmağın zayıflığı da gözlemlenebilir. Bazı kişilerde, AİS tarafından fleksör digitorum superficialis'in anormal innervasyon nedeniyle proksimal interfalangeal eklemlerde etkilenebilir (Chin ve Meals, 2001). Ayrıca AİS kutanöz duyu innervasyon sağlamadığından paresteziler gibi duyu kusurları AİSS'de ortaya çıkmaz ve klinik semptomlar genellikle motor paraliziler ile sınırlıdır (Lee ve Lastayo, 2004).

4.2.2. Anterior İnterosseous Sinir Sendromunda Ayırıcı Tanı

AİSS ayırıcı tanısı travma, tendon rüptürü, sinir kompresyonunun proksimal bölgeleri (örn. servikal sinirler, brakiyal plexus), torasik çıkış sendromu, PS ve KTS'yi içerir. Bir FPL tendon rüptürü, AİSS lu bir hastada tam bir FPL felcini taklit edebilir. Tendon kopmasını dışlamak için, muayene eden kişi tendonları tenodes etkisi ile değerlendirebilir. Tendonlar sağlamsa ve bilek pasif olarak ekstansiyondaysa başparmak İP eklemi ve işaret parmağının DİP eklemi fleksiyon pozisyonu alır; aksine, bilek pasif olarak fleksiyona getirildiğinde bu eklemler uzar. Ayrıca, bilek ekstansiyondayken önkol fleksörlerinin manuel olarak sıkıştırılması, tendonlar sağlamsa parmaklarda hafif fleksiyona neden olabilir. Parsonage-Turner Sendromu, AİS nöritine benzer olduğu düşünülen akut omuz ağrısı başlangıcını takiben omuz kuşağı kaslarının felci ve AİS felci (bazen bilateral) ile karakterize brakiyal plexusun bir nöritidir. AİS felcinde olduğu gibi kendi kendini sınırlayan bir durumdur (Anagnostakos ve ark., 2020).

4.2.3. Anterior İnterosseous Sinir Sendromunda Tanı

AİSS tanısı kapsamlı hasta öyküsü ve fizik muayene gerektirir. Muayenede FPL ve FDP' nin gücü, ayrı ayrı değerlendirilmelidir (Dang ve Rodner, 2009). PQ' nun kuvvet değerlendirmesi, PT' in katkısını en aza indirmek için dirsek fleksiyonda yapılmalıdır. Muayenede, özellikle başparmak, işaret ve orta parmak fleksiyonları zayıf veya hiç yoktur, kavrama ve çimdikleme zayıflığı gözlenir. Hastalar tipik olarak başparmak ve işaret parmağıyla “OK” işaretini yapamazlar (Anagnostakos ve ark., 2020 ve Johnson ve ark.,1979). AİN dağılımındaki kasların palpasyonu ağrılı olsada , duyuusal semptomların varlığı PS veya KTS gibi alternatif bir nöropati nedeni olabileceğinden daha fazla araştırılmıştır. Diğer median sinir felçlerinden farklı olarak AİSS' de Tinel ve Phalen testi negatiftir (Lee ve Lastayo, 2004).

AİSS' yi teşhis etmek için çeşitli görüntüleme teknikleri kullanılabilir. EMG, AİSS tanısını doğrulamak için tercih edilen bir testtir ve klasik olarak FPL ve PQ' nun uyarılmış aksiyon potansiyelleri içindeki anormal aktiviteyi ve uzamış gecikme sürelerini ortaya çıkarır. Seri EMG, fonksiyondaki iyileşmenin izlenmesinde ve ayrıca daha ileri terapötik planlamada yararlı olabilir (Nakano ve ark.,1977). Ek olarak, EMG'nin tendon yaralanmalarının yanı sıra pronator felç veya brakial pleksopati gibi farklı nöropati nedenlerini başarılı bir şekilde dışladığı gösterilmiştir (Chin ve Meals, 2001). Tendon yaralanmaları, FDP veya FPL'nin doğrudan elektriksel stimülasyonu ile ekarte edilebilir (Lee ve Lastayo, 2004). MRG, AİS tanısında yaygın olarak kullanılmaz, ancak erken tanıda fayda sağlayabilir, T2 ağırlıklı MRG sıklıkla ASS dağılımında artan sinyal yoğunluğunu ortaya çıkarır (Dang ve Rodner, 2009). Ultrason, AİS görüntülenmesinde kullanılabilir; ancak, AİSS klinik faydası sınırlıdır.

4.2.4. Anterior İnterosseous Sinir Sendromunda Tedavi

AİSS' nin kendi kendini sınırlayan doğası nedeniyle, konservatif ve semptomatik tedavinin birinci basamak tedavi olarak 6 aya kadar yapılması gerektiği konusunda genel bir fikir birliği vardır. Ek olarak, acil cerrahi tedavi ile karşılaştırıldığında konservatif tedavinin iyileşme süresinde anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmiştir (Miller-Breslow,1990). Konservatif tedavi genellikle analjezikler ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçları, kontraktürü önlemeyi, el tedavisini, el splintlemeyi, elektrik stimülasyon tedavisini içerir (Miller-Breslow,1990). Konservatif tedaviye yanıt vermeyen hastalarda cerrahi tedavi

uygulanabilir. Endoskopik dekompresyon gibi minimal kesi yapılan ameliyatlar AİSS için potansiyel bir tedavi seçeneğidir. Bu yaklaşım, skar dokusu oluşumunu, adezyonları, kan kaybını ve aynı zamanda iyileşme süresini ve kozmetik kaygıyı minime indirmesi nedeniyle çekicidir. İlginç bir şekilde, minimal ve geniş insizyon cerrahisi sonuçları arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. AİSS'deki sinir kompresyonunun %99' unun dirseğin biraz proksimalinde meydana geldiği ve minimal insizyon cerrahisiyle erişilebilir olduğunu düşünüldüğünde, minimal insizyon prosedürlerinin AİSS tedavisinde de etkili olabileceği öngörülmektedir (Li ve ark.,2022).

4.3. Karpal Tünel Sendromu

Median sinir, karpal kemikler ve transvers karpal ligament ile sınırlanan, anatomik olarak kısıtlı bir alan olan karpal tünelden geçerek ele girer. Karpal tünelden çıktıktan sonra median sinir tenar eminens kaslarının (abductor pollicis brevis, opponens pollicis ve fleksör pollicis brevis) yanı sıra birinci ve ikinci lumbrikallerin innervasyonunu sağlar. Median sinirin duyu bölgesi, bileğe özel olarak uzaktır. Tenar eminenssten duysal innervasyon sağlayan bir palmar dalı, el bileğinin proksimalinden başlar, tünele girmez ve KTS'de korunur (Doughty ve Bowley , 2019).

KTS 50-54 ve 75-84 yaşları arasında iki modlu yaş dağılımı ile en sık görülen tuzak nöropatidir (Bland, 2007). KTS prevalansı %3,8 ile %4,9 arasında değişmektedir ve kadınlar erkeklerden üç kat daha yatkındır (Wiperman ve Goerl ,2016). Vakaların çoğunluğu idiyopattir ve genetik yatkınlığın karpal tünel sendromu gelişimi için en güçlü belirteç olduğu gösterilmiştir (Hakim ve ark., 2002). Bununla birlikte karpal tünelin hacmini azaltan veya içeriğinin hacmini artıran nedenler median sinir sıkışmasına neden olabilir. Gebelik, obezite, diyabet, hipotiroidizm, tenosinovit, akromegali, amiloidoz, böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, romatolojik hastalıklar (romatoid artrit, lupus, skleroderma), vitamin eksiklikleri ve alkolizm artmış KTS insidansı ile ilişkilidir (Shiri ve ark., 2015; Cranford ve ark., 2007). Anatomik nedenler ganglionlar, lipomlar, nörofibromlar, schwannomlar ve diğer nadir tümörler gibi yer kaplayan lezyonlar KTS ye neden olabilir. Travmatik etiyolojiler ise, distal radius kırığı ve/veya perilunat çıkıktan kaynaklanan median sinir kontüzyonu, distal radiusun yanlış kaynaması ve travma sonrası artritik değişiklikleri içerir (Cranford ve ark., 2007). Ayrıca

sürekli tekrarlayan el/bilek fleksiyonu içeren faaliyetler ve meslekler KTS ile ilişkilidir (Graham ve ark., 2016). Bununla birlikte titreşime maruz kalan veya yüksek hacimde tekrarlanan ağır kavrama gerektiren mesleklerin, KTS ile daha net ilişkileri olduğu görülmektedir (Fowler, 2020).

4.3.1. Karpal Tünel Sendromunda Klinik

KTS, birinci, ikinci ve üçüncü parmağın palmar tarafı ve dördüncü parmağın radyal yarısını içeren median sinir dağılımında ağrı ve parestezi ile karakterizedir; aynı zamanda duyu, el becerisi ve işlevsellik kaybını da içerir. Bununla birlikte, belirti ve semptomlar değişkendir ve ciddiyet düzeyi ile ilişkili değildir (Wiperman ve Goerl ,2016; Erickson ve ark., 2019). Şiddetli vakalarda median sinirin innerve ettiği kasların zayıflığı ve semptomların ön kola, üst kola ve bazen de omuza yayılması tarif edilebilir. Tenar çıkıntısının atrofisi ve başparmak abduksiyonu ve oppozisyonunun zayıflığı en önemli belirtiler gibi görünmektedir (Wiperman ve Goerl ,2016). Bununla birlikte hastaların çoğu 5 parmağın hepsinde karıncalanma veya ön kola uzanan ağrı gibi median sinirin duysal dağılımının ötesine geçen semptomlarda bildirirler. Semptomlar geceleri daha sık olabilir, hastayı uykudan uyandırabilir veya araba kullanırken direksiyonu tutmak gibi karpal tüneli daraltan ve bilek fleksiyonu gerektiren aktivitelerle ortaya çıkabilir. Bilekleri sallamak rahatsızlığı giderebilir (Pryse-Phillips, 1984). Sendrom ilerledikçe, hastalarda tenar kaslarda zayıflık ve elde beceriksizlik görülebilir. Ağrı tipik olarak klasik karpal tünel sendromunun bir parçası olarak kabul edilmez. Ek olarak, sinir sıkışmasının ana etkeninin fleksör tendinit/tenosinovit olduğu hastalarda, bu hastalar ön kola ve/veya ele yayılan ağrıdan şikayet edebilirler (Fowler, 2020).

4.3.2. Karpal Tünel Sendromunda Ayırıcı Tanı

KTS'de nörolojik muayene aynı zamanda KTS ile servikal radikülopati ve proksimal median nöropati ayırıcı tanıları arasında ayırım yapmaya yardımcı olabilir. Tenosinovit veya karpometakarpal eklem artrit, KTS'ye benzer bir ağrıya neden olabilir, ancak hiçbir duysal kayıp veya zayıflığa yol açmaz. Önemli duysal semptomlar olmadan tenar zayıflık ve atrofi olduğunda; kolda hiperrefleksi ve birinci dorsal interosseöz kasta (FDI) eşzamanlı atrofi varsa amiyotrofik lateral sklerozun erken bir bulgusu olabileceği unutulmamalıdır (Doughty ve Bowley , 2019).

4.3.3. Karpal Tünel Sendromunda Tanı

KTS için çok sayıda provokatif manevra tanımlanmıştır. Tek tek provokatif manevralar KTS için düşük özgüllük ve duyarlılığa sahiptir. Median sinirin, medyan sinir dağılımına yayılan paretezilerle sonuçlanan perküsyonu, pozitif bir Tinel belirtisini gösterir. El bileğinin median sinir dağılımında parestezi ile sonuçlanan 60 saniye fleksiyonu pozitif bir Phalen testini gösterir. Semmes-Weinstein monofilament testi 2 noktalı ayrımı kullanılarak değerlendirilir. Semmes-Weinstein bir eşik duyuusal testidir ve KTS için %91 duyarlılığa ve %80 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (Fowler, 2020).

Elektrodiagnostik testler, sinir iletim çalışmaları ve EMG'nin kombinasyonunu içerir (Fowler, 2020). KTS değerlendirmesinde rutin olarak kullanılır ve oldukça geçerli, tekrarlanabilir ve spesifik oldukları gösterilmiştir (Jablecki ve arkadaşları 2002). Bununla birlikte birçok çalışma EDT için yüksek oranda yanlış pozitif ve yanlış negatiflik bildirmektedir (Witt ve ark., 2004). Sonuç olarak KTS, büyük ölçüde karakteristik semptom ve bulgulara dayalı bir klinik tanı olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte EDT'ler, jeneralize bir polinöropati gibi eşzamanlı patolojileri saptamada yardımcı olabilir. Klinik semptomların şiddeti ile EDT'lerdeki bulguların şiddeti arasında çok az veya hiç ilişki yoktur (Chan ve ark., 2007). Çalışmalar, klinik olarak kesin KTS'si olan hastaların %15 ila %25'inin normal EDT'lere sahip olacağını göstermektedir (Jablecki ve ark., 2002). Negatif sinir iletim çalışmalarında ameliyat düşünülmeden önce klinik tanının dikkatli bir şekilde yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir. Hastalar EDT'i tolere edemediğinde veya EDT'ler normal olduğunda doğrulama isteniyorsa, yüksek çözünürlüklü ultrason, karpal tünelde median sinirin genişlemesini göstererek KTS'nin klinik teşhisini destekleyebilir (Cartwright ve ark., 2012). Ultrason, KTS'nin teşhisi için sinir ileti çalışmasına alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Karpal tünel içindeki medyan sinir sıkışması, sıkışma yerinin proksimalinde ve distalinde sinir şişmesine neden olur. Sinir şişmesi muhtemelen çok faktörlüdür; ancak sinirin sıkışması kan-sinir bariyerinin geçirgenliğinde değişikliklere yol açar. Hayvan modellerine göre, epinöryum değişiklikleri deneyimleyen ilk katmandır ve sonuç, bu katmanda izole şişliktir. Endonöryum devreye girerek sinir iletiminde değişikliklere neden olur. Kronik sinir sıkışması intrafasiküler dokuların fibrozisine yol açabilir (Sonoo, 2018). MRG, sinir gibi yumuşak doku yapılarını değerlendirmek ve ölçmek için yaygın olarak en doğru teşhis

yöntemi olarak kabul edilirken, KTS'li hastaları değerlendirmek için MRG kullanmak uygun maliyetli bir strateji değildir. Kas-iskelet ultrasonu daha düşük maliyetli olduğundan medyan sinirin ultrason ölçümlerinin MRG ölçümleriyle karşılaştırılabilir olduğunu gösterildiğinden tercih sebebi olmalıdır (Fowler, 2020).

4.3.4. Karpal Tünel Sendromunda Tedavi

Klinik uygulama kılavuzlarında hafif ve orta dereceli vakalar için konservatif tedavi önerilirken, şiddetli KTS'li hastalar için cerrahi yaklaşım önerilmektedir (Erickson ve ark., 2019). Sistematik bir derlemede hafif ve/veya orta dereceli KTS'li hastalarda konservatif tedavinin etkinliği gösterilmiştir (del Barrio ve ark., 2018). KTS için çok sayıda etkili tedavi seçeneği mevcuttur. Ciddi motor semptomları olmayan hafif vakalarda, aktivite modifikasyonu (bilekte aşırı fleksiyona/ekstansiyona neden olan aktivitelerden kaçınılması), fizik tedavi ve splintleme dahil olmak üzere konservatif tedavilerin başlanması mantıklıdır (Page ve arkadaşları 2012). Atel tedavisi, daha çok kullanılan tamamlayıcı tedavidir. Her çeşit KTS tedavisine bilek ateli eklemek, eklememekten daha faydalı görünmektedir. Hafif ve orta dereceli KTS de, splintleme ile kombine edildiği sürece tedaviden sonra elektroterapi etkili gibi görünmektedir, ancak etkinliği manuel terapiden daha fazla değildir (Hernández-Secorún ve ark., 2021). Karpal tünele kortikosteroid enjeksiyonu, hastaların %70'e kadarında faydalı olabilir ve kısa vadeli sonuçlar ameliyata eşdeğerdir. Yan etkiler arasında cilt depigmentasyonu, kutanöz atrofi, tendon kopması veya sinir yaralanması bulunur, ancak bunlar ameliyattan daha az yaygındır. Hastaların %50'ye varan bir kısmında, ilk iyileşmeden sonra semptomlar nüksedecektir; aksine, ameliyattan 1 yıl sonra nüks oldukça nadirdir (Doughty ve Bowley , 2019). Hangi tedavinin hangi klinik evre için en yararlı olduğunu belirlemek için daha uzun vadeli çalışmaların yapılması gerekmektedir. Tekniklerin en etkili kombinasyonu bilinmemekle birlikte, bazı farmakolojik tedaviler, manuel terapi ve elektroterapinin KTS tedavisinde yararı olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, hastalar için kombine tedavinin en etkili seçenek olabileceği görülmektedir (Hernández-Secorún ve ark., 2021). Tenar kas atrofisi veya elektrofizyolojik bulgularda şiddetli KTS saptanan hastalarda konservatif tedaviye yanıt alınmadığında cerrahi dekompresyon önerilir (Erickson ve ark., 2019). Karpal tünel dekompresyonu en yaygın üst

ekstremitte cerrahisidir. Kullanılan 2 cerrahi yaklaşım endoskopik ve açık karpal tünel gevşetmedir ve bir tekniğin daha üstün olduğunu gösteren güçlü bir kanıt yoktur (Vasiliadis, 2014). Hastaların yaklaşık %75'inde karpal tünelin cerrahi serbestleştirmesinden sonra semptomlarda tam veya tama yakın düzelme olmaktadır (Doughty ve Bowley , 2019). Ciddi KTS'nin klinik belirtileri önemli APB zayıflığı veya tenar kas atrofisi veya median EDÇ' lerde sinir aksonal hasardır (Graham ve arkadaşları 2016). Bu hastalarda yapılan cerrahide amaç daha fazla akson kaybını önlemektir. Bu tür hastaların ameliyata tam yanıt oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir; ağrı ve parestezi düzelebilir, ancak uyuşukluk ve kuvvetsizlikte iyileşme genellikle yetersizdir (Kronlage ve arkadaşları 2015). Potansiyel komplikasyonlar arasında postoperatif ağrı, hematoma, yara izi ve kompleks bölgesel ağrı sendromu gelişimi yer alır. Arter, tendon veya sinir hasarı gibi ciddi komplikasyonlar hastaların %1'inden daha azında görülür (Doughty ve Bowley, 2019).

KAYNAKÇA

- Adler, J. A., & Wolf, J. M. (2020). Proximal median nerve compression: pronator syndrome. *The Journal of Hand Surgery*, 45(12), 1157-1165.
- Anagnostakos, K., Zagoreos, N. P., & Darlis, N. A. (2020). Pronator Teres Syndrome: Anterior Interosseous Nerve Compressive Neuropathy. *Compressive Neuropathies of the Upper Extremity: A Comprehensive Guide to Treatment*, 209-215.
- Beaton, L. E., & Anson, B. J. (1939). The relation of the median nerve to the pronator teres muscle. *The Anatomical Record*, 75(1), 23-26.
- Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *BMJ*. 2007;335(7615):343–6.
- Cartwright, M. S., Hobson-Webb, L. D., Boon, A. J., Alter, K. E., Hunt, C. H., Flores, V. H., ... & Walker, F. O. (2012). Evidence-based guideline: neuromuscular ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle & nerve*, 46(2), 287-293.
- Chan, L., Turner, J. A., Comstock, B. A., Levenson, L. M., Hollingworth, W., Heagerty, P. J., ... & Jarvik, J. G. (2007). The relationship between electrodiagnostic findings and patient symptoms and function in carpal tunnel syndrome. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 88(1), 19-24.
- Chin, D. H., & Meals, R. A. (2001). Anterior interosseous nerve syndrome. *Journal of the American Society for Surgery of the Hand*, 1(4), 249-257.
- Cranford CS, Ho JY, Kalainov DM, Hartigan BJ. (2007) Carpal tunnel syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 15(9):537–48.
- Dang, A. C., & Rodner, C. M. (2009). Unusual compression neuropathies of the forearm, part II: median nerve. *The Journal of hand surgery*, 34(10), 1915-1920.
- Del Barrio, S. J., Gracia, E. B., García, C. H., de Miguel, E. E., Moreno, J. T., Marco, S. R., & Laita, L. C. (2018). Tratamiento conservador en pacientes con síndrome del túnel carpiano con intensidad leve o moderada. *Revisión sistemática. Neurología*, 33(9), 590-601.
- Doughty, C. T., & Bowley, M. P. (2019). Entrapment neuropathies of the upper extremity. *Medical Clinics*, 103(2), 357-370.
- Erickson, M., Lawrence, M., Stegink Jansen, C., Coker, D., Amadio, P., & Cleary, C. (2019). Carpal tunnel syndrome: A summary of clinical

- practice guideline recommendations-using the evidence to guide physical therapist practice. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.*, 49, 359-360.
- Fowler, J. R. (2020). Diagnosis and Clinical Presentation of Carpal Tunnel Syndrome. *Compressive Neuropathies of the Upper Extremity: A Comprehensive Guide to Treatment*, 27-35.
- Graham, B., Peljovich, A. E., Afra, R., Cho, M. S., Gray, R., Stephenson, J., ... & Sevarino, K. (2016). The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based clinical practice guideline on: management of carpal tunnel syndrome. *Jbjs*, 98(20), 1750-1754.
- Gross, P. T., & Jones Jr, H. R. (1992). Proximal median neuropathies: electromyographic and clinical correlation. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 15(3), 390-395.
- Gross P.T., Tolomeo, E.A.(1999). Proximal median neuropathies. *Neurol Clin.* 17(3):425e445.
- Hagert, C. G., & Hagert, E. (2008). Manual muscle testing-A clinical examination technique for diagnosing focal neuropathies in the upper extremity. *Upper Extremity Nerve Repair-Tips and Techniques: A Master Skills Publication*, 451, 465.
- Hagert, E. (2013). Clinical diagnosis and wide-awake surgical treatment of proximal median nerve entrapment at the elbow: a prospective study. *Hand*, 8, 41-46.
- Hakim, A. J., Cherkas, L., El Zayat, S., MacGregor, A. J., & Spector, T. D. (2002). The genetic contribution to carpal tunnel syndrome in women: a twin study. *Arthritis Care & Research*, 47(3), 275-279.
- Hernández-Secorún, M., Montaña-Cortés, R., Hidalgo-García, C., Rodríguez-Sanz, J., Corral-de-Toro, J., Monti-Ballano, S., ... & Lucha-López, M. O. (2021). Effectiveness of conservative treatment according to severity and systemic disease in carpal tunnel syndrome: a systematic review. *International journal of environmental research and public health*, 18(5), 2365.
- Hsiao, C. W., Shih, J. T., & Hung, S. T. (2017). Concurrent carpal tunnel syndrome and pronator syndrome: a retrospective study of 21 cases. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 103(1), 101-103.

- Ivins, G. K. (1996). Supracondylar process syndrome: a case report. *The Journal of hand surgery*, 21(2), 279-281.
- Jablecki, C. K., Andary, M. T., Floeter, M. K., Miller, R. G., Quartly, C. A., Vennix, M. J., & Wilson, J. R. (2002). Practice parameter: electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. *Neurology*, 58(11), 1589-1592.
- Johnson, R. K., Spinner, M., & Shrewsbury, M. M. (1979). Median nerve entrapment syndrome in the proximal forearm. *The Journal of Hand Surgery*, 4(1), 48-51.
- Kessel, L., & Rang, M. (1966). Supracondylar spur of the humerus. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 48(4), 765-769.
- Kodama, A., Sunagawa, T., & Ochi, M. (2015). Early treatment of anterior interosseous nerve palsy with hourglass-like fascicular constrictions by interfascicular neurolysis due to early diagnosis using ultrasonography: a case report. *The Journal of hand surgery, European volume*, 40(6), 642-643.
- Kronlage, S. C., & Menendez, M. E. (2015). The benefit of carpal tunnel release in patients with electrophysiologically moderate and severe disease. *The Journal of Hand Surgery*, 40(3), 438-444.
- Lee, M. J., & LaStayo, P. C. (2004). Pronator syndrome and other nerve compressions that mimic carpal tunnel syndrome. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 34(10), 601-609.
- Li, N., Russo, K., Rando, L., Gulotta-Parrish, L., Sherman, W., & Kaye, A. D. (2022). Anterior Interosseous Nerve Syndrome. *Orthopedic Reviews*, 14(4).
- Löppönen, P., Hulkkonen, S., & Ryhänen, J. (2022). Proximal Median Nerve Compression in the Differential Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome. *Journal of clinical medicine*, 11(14), 3988.
- Miller-Breslow, A., Terrono, A., & Millender, L. H. (1990). Nonoperative treatment of anterior interosseous nerve paralysis. *The Journal of hand surgery*, 15(3), 493-496.
- Morris, H. H., & Peters, B. H. (1976). Pronator syndrome: clinical and electrophysiological features in seven cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 39(5), 461-464.

- Nakano, K. K. (1997). Nerve entrapment syndromes. *Current opinion in rheumatology*, 9(2), 165-173.
- Nakano, K. K., Lundergan, C., & Okihiro, M. M. (1977). Anterior interosseous nerve syndromes: diagnostic methods and alternative treatments. *Archives of Neurology*, 34(8), 477-480.
- Olewnik, Ł., Podgórski, M., Polguj, M., Wysocki, G., & Topol, M. (2018). Anatomical variations of the pronator teres muscle in a Central European population and its clinical significance. *Anatomical Science International*, 93, 299-306.
- Page, M. J., Massy-Westropp, N., O'Connor, D., & Pitt, V. (2012). Splinting for carpal tunnel syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7), CD010003-CD010003.
- Pham, M., Bäumer, P., Meinck, H. M., Schiefer, J., Weiler, M., Bendszus, M., & Kele, H. (2014). Anterior interosseous nerve syndrome: fascicular motor lesions of median nerve trunk. *Neurology*, 82(7), 598-606.
- Pryse-Phillips, W. E. (1984). Validation of a diagnostic sign in carpal tunnel syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 47(8), 870-872.
- Rempel, D. M., & Diao, E. (2004). Entrapment neuropathies: pathophysiology and pathogenesis. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 14(1), 71-75.
- Rodner, C. M., Tinsley, B. A., & O'Malley, M. P. (2013). Pronator syndrome and anterior interosseous nerve syndrome. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 21(5), 268-275.
- Schmid, A. B., Fundaun, J., & Tampin, B. (2020). Entrapment neuropathies: a contemporary approach to pathophysiology, clinical assessment, and management. *Pain reports*, 5(4).
- Shiri, R., Pourmemari, M. H., Falah-Hassani, K., & Viikari-Juntura, E. (2015). The effect of excess body mass on the risk of carpal tunnel syndrome: a meta-analysis of 58 studies. *Obesity reviews*, 16(12), 1094-1104.
- Sonoo M, Menkes DL, Bland JDP, Burke D. (2018). Nerve conduction studies and EMG in carpal tunnel syndrome: do they add value? *Clin Neurophysiol Pract*. 3:78–88.
- Sos, C., Roulet, S., Lafon, L., Corcia, P., Laulan, J., & Bacle, G. (2021). Median nerve entrapment syndrome in the elbow and proximal forearm.

- Anatomic causes and results for a 55-case surgical series at a mean 7 years' follow-up. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 107(2), 102825.
- Trojaborg, W. (1970). Rate of recovery in motor and sensory fibres of the radial nerve: clinical and electrophysiological aspects. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 33(5), 625-638.
- Tsai, P., & Steinberg, D. R. (2008). Median and radial nerve compression about the elbow. *JBJS*, 90(2), 420-428.
- Tubbs, R. S., Marshall, T., Loukas, M., Shoja, M. M., & Cohen-Gadol, A. A. (2010). The sublime bridge: anatomy and implications in median nerve entrapment. *Journal of neurosurgery*, 113(1), 110-112.
- Vasiliadis, H. S., Georgoulas, P., Shrier, I., Salanti, G., & Scholten, R. J. (2014). Endoscopic release for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- Wang, L. (2018). Guiding treatment for carpal tunnel syndrome. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, 29(4), 751-760.
- Winterton, R. I., & Farnell, R. (2013). Peripheral nerve entrapment syndromes of the upper limb. *Surgery (Oxford)*, 31(4), 172-176.
- Wipperman, J., & Goerl, K. (2016). Carpal tunnel syndrome: diagnosis and management. *American family physician*, 94(12), 993-999.
- Witt JC, Hentz JG, Stevens JC.(2004) Carpal tunnel syndrome with normal nerve conduction studies. *Muscle Nerve*, 29(4):515–22.
- Xing, S. G., & Tang, J. B. (2014). Entrapment neuropathy of the wrist, forearm, and elbow. *Clinics in Plastic Surgery*, 41(3), 561-588.

BÖLÜM 7

METABOLİK HASTALIKLARDA NÖROPATİ

Doç. Dr. Yasemin KAYA¹
Prof. Dr. Ahmet KAYA²

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AB. Ordu, Türkiye.
ysmnkcmz@gmail.com. Orcid ID: 0000-0001-7360-8090

² Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AB. Ordu, Türkiye.
doktorahmetkaya@yahoo.com. Orcid ID: 0000-0001-9845-7938

1.DİABETES MELLİTUS VE NÖROPATİ

Diyabetik nöropati, Diabetes Mellitusun (DM) kronik mikrovasküler komplikasyonlarından biridir (Faselis ve diğerleri,2020). Pratikte en yaygın görülen distal simetrik periferik polinöropati diabetik nöropati ile eşanlımlı kullanılmaktadır (Feldman, 2022).

1.1.Epidemiyoloji

Yeterli primer koruma sağlanamaz ve hastalar yeteri kadar bilinçlendirilmez ise, 2050 yılında 9,7 milyar kişinin üçte birinin DM olacağı ve bunların da yarısının nöropati hastası olacağı tahmin edilmektedir (Feldman ve diğerleri,2019). Diabetes Mellitus hastalık süresi ile birlikte diyabetik nöropati görülme sıklığı artmaktadır. Partanen ve ark. nın Fillandiya’da yaptıkları çalışmada yeni tanı DM hastalarında diyabetik nöropati oranı %8 iken, 10 yıllık takip sonucunda bu oranın %42’ye yükseldiğini bulmuşlardır (Partanen ve diğerleri, 1995). Yine yapılan başka bir çalışmada, çalışmaya alınan iyi metabolik kontrolü olan hafif DM’li hastalardaki nöropati oranı %13 iken (Andersen ve diğerleri 2018), koroner arter hastalığı gibi komplikasyonları olan kötü metabolik kontrollü ileri DM’li hastaların olduğu başka bir çalışmada bu oranın %50 olduğu bulunmuştur (Pop-Busui ve diğerleri 2013).

1.2.Patofizyoloji

Diyabetik nöropatinin oluşumunu etkileyen birçok faktör vardır ve patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Patofizyolojide suçlanan nedenler arasında metabolik bozukluklar, otoimmünite ve mikrovasküler yetmezlikler yer almaktadır. Metabolik bozukluklar; oksidatif stres, nitrosative stres, glikasyon son ürünlerinin birikmesi, kalsiyum işleme bozukluğu, artan poliol yolu işlevi ve mitokondriyal işlev bozukluğudur. Bu mekanizmaların hem periferik duyuusal nöron hücrelerini hem de destekleyici glial hücreleri etkilediğine inanılmaktadır. Sinir biyopsileri, hem miyelinsiz liflerde nöropatinin erken dönemlerinde dejenerasyonun hem de daha ileri hastalıkta görülen miyelinli liflerde hasarlanma olduğunu ortaya koymuştur. Zamanla, bu periferik lezyonlar sinyallerini merkezi sinir sistemine ilettikçe, nosiseptif nöronların merkezi sensitizasyonu meydana gelebilir (Zakin ve diğerleri, 2019).

1.3. Sınıflandırma

En sık karşılaşılan nöropatiler şunlardır;

- Distal simetrik polinöropati
- Otonomik nöropati
- Poliradikülopatilere neden olan torasik ve lomber sinir kökü hastalığı
- Özellikle okülomotor siniri (3.kranial sinir) ve medyan siniri etkileyen, fokal mononöropatlilere neden olan bireysel kraniyal ve periferik sinir tutulumu
- Birden fazla periferik sinirin asimetrik tutulumu, mononöropati multipleksine neden olur (Franse ve diğerleri, 2000).

1.4. Risk Faktörleri

Diyabetik nöropati gelişme riski ile çeşitli risk faktörleri ilişkilendirilmiştir;

- Daha uzun diyabet süresi
- Daha yüksek glikasyonlu hemoglobin seviyeleri
- Hipertansiyon
- Obezite
- Dislipidemi
- Tütün kullanımı
- Kronik alkol kullanımı
- Daha uzun hasta boyu
- İleri yaş (Tesfaye ve diğerleri, 2005)

Obezite ve metabolik sendrom, özellikle tip 2 diyabette, diyabetik nöropati için önemli ve bağımsız risk faktörleridir (Callaghan ve diğerleri, 2016).

1.5. Nöropatik belirti ve semptomlar, klinik bulgular

Pratikte en sık karşılaşılan distal simetrik duysal polinöropatide (Callaghan ve diğerleri, 2015) alt ve üst ekstremitelerin en distal kısımları önce tutulur ve yıllar içinde yavaşça proksimale doğru ilerler (Zakin ve diğerleri, 2019). Diyabetik polinöropatide en sık duysal sinirler etkilenir. Hastalık ilerledikçe motor sinirlerinde etkilenmesiyle motor semptomlar da belirgin hale gelebilir (Zakin ve diğerleri, 2019). Diyabetik polinöropatinin en erken belirtileri hem büyük miyelinli hem de küçük miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin kademeli olarak hasar görmesi sonucunda oluşur

- Büyük sinir lifi kaybı, titreşim duyusu ve propriyosepsiyonun bozulmasına ve ayak bileği reflekslerinin azalmasına,
- Küçük sinir lifi kaybı ağrı, hafif dokunma ve sıcaklık hissinin bozulmasına yol açar

Diyabetik polinöropatinin ana semptomları arasında uyuma ve denge kaybı (negatif belirtiler) sinir lifi kaybı veya işlev bozukluğuna bağlı oluşur. Karıncalanma, ağrı (pozitif belirtiler) hayatta kalan sinir liflerinin anormal işlevi sonucunda oluşur (Callaghan ve diğerleri, 2015). Hastaların yarısı asemptomatik olabilirler (Pop-Busui ve diğerleri, 2017) ancak bu asemptomatik hastalarda fizik muayene hafif ila orta derecede duyu kaybı olabilir (Franse ve diğerleri, 2000). Azalmış veya kaybolmuş ayak bileği refleksleri hastalığın erken döneminde ortaya çıkarken, daha yaygın refleks kaybı hastalığın geç bir bulgusudur. Hastalığın ilerlemesi ile duyu kaybı artar ve baldırın ortalarına gelindiğinde ellerde belirir. Öncelikle uzun aksonlar etkilenir ve bunun sonucunda tipik "çorap-eldiven" tarzı duyu kaybı meydana gelir (Callaghan ve diğerleri, 2015).

Motor tutulum çok daha sonra ve daha şiddetli vakalarda ortaya çıkar (Callaghan ve diğerleri, 2015) Distal motor aksonal kayıp, intrinsek ayak kaslarının atrofisine ve parmak ekstansörleri ile fleksörlerinin kuvveti arasında bir dengesizliğe neden olur. Bu da ağırlığı metatars başlarına kaydıran kronik metatarsal-falangeal fleksiyona (pençe parmak deformitesi) yol açar (Partanen ve diğerleri, 1995).

Diyabetli tüm hastalar, tip 2 diyabet tanısı anında ve tip 1 diyabet tanısından beş yıl sonra polinöropati açısından taranmalıdır (Feldman ve diğerleri, 2019). Polinöropati semptomları olan prediyabetli hastalar (yani bozulmuş açlık glukozu ve/veya bozulmuş glukoz toleransı) da taranmalıdır (Singleton ve diğerleri, 2005). Önerilen diyabetik polinöropati taramaları Amerikan Diyabet Birliği (ADA) değerlendirmeleri ile bir veya daha fazla basit tarama testi kullanılarak yapılabilir. Diyabetik nöropatiyi teşhis etmek için kullanılan bu tarama testleri, sinir iletim çalışmaları veya kantitatif duysal testler ile elektrodiagnostik değerlendirmeler gerektirmez. Elektrodiagnostik çalışmaların kullanımı, diyabetik polinöropatinin rutin tanısı için endike değildir, ancak klinik özellikler atipik olduğunda (örn., duysal nöropatiden daha büyük motor, hızlı başlangıç, asimetrik sunum), tanı net olmadığında veya farklı bir etiolojiden şüphelenildiğinde kullanımı önerilmektedir (Pop-Busui ve diğerleri, 2017). Enfekte, iyileşmeyen ülserler için amputasyon da dahil olmak üzere potansiyel olarak ciddi komplikasyonlar nedeniyle, diyabetik polinöropatinin erken teşhisi önemlidir. Erken teşhis, ardından hasta eğitimi, düzenli ayak gözetimi ve iyileştirilmiş glisemik ve metabolik kontrolü içeren terapötik müdahaleler takip edilirse, diyabetik polinöropatinin morbiditesini azaltılabilir. Asemptomatik olanlar da dahil olmak üzere polinöropatili tüm

hastalar ayak bakımı eğitimi almalı ve podiatrik sevk için değerlendirilmelidir. Hastaya ayaklarını her gün dikkatlice kontrol etmesi söylenmelidir.

Nörolojik muayenede;

- Küçük sinir lifi fonksiyonunu değerlendirmek için dizlere kıyasla ayak parmaklarında iğne batması ve sıcaklık hissi
- Büyük sinir lifi fonksiyonunu değerlendirmek için ayak parmaklarında titreşim, basınç hissi ve propriyosepsiyon
- Ayak bileği ve patellar derin tendon refleksleri
- Motor gücünü test etmek için ayak başparmağının uzatılması, bilek dorsifleksiyonu ve topuklar üzerinde yürüme
- Denge ve düşme riskini değerlendirmek için Romberg testi, normal yürüyüş ve tandem yürüyüş (Pop-Busui ve diğerleri, 2017)

1.6. Tanı kriterleri

Diyabetik polinöropati tanısı, 2017 ADA durum bildiriminde belirtildiği gibi, öncelikle diyabetli bir hastadaki klinik bulgulara dayanır; bunlar (Pop-Busui ve diğerleri, 2017):

- Tipik belirtilerle atipik belirtilerin bir kombinasyonu, özellikle simetrik distal duyu kaybı
- Semptom yokken veya sadece ağrısız ayak ülseri varlığında muayenede tipik belirtiler

Bu ADA kriterleri rutin klinik uygulamada uygulanabilir. Diyabetik polinöropati tanısının bir dışlama olduğunu unutmayın; bu hasta popülasyonunda diyabetik olmayan nöropatiler, özellikle B12 eksikliği ile ilişkili polinöropati bulunabilir (Pop-Busui ve diğerleri, 2017).

1.7. Tedavi

Diyabetik nöropati tedavisi, metabolik bozuklukların düzeltilmesi, ayak bakımı ve güvenlik önlemleri konusunda eğitim ve danışmanlık, varsa ağrının semptomatik tedavisini içeren sistematik, aşamalı bir yaklaşımı içerir (Feldman, 2022).

2. HİPERTANSİYON VE NÖROPATİ

Hipertansiyonun diyabetik nöropati etiyolojisine katkıda bulunduğu (Gregory ve diğerleri, 2012), diyabetik nöropati risk faktörlerinden olduğu bilinmektedir (Tesfaye ve diğerleri, 2005). Hipertansiyonun tip 1 DM (Elliott ve diğerleri, 2009) tip 2 DM (Harris ve diğerleri, 1993) li hastalarda diyabetik nöropati insidansı ile arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Hiperglisemi düzeltildikten sonra ortaya çıkan nöropati için diğer risk faktörleri arasında artmış plazma trigliserit seviyeleri, vücut kitle indeksi, sigara ve hipertansiyon yer aldığı yayınlarda bahsedilmektedir (Tesfaye ve diğerleri, 2005).

Literatürde tedavi edilmemiş hipertansiyonu olan diyabetik olmayan bireylerde duyuusal anormallikler geliştiği bildirilmiştir (Edwards ve diğerleri, 2008), bu da hipertansiyonun nöropatinin patogenezeine katkıda bulunma potansiyeli olduğunu desteklemektedir. Hipertansif sıçanlarda diyabet gibi metabolik hastalıklardan bağımsız olarak hipertansiyonun fonksiyonel ve yapısal büyük lifli periferik nöropatiye yol açtığı, sinirlere zarar verme potansiyeli olduğu gösterilmiştir (Gregory ve diğerleri, 2012).

Polinöropatinin etiyolojisinde pek çok faktör olmasına rağmen, hipertansiyon bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Polinöropatide, bazal membran kalınlaşması, endotel hücre proliferasyonu ve epinöral ve endonöronal damar duvarlarında mikrovasküler anormallikler, oklüzyonlar oksijen taşınmasını engeller ve periferik sinirlerin iskemik ve hipoksik hasarına yol açan kan/sinir bariyerini değiştirir (Edwards ve diğerleri, 2008).

Hipertansiyonun periferik vasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Periferik vasküler hastalık, hedef organların vasküler yataklarındaki arteriyollerin veya kılcal damarların sayısında azalmaya yol açan mikro damar sisteminin yeniden modellenmesi ile mikro sirkülasyondaki yapısal değişikliklerle ilişkilidir. Vasa nervozumu içeren periferik sinir sistemini besleyen vasküler sistem, otoregülatör yeteneklerden yoksundur. Bu otoregülasyon yokluğu, periferik sinirleri, kan beslemeleri tehlikeye girdiğinde hipoksiye karşı savunmasız hale getirir. Bu nedenle, artmış vasküler direnç hipertansiflerin, hastalığa karşı daha savunmasız hale getirdiği düşünülmektedir. Hipertansif sıçanlardan elde edilen kanıtlar, vasküler arter duvarının kalınlaşması ve interfasiküler arterlerin lümen daralması ile periferik sinirlerin beslenmesinin bozulmasına neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim ile ve vazodilatasyon yoluyla kan basıncının düşürülmesinin diyabet hastalarında sinir iletim hızlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (Edwards ve diğerleri, 2008).

3.OBEZİTE VE NÖROPATİ

Metabolik sendrom ile ilişkili obezite prevalansı son yıllarda giderek artmaktadır (Bonomo ve diğerleri, 2022). ABD'de 2030 yılına kadar yetişkinlerin %48.9 'unun obez ve %24.2'sinin morbit obez olacağı tahmin edilmektedir (Lim ve diğerleri, 2022). Vücut kitle indeksi kriterlerine (VKİ >30

kg/m²) göre obez olan bazı bireyler metabolik olarak sağlıklı olabilmekteler, bu durum muhtemelen daha az visseral yağ dağılımına bağlı olabilir Visseral yağ birikiminin (santral obezite) düşük dereceli inflamasyon, insülin direnci ve dislipidemi gibi metabolik disfonksiyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Christensen ve diğerleri, 2020).

Obezitenin en yaygın komplikasyonlarından biride periferik nöropatidir. Bu komplikasyonun altında yatan karmaşık nörobiyolojisi yeterince iyi bilinmemektedir. Son yapılan çalışmalar, glukotoksik olaylara ek olarak, lipid sinyali, mikrobiyom veya iltihaplanma gibi diğer mekanizmalarında obezitede sinir hasarını ve nöropatik ağrıya neden olduğu gösterilmiştir (Bonomo ve diğerleri, 2022).

Obezitenin, hem tip 2 diyabette hem de tip 1 diyabette periferik nöropatiye yol açabilen sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu söylenmektedir (Lim ve diğerleri, 2022). Christensen ve ark.'nın çalışmalarında VKİ'den bağımsız olarak visseral obezitenin diyabetin bazı komplikasyonlarının daha güçlü bir belirleyicisi olduğunu, obezite derecesi ile diyabetik polinöropati riski arasında ilişki olduğunu, düşük dereceli inflamasyon ve insülin direncinin bir belirteci olarak C-peptid dahil olmak üzere santral obezite ile yakından ilişkili metabolik faktörlerin artması ile diyabetik polinöropati prevalansının arttığını göstermişlerdir. Yüksek VKİ, geniş bel çevresi, artmış bel-kalça oranı ve artmış bel-boy oranının artmış diyabetik polinöropati prevalansı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Hem genel hem de santral obezitenin diyabetik polinöropati prevalansı ile güçlü ve birbirinden bağımsız olarak ilişkili olduğunu söylemişlerdir. Ancak bu konu ile ilgili kesin biyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir (Christensen ve diğerleri, 2020).

Diyabetli hastalarda yapılan başka bir çalışmada obez hastalarda diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından nöropati ve nefropatinin daha fazla olduğu bulunmuş. Retinopati ile bir ilişki gösterilememiştir. Çalışmada yaşam tarzı değişikliği ve bariyatrik cerrahi gibi tedaviler ile obezitenin düzeltilmesi ile nöropatinin önlenebileceği vurgulanmıştır (Gao ve diğerleri, 2021). Aslında, obezitesi olan bireylerde yeterli kilo kaybı, kan basıncında önemli bir düşüş, insülin duyarlılığında iyileşme, proteinüride azalma ve metabolik faydalar ile ilişkilendirilmiştir (Hukportie ve diğerleri, 2022). Bu iyileşmeler diyabetik nöropatinin düzelmesine neden oluyor olabilir. Obezite arttıkça nöropati ve nefropatininde kötüleştiği belirtilmiştir (Schlesinger ve diğerleri, 2019).

4.HİPERLİPİDEMİ VE NÖROPATİ

Hiperlipidemi, nöropati gelişimi ile ilişkilidir. Gerçekten de, değişen lipid metabolizması ile periferik sinir disfonksiyonu arasındaki mekanik bağlantı, bir dizi deneysel ve klinik çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca, kolesterol ve trigliserit düşürücü farmakoterapi ile yapılan klinik çalışmaların sonucunda diyabetik nöropatinin ilerleme oranlarının azaldığı gösterilmiştir (Iqbal ve diğerleri, 2021).

Hughes ve arkadaşları kronik idiopatik axonal polinöropati etyolojisi araştırmak için yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında kronik idiopatik axonal polinöropatili hastalarda trigliserid düzeylerini daha yüksek bulmuşlardır (Hughes ve diğerleri, 2004). Wiggin ve ark. nın hafif ila orta derecede diyabetik nöropatisi olan hastalarda yaptıkları çalışmada, yüksek trigliserit düzeyinin hastalık süresi, yaş, diyabet kontrolü veya diğer değişkenlerden bağımsız olarak sural sinir miyelin lif yoğunluğunun azalması ile korele olduğunu bulmuşlar ve bu verilerin hiperlipidemisinin diyabetik nöropatinin ilerlemesinde etkili olduğu şeklindeki gelişen konsepti desteklediğini vurgulamışlardır (Wiggin ve diğerleri, 2009). Metabolik sendrom hastalarında HDL-Kolesterolün, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ortalama dendrit uzunluğunun azalması ile ters korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Pittenger ve diğerleri, 2005). Çok sayıda literatür, dislipidemisinin sinir lifleri üzerindeki zararlı etkisinin somatik ve otonomik nöropatiye yol açtığını desteklemektedir. Hipertrigliseridemisinin önemli bir modüle edici rolü, periferik nöropati ile ilgili olarak düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolden (LDL-C) daha güçlüdür. (Iqbal ve diğerleri, 2021) Diyabetik polinöropati prevalansı ile ilişkili metabolik parametreler arasında hipertrigliseridemi ve düşük HDL seviyeleride yer almaktadır (Christensen ve diğerleri, 2020)

Lipit düşürücü ajanların optimal dozunu veya bunun nöropati riski veya insidansı üzerindeki etkisi konusunda yeterli veri olmamasına rağmen Davis ve ark nın yaptıkları çalışmada tip 2 DM'de diabetik nöropatili hastalarda fenofibrat kullanımının nöropati insidansını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Davis ve diğerleri, 2008).

Hiperlipidemi, özellikle hipertrigliseridemi, nöropatinin gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilidir. Lipid değiştirici ajanlar, periferik nöropati için potansiyel bir terapötik seçeneği temsil edebilir. Post hoc analizler, lipit düşürücü tedavilerin nöropatinin ilerlemesini durdurabileceğini ve hatta sinir liflerinin yenilenmesine yol açabileceğini göstermektedir. Bütüncül metabolik kontrolün bir parçası olarak yoğun hedefli lipid düşürücü tedavinin sinir lifi

rejenerasyonuna ve nöropati semptomlarında iyileşmeye yol açıp açmadığını belirlemek için iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. (Iqbal ve diğerleri, 2021)

KAYNAKÇA

- Andersen ST, Witte DR, Andersen H, Bjerg L, Bruun NH, Jørgensen ME, Finnerup NB, Lauritzen T, Jensen TS, Tankisi H, Charles M.(2018) Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screendetected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*. 41, 1068– 1075.
- Bonomo R, Kramer S, Aubert VM. (2022) Obesity-Associated Neuropathy: Recent Preclinical Studies and Proposed Mechanisms. *Antioxid Redox Signal*, 37(7-9):597-612.
- Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. (2015) Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *JAMA*, 314:2172.
- Callaghan BC, Xia R, Reynolds E, et al. (2016) Association Between Metabolic Syndrome Components and Polyneuropathy in an Obese Population. *JAMA Neurol*, 73:1468.
- Christensen DH, Knudsen ST, Gylfadottir SS, Christensen LB, Nielsen JS, Beck-Nielsen H, Sørensen HT, Andersen H, Callaghan BC, Feldman EL, Finnerup NB, Jensen TS, Thomsen RW. (2020) Metabolic Factors, Lifestyle Habits, and Possible Polyneuropathy in Early Type 2 Diabetes: A Nationwide Study of 5,249 Patients in the Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes (DD2) Cohort. *Diabetes Care*. 43(6):1266-1275
- Davis TM, Yeap BB, Davis WA, Bruce DG. (2008) Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 51:562-566
- Edwards L, Ring C, McIntyre D, Winer JB, Martin U.(2008) Cutaneous sensibility and peripheral nerve function in patients with unmedicated essential hypertension. *Psychophysiology*.45(1): 141–147
- Elliott J, Tesfaye S, Chaturvedi N, Gandhi RA, Stevens LK, Emery C, Fuller JH. (2009) Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. *Diabetes Care*. 32(10):1896–1900
- Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. (2020) Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 18(2):117-124.
- Feldman EL (2022). Management of diabetic neuropathy. This topic last updated. Deputy Editor: Goddeau RP, Section Editors: Shefner JM,Nathan DM,uptodate
- Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, Bril V, Russell JW, Viswanathan V. (2019) Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*.13;5(1):42.
- Franse LV, Valk GD, Dekker JH, et al. (2000) 'Numbness of the feet' is a poor indicator for polyneuropathy in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*, 17:105.

- Gao S, Zhang H, Long C, Xing Z (2021) Association Between Obesity and Microvascular Diseases in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*.12:719515.
- Gregory JA, Jolivald CG, Goor J, Mizisin AP, Calcutt NA. (2012) Hypertension-induced peripheral neuropathy and the combined effects of hypertension and diabetes on nerve structure and function in rats. *Acta Neuropathol*,124(4):561-73
- Harris M, Eastman R, Cowie C (1993) Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the US population. *Diabetes Care*.16(11):1446–1452
- Hukportie DN, Li FR, Zhou R, Zheng JZ, Wu XX, Wu XB (2022) Waist Circumference and Body Mass Index Variability and Incident Diabetic Microvascular Complications: A Post Hoc Analysis of ACCORD Trial. *Diabetes Metab J*. 46(5):767-780
- Hughes RA, Umapathi T, Gray IA, et al. (2004) A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain*.127:1723-1730.
- Iqbal Z, Bashir B, Ferdousi M, Kalteniece A, Alam U, Malik RA, Soran H. (2021) Lipids and peripheral neuropathy. *Curr Opin Lipidol*.32(4):249-257.
- Lim JZM, Burgess J, Ooi CG, Ponirakis G, Malik RA, Wilding JPH, Alam U. (2022) The Peripheral Neuropathy Prevalence and Characteristics Are Comparable in People with Obesity and Long-Duration Type 1 Diabetes. *Adv Ther*. 39(9):4218-4229.
- Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al. (1995) Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 333:89.
- Pittenger GL, Mehrabyan A, Simmons K, et al. (2005) Small fiber neuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*.3:113-121
- Pop-Busui R, Boulton AJ, EL, et al. (2017) Diabetic Neuropathy: A Position Statement by Feldman the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 40:136.
- Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, Albert S, Althouse AD, Escobedo J, Green J, Palumbo P, Perkins BA, Whitehouse F, Jones TL; BARI 2D Study Group. (2013) Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care* 36, 3208–3215.
- Schlesinger S, Herder C, Kannenberg JM, Huth C, CarstensenKirberg M, Rathmann W, et al. (2019) General and abdominal obesity and incident distal sensorimotor polyneuropathy: insights into inflammatory

- biomarkers as potential mediators in the KORA F4/FF4 cohort. *Diabetes Care*, 42: 240-7
- Singleton JR, Smith AG, Russell J, Feldman EL. (2005) Polyneuropathy with Impaired Glucose Tolerance: Implications for Diagnosis and Therapy. *Curr Treat Options Neurol*, 7:33.
- Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH, EURODIAB (2005) Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 352(4):341.
- Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL. (2009) Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes*.58:1634-1640.
- Zakin E, Abrams R, Simpson DM. (2019) Diabetic Neuropathy. *Semin Neurol*. 39 (5): 560-569.

BÖLÜM 8

NORMAL BASINÇLI HİDROSEFALİ

Dr. Öğr. Üyesi Adem KURTULUŞ¹

¹ Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Düzce, Türkiye. dr.ademkurtulus@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-5050-7908

GİRİŞ

Normal basınçlı hidrosefali (NBH) tanımı ilk olarak 1965 yılında Adams, Hakim ve ark. tarafından tespit edilmiştir ve literatürde yerini Adams-Hakim sendromu olarak almıştır. NBH isminden anlaşılacağı gibi beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncının normal olup, ventriküllerin radyolojik olarak hidrosefali ile uyumlu olması durumudur. Hasta kliniği, yürüme bozukluğu, demans ve idrar inkontinansı triadını içerir ancak bu durum patognomonik değildir (Carswell, 2022).

NBH idiyopatik NBH (İNBH) ve sekonder NBH (SNBH) olmak üzere ikiye ayrılır. SNBH etyolojisi arasında kafa travması, intraserebral hematoma, intrakraniyal tümör, santral sinir sistemi enfeksiyonları gibi ikincil nedenler yer alır. İNBH genellikle 60 yaş üzeri görülürken, SNBH her yaş grubunda görülebilir (Gavrilov ve ark., 2019).

1. EPİDEMİYOLOJİ

İNBH'nin kesin tanı algoritmasının olmaması ve aynı klinik ve radyolojik görüntülerle benzer hastalıkların olması nedeni ile insidansı ve prevalansı net bilinmemektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda İNBH insidansı yılda 100.000'de 5.5 civarındadır. Prevalans 21,9/100.000 olarak bulunmuştur. Prevalans, 50 ila 59 yaş arası kişilerde 100.000'de 3.3, 60 ila 69 yaş arası kişilerde 100.000'de 49.3 ve 70 ila 79 yaş arası kişilerde 100.000'de 181.7 arasında değişmektedir. Prevalans oranları yaşla birlikte artmaktadır. İNBH'ta ortalama yaş SNBH her yaş grubunda olduğu için bu gruptan daha yüksektir (Brean & Eide, 2008). NPH'nin olası semptomları üzerine yakın tarihli bir çalışma, huzurevindeki hastaların en az %21.2'sinde yürüme bozukluğu olduğunu, bunların %9.4'ünde demansın ve %14.7'sinde idrar kaçırma olduğunu bulmuştur (Marmarou ve ark., 2007).

2. KLİNİK

Klasik olarak NBH hastalarında yürüyüş bozukluğu, demans ve idrar inkontinansı olur. Ancak bu klinik triad patognomonik değildir. Parkinson hastalığı ve çeşitli demans türlerinde de (vasküler, Alzheimer gibi) olabilir (Cucca ve ark., 2018).

Yürüyüş bozukluğu: Genellikle ilk ortaya çıkan semptomdur ve hemen hemen tüm NBH hastalarında olur. Ayakların harekete başlamasında güçlük vardır. Hasta adım atarken ve dönerken zorluk çeker. Hastalar genellikle

zemine yapışmış gibi hissederler ve bu durum ‘manyetik yürüyüş’ olarak isimlendirilir. Çoğunlukla hasta düşme şikayeti ile gelir ancak apendiküler ataksi beklenmez. Alt ekstremitelerde bazen spastisite olsa da kas kuvvetinde güçsüzlük beklenmez.

Demans: Demansif bulgu olarak düşünce yavaşlığı (bradifreni), bradikinezi ve hafıza bozukluğu olur. Tipik olarak frontal ve subkortikal demans vardır. Hastanın okuma-yazma ve basit matematiksel hesaplar yapma fonksiyonunda bozulma beklenmez.

İdrar İnkontinansı: Başlangıç aşamasında mesane boşalmasını engelleyememekten meydana gelen idrar aciliyeti olur. Hasta idrarının geldiğini farkeder ancak yürüme güçlüğü gibi sebeplerden idrarını tutacak vakti kalmaz. Farkında olmadan inkontinans NBH için karakteristik değildir. Hastalığın ileri aşamasında hasta idrarının farkına varmamaya başlayabilir ve bu duruma gaita inkontinansı da eşlik edebilir (Devito ve ark., 2005; Owler, 2004).

3. AYIRICI TANI

NBH benzeri semptomları oluşturabilen geniş bir hastalık spektrumu vardır.

- Nörodejeneratif hastalıklar: Alzheimer hastalığı, parkinson hastalığı, lewy hastalığı, huntington hastalığı, amyotrofik lateral skleroz, frontotemporal demans
- Ürolojik rahatsızlıklar: Üriner maligniteler, idrar yolu enfeksiyonu, prostat hiperplazisi
- Diğer hidrosefali sebepleri,
- SSS tutulumu yapan enfektif hastalıklar: HIV, lyme, sifiliz

Ve B12 vitamin eksikliği, travmatik beyin hasarı, epilepsi, psikiyatrik rahatsızlıklar, chiari malformasyonu gibi durumlar ayırıcı tanıda yer alır (Bech-Azeddine ve ark., 2007; Relkin ve ark., 2005).

4. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

En sık kullanılan yöntemler bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). MRG, BT’ye göre iyonize radyasyon içermediği ve beyin parankimini daha iyi gösterdiği için daha üstün tetkiktir. NBH’nin radyolojik incelemesinde ilk şartlardan biri obstuktif olmayan yani kominike hidrosefali olmasıdır. Genellikle tipik olarak sylvian fissür ve bazal

sisternlerde genişlemiş subaraknoid boşluğu olan ve aynı zamanda hidrocefali bulgusu olan bir görünüm vardır. Hidrocefali değerlendirmesinde Evans indeksi kullanılır. Evans indeksi, en geniş yerden lateral ventriküllerin frontal horn çapının bifrontal çapa bölünmesiyle elde edilir. Bu oran %30'un üstünde ise hidrocefali denmektedir. Transepandimal BOS geçişi gözlenir. Lateral ventrikül temporal hornları genişler. Sagital kesit MRG'de korpus kallosumun yukarı doğru eğildiği ve incelendiği görülür (Virhammar ve ark., 2012).

5. YARDIMCI TANI YÖNTEMLERİ

5.1. Lomber Ponksiyon

Sol lateral dekübit pozisyonda yapıldığında açılış basıncı ortalama yaklaşık 12 cm H₂O'dur. NBH'ta ise ortalama BOS basıncı normalin üst sınırlarında 15 cm H₂O'dur. Üst sınır olarak 24 cm H₂O basınç önerilmektedir. Açılış basıncı 10 cm H₂O olan hastalarda uygulanan şant cerrahisinin daha iyi klinik düzelme yaptığı bildirilmiştir. Aynı zamanda alınan BOS örneğinden enfeksiyon, tümör ve SAK gibi hemorajileri ayırt edebilmek için BOS biyokimyası ve mikrobiyolojik incelemesi yapılmalıdır (Chotai ve ark., 2014; Skalický ve ark., 2020).

5.2. Miller Fisher Testi (Tap Testi)

Boşaltıcı LP sonrası klinik yanıtın değerlendirmesine verilen isimdir. Tek ya da ardışık olarak birkaç gün boşaltıcı LP (Yaklaşık 30-40cc) yaptıktan sonra hastanın klinik durumuna bakılır. Eğer klinik düzelme var ise hastanın yapılacak şant cerrahisinden fayda göreceği düşünülür. NBH hastaların semptomlarında günlük dalgalanmalar olabileceğinden testin sensitivitesi düşüktür.

6. TANI KRİTERLERİ

NBH'nın altta yatan patofizyolojisi net olmadığından ve kesin tanı konulamadığından dolayı, muhtemel NBH, olası NBH ve olası olmayan NBH olarak sınıflandırılmıştır (Oliveira ve ark., 2019; Owler, 2004).

6.1. Muhtemel NBH

Hikaye: Sinsi başlangıç

-başlangıç yaşı ≥ 40

-süre $\geq 3-6$ ay

-SBNH nedenleri olmaması

-Progresif klinik

-Semptomları açıklayacak başka bir tanının olmaması

Radyolojik Görüntüleme: Serebral atrofi ve konjenital hidrosefali ile ilişkilendirilmeyen hidrosefali

-BOS akışını engelleyecek tıkanıklık olmaması (Non-obstruktif hidrosefali)

-Hipokampal atrofiyle ilişkilendirilmeyen temporal horn genişlemesi, Kallosal açının ≥ 40 olması, Periventriküler değişiklikler, MRG'de aquaduktus veya 4.ventrikülde flow void görünümü

LP: BOS açılış basıncının 5-18 cm H₂O arasında olması

Klinik: Yürüyüş paterni

-Azalmış adım uzunluğu, yürüme hızı ve basamak yüksekliği

-Yürürken gövdenin sallanması

-Dengeye sağlamaya yönelik geniş tabanlı ayakta durma

-Yürürken ayak parmaklarının dışa doğru dönmesi

-Retropulsiyon (geriye doğru yürüme eğilimi)

-Etrafında tam tur dönebilmesi için en az 3 adım atması

-8 ardışık adımda, adımını 2 ve daha fazla kez düzeltmesi

Algı: Bilişsel tarama testlerinde belgelenmiş bozukluk ya da aşağıdakilerden 2 ve daha fazlasının olması

-Psikomotor yavaşlama

-Azalmış ince motor hızı

-Azalmış ince motor hassasiyet

-Dikkatini koruma güçlüğü ya da birden çok şeye odaklanamama

-Yakın tarihli hafıza performansında azalma

-Davranış ve kişilik değişikliği

İdrar disfonksiyonu:

-Primer ürolojik hastalıklarla bağdaşmayan üriner inkontinans

-Kalıcı idrar kaçırma

-İdrar ve dışkı inkontinansı

-İdrar aciliyeti ve yetişememe

-Sık idrara çıkma

-Noktüri

6.2. Olası NBH

Hikaye: Subakut veya belirsiz başlangıçta olmak

-Herhangi bir yaş grubunda başlaması

-3 aydan az süredir olan semptomlar

-Hafif kafa travması, uzun süre önce geçirilmiş İSH öyküsü,

-Non-progresif ilerleme

Klinik: Gözlemlenebilir yürüyüş bozukluğu olmadan olan inkontinans ve/veya kognitif bozukluk

-Yürüyüş bozukluğu veya sadece demans olması

Radyolojik Görüntüleme: Hidrosefali ile uyumlu ancak aşağıdakilerden herhangi biriyle ilişkili ventriküler genişleme

-Şiddetli serebral atrofi (ventriküler genişlemeyi açıklayacak kadar yeterli olan)

-Ventrikül boyutunu etkileyecek diğer yapısal lezyonlar

LP: Açılış basıncının bilinmiyor olması ya da olası NBH kriterleri aralığının dışında olması

6.3. Olası olmayan NBH

-Ventrikülomegali olmaması

-Papilödem gibi artmış intrakranial basınç bulgularının olması

-NBH klinik triadından herhangi birinin olmaması

-Diğer nedenlerle açıklanabilen bulguların olması, (spinal stenoz ve yürüme güçlüğü ilişkisi gibi)

7. TEDAVİ

7.1. Şant Cerrahisi

Geleneksel hidrosefali tedavisi, BOS için alternatif bir drenaj yolu sağlayarak intrakraniyal basıncı azaltan bir intraventriküler şant yerleştirmesi ile olmuştur. Kateterin proksimal kısmı frontal, parietal, temporal ya da oksipital yaklaşımla yerleştirilebilir. Kraniyal katater ucu BOS'u periton boşluğuna akıtan bir valf ve distal kateter ile bağlantılıdır. Kateterin peritona yerleştirilmesinde kontrendikasyon var ise periton yerine plevral boşluk, santral damarlar ve sağ atrium kullanılabilir (Hochstetler ve ark., 2022).

İNBH'teki temel tedavi algoritması da aynıdır. Bunun için Ventriküloperitoneal/Lumboperitoneal (V/P, L/P) Ventriküloplevral ve ventrikuloatrial şant cerrahisi yapılabilir. V/P şant cerrahisi diğer şant

cerrahilerine göre avantajları nedeni ile daha sık kullanılan yöntemdir. L/P şant dinamiğinde fazla BOS boşaltma eğilimi vardır. Fazla BOS boşaltılmasına bağlı subdural hematoma gelişme riski vardır ve bu komplikasyonun önüne geçmek için basınç ayarlı şantların kullanılması tavsiye edilmektedir. Ventriküloplevral ve ventriküloatrial şantlar genellikle V/P, L/P şant cerrahisi yapılamayan durumlarda tercih edilir (Bech-Azeddine ve ark., 2007; Behrens, 2014).

Şant cerrahisinin komplikasyonları (Balasubramaniam, 2021):

-Şantın tıkanması: Şantın takılmasından sonraki herhangi bir zamanda, şant trasesi boyunca herhangi bir noktada tıkanma olabilir.

-Şantın ayrılması, kopması ve göç etmesi

-Şantın yanlış anatomik pozisyonda yerleştirilmesi (Şant malpozisyonu)

-Şantın az boşaltması (Under Drenaj)

-Şantın çok boşaltması (Over Drenaj): Bu duruma bağlı subdural hematoma veya higroma gelişebilir.

-Şant enfeksiyonları ve menenjit

-Epileptik nöbet

7.2. Endoskopik Third Ventrikülostomi (ETV)

Zaman içerisinde şantlarla ilgili komplikasyonlar arttıkça, endoskopik tedavilere ilgi artmıştır. Bu cerrahi girişimde temel ilke üçüncü ventrikül ile interpedinküler ve prepontin sisternlerin ağızlaştırılmasıdır (ventrikülosisternostomi). Böylelikle ventriküler sistem ile bazal sisternalar arasında direkt ilişki sağlanmaktadır. İNBH'ta ETV cerrahisi sonuçlarının %69'lara kadar başarılı olduğu bildirilmektedir (Gangemi ve ark., 2004). Zaman geçtikçe ETV İNBH için ilk basamak tedavi yöntemi olarak yerini almaktadır (Tudor ve ark., 2015).

8. SONUÇ

Şant cerrahisi sonucunda NBH'nın her semptomu her zaman ya da aynı anda düzelmez. Şant ile iyileşme ihtimali en yüksek belirti üriner inkontinanstır. Ardından yürüme bozukluğu gelir ve en geç sürede ve en düşük ihtimalle demansif bulgular düzelir.

Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda şant cerrahisi ile iyileşme potansiyeli yüksek olan hasta adayları belirlenmiştir.

-Klasik triadın varlığı

-İlk semptomu yürüyüş bozukluğu olan hastalar

-LP açılış basıncı 10 cm H₂O üzerinde olan hastalar

-Radyolojik olarak, beyin atrofisi fazla olmaksızın genişlemiş ventrikül olması varlığında hastanın şant cerrahisinden daha fazla fayda görebileceği düşünülmektedir. Demansı olan ancak yürüme bozukluğu belirgin olmayan hastalar diğer hasta gruplarına göre şant cerrahisinden daha az fayda görmektedirler.

NBH ile Alzheimer hastalığı birlikteliği hasta yönetimi ve cerrahisi açısından zor bir klinik antitedir. Bu hasta grubunun V/P şant ile iyileştiğine dair çalışmalar mevcut olup bilinen Alzheimer'ı olan NBH'lı hastalarda şant cerrahisinden kaçınılmamalıdır. Aynı zamanda NBH eşlik etmeyen Alzheimerlı hastalarda şant cerrahisi denenmiş ama klinik olarak hastalardan yanıt alınamamıştır (Golomb ve ark., 2000; Silverberg ve ark., 2008).

KAYNAKÇA

- Balasubramaniam, C. (2021). Shunt Complications - Staying out of Trouble. *Neurology India*, 69(8), S476–S482. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.332256>
- Bech-Azeddine, R., Høgh, P., Juhler, M., Gjerris, F., & Waldemar, G. (2007). Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: Clinical comorbidity correlated with cerebral biopsy findings and outcome of cerebrospinal fluid shunting. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78(2), 157–161. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.095117>
- Behrens, A. (2014). *Measurements in idiopathic normal pressure hydrocephalus computerized neuropsychological test battery and intracranial pulse waves*.
- Brean, A., & Eide, P. K. (2008). Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. *Acta Neurologica Scandinavica*, 118(1), 48–53. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00982.x>
- Carswell, C. (2022). Idiopathic normal pressure hydrocephalus: historical context and a contemporary guide. *Practical Neurology*, 23(1), 15–22. <https://doi.org/10.1136/pn-2021-003291>
- Chotai, S., Medel, R., Herial, N. A., & Medhkour, A. (2014). External lumbar drain: A pragmatic test for prediction of shunt outcomes in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Surgical Neurology International*, 5(JAN). <https://doi.org/10.4103/2152-7806.125860>
- Cucca, A., Biagioni, M. C., Sharma, K., Golomb, J., Gilbert, R. M., Di Rocco, A., & Fleisher, J. E. (2018). Comorbid Normal Pressure Hydrocephalus with Parkinsonism: A Clinical Challenge and Call for Awareness. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2018, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2018/2513474>
- Devito, E. E., Pickard, J. D., Salmond, C. H., Iddon, J. L., Loveday, C., & Sahakian, B. J. (2005). The neuropsychology of normal pressure hydrocephalus (NPH). *British Journal of Neurosurgery*, 19(3), 217–224. <https://doi.org/10.1080/02688690500201838>
- Gangemi, M., Maiuri, F., Buonamasa, S., Colella, G., & De Divitiis, E. (2004). Endoscopic third ventriculostomy in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 55(1), 129–134. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000126938.12817.DC>
- Gavrilov, G. V., Gaydar, B. V., Svistov, D. V., Korovin, A. E., Samarcev, I. N., Churilov, L. P., & Tovpeko, D. V. (2019). Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Hakim-Adams Syndrome): Clinical Symptoms, Diagnosis and Treatment. *Psychiatria Danubina*, 31(1), 737–744.
- Golomb, J., Wisoff, J., Miller, D. C., Boksay, I., Kluger, A., Weiner, H., Salton, J., & Graves, W. (2000). Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: Prevalence and shunt response. *Journal of*

- Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 68(6), 778–781.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.68.6.778>
- Hochstetler, A., Raskin, J., & Blazer-Yost, B. L. (2022). Hydrocephalus: historical analysis and considerations for treatment. *European Journal of Medical Research*, 27(1), 1–17. <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00798-6>
- Marmarou, A., Young, H. F., & Aygok, G. A. (2007). Estimated incidence of normal pressure hydrocephalus and shunt outcome in patients residing in assisted-living and extended-care facilities. *Neurosurg Focus* ., 22(4).
<https://doi.org/10.3171/foc.2007.22.4.2>.
- Oliveira, L. M., Nitrini, R., & Román, G. C. (2019). Normal-pressure hydrocephalus A critical review. *Dement Neuropsychol*, 13(2), 133–143.
- Owler, B. K. (2004). Pathophysiology of Normal Pressure Hydrocephalus University of Sydney Department of Surgery. *Synthesis*.
- Relkin, N., Marmarou, A., Klinge, P., Bergsneider, M., & McL Black, P. (2005). Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 57(3), S24–S216.
<https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000168185.29659.C5>
- Silverberg, G. D., Mayo, M., Saul, T., Fellmann, J., Carvalho, J., & McGuire, D. (2008). Continuous CSF drainage in AD. *Neurology*, 71(3), 202–209.
<https://n.neurology.org/content/71/3/202%0Ahttps://n.neurology.org/content/71/3/202.abstract>
- Skalický, P., Mládek, A., Vlasák, A., De Lacy, P., Beneš, V., & Bradáč, O. (2020). Normal pressure hydrocephalus—an overview of pathophysiological mechanisms and diagnostic procedures. *Neurosurgical Review*, 43(6), 1451–1464.
<https://doi.org/10.1007/s10143-019-01201-5>
- Tudor, K. I., Tudor, M., Mccleery, J., & Car, J. (2015). Endoscopic third ventriculostomy (ETV) for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(7).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010033.pub2>
- Virhammar, J., Cesarini, K. G., & Laurell, K. (2012). The CSF tap test in normal pressure hydrocephalus: Evaluation time, reliability and the influence of pain. *European Journal of Neurology*, 19(2), 271–276.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03486.x>

BÖLÜM 9

NÖROLOJİK HASTALIKLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Yusuf DEMİRTAŞ¹

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye.
yusufdemirtas@odu.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-1404-2351

GİRİŞ

Nörolojik hastalıklar dünya çapında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Son otuz yılda nörolojik hastalıklara bağlı engellilik ve ölümlerin sayısı önemli ölçüde artış göstermiştir ve buna bağlı olarak hastalık yükü küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Nörolojik bozukluklarla ilgili bilimsel gelişmeler demografik değişikliklere karşı koymakta yetersiz kalmaktadır. Nüfusun yaşlanmasının bir sonucu olarak nörolojik hastalık yükündeki artışın önümüzdeki birkaç on yıl boyunca devam etmesi beklenmektedir (Feigin vd., 2020).

Epidemiyolojik araştırmalar hastalıkların sıklık, dağılım ve risk faktörleri ile ilgili önemli bilgiler elde edilmesini sağlamaktadır. Hastalıkların gösterdiği trendler izlenebilmekte ve nedensel ilişkilere ait hipotezler test edilebilmektedir. Epidemiyolojik araştırmalar ile insidans, prevalans, mortalite ve DALY (yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılları= ölüme bağlı kaybedilen yaşam yılları [YLL] ve yeti yitimi ile geçirilen yılların [YLD] toplamı) gibi göstergelerin saptanması önceliklerin belirlenmesi, önleyici stratejilerin geliştirilmesi, sağlık hizmetlerinin planlanması ve kaynakların tahsisinin kanıta dayalı biçimde gerçekleştirilebilmesini sağlamaktadır (GBD 2016 Neurology Collaborators, 2019).

Bu bölümde halk sağlığı açısından öncelik arz eden, küresel hastalık yükü bakımından üst sıralarda yer alan nörolojik hastalıklar olan epilepsi, baş ağrısı bozuklukları, inme, demans, Parkinson hastalığı, multipl skleroz ve santral sinir sistemi tümörlerinin epidemiyolojisi incelenmiştir.

1. EPİLEPSİ

Epilepsi, her yaşta insanı etkileyen en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir. Dünya çapında yaklaşık 50 milyon insanın epilepsiden etkilendiği tahmin edilmektedir (World Health Organization [WHO], 2023a). Epilepsi ile ilgili epidemiyolojik araştırmalarda farklı tanımların kullanılması nedeniyle araştırma bulgularının yorumlanmasında güçlükler oluşmaktadır. Bu nedenle International League Against Epilepsy (ILAE), toplum tabanlı epidemiyolojik çalışmalar için standart bir epilepsi tanımı ortaya koymuş ve epilepsinin “en az 24 saat arayla meydana gelen iki veya daha fazla uyarılmamış nöbet” olarak ele alınmasını tavsiye etmiştir (Thurman vd., 2011). Uyarılmamış nöbet, etyolojisinde geçici veya geri döndürülebilir bir faktörün

bulunmadığı nöbetleri ifade etmektedir. Metabolik, toksik, yapısal veya enfeksiyöz nedenlerle santral sinir sisteminde meydana gelen ve altta yatan neden ortadan kaldırıldığında düzeltilebilen; akut hasara reaksiyon olarak beyinde epilepsi nöbeti geçirme eşiğinin düşmesi sonucu gelişen nöbetler “uyarılmış nöbet veya akut semptomatik nöbet” olarak tanımlanmaktadır ve bu nöbetler epilepsi hastalığı kapsamında değerlendirilmemektedir (Thurman vd., 2011).

Aktif epilepsi nokta prevalansı, bir meta-analiz çalışmasında 1000 kişide 6,38 [5,57-7,30 (%95 GA)] olarak saptanmıştır. Remisyonadaki bireylerin de dahil edildiği yaşam boyu epilepsi prevalansı ise 1000 kişide 7,60 [6,17-9,38 (%95 GA)] olarak bulunmuştur. Epilepsi prevalansı ülkeler arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşam boyu epilepsi prevalansı 1000 kişide 8,75 [7,23-10,59 (%95 GA)] iken, yüksek gelirli ülkelerde 5,18 [3,75-7,15 (%95 GA)] seviyesindedir (Fiest vd., 2017).

Epilepsi insidansı 100.000 kişi-yılda 61,4 [50,7-74,4 (%95 GA)] bulunmuştur. Epilepsi insidansı, benzer şekilde düşük ve orta gelirli ülkelerde yüksek gelirli ülkelere kıyasla daha yüksektir; sırasıyla 100.000 kişi-yılda 139,0 [69,4-278,2 (%95 GA)] ve 48,9 [(39,0-61,1) %95 GA] (Fiest vd., 2017). Bu durum düşük ve orta gelirli ülkelerde perinatal risk faktörleri gibi etkenlere maruziyetin daha fazla olmasıyla açıklanmaktadır (Espinosa-Jovel vd., 2018).

Cinsiyetin epilepsi oluşumu üzerine bir etkisi olduğu düşünülmemektedir. Bununla birlikte prevalans ve insidans hızlarının erkeklerde bir miktar daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bazı bölgelerde kadınlarda sosyokültürel nedenlere bağlı olarak hastalığın gizlenmesinin bu duruma neden olduğu öne sürülmektedir (Fiest vd., 2017; Banerjee vd., 2009).

Epilepsi insidansı yaşamın ilk yılı ve erken çocukluk döneminde yüksekken, adölesan dönem sonrası ileri yaşlara kadar olan süreçte daha düşük seviyelere gerilemektedir. İnsidans yaşlı nüfusta tekrar artışa geçmektedir (Banerjee vd., 2009).

Ailesinde epilepsi öyküsü bulunanlar, sosyoekonomik düzeyi düşük olanlar, demanslı hastalar ile depresyon, anksiyete ve psikoz gibi psikiyatrik bozuklukları bulunanlar da epilepsi için risk grubunda yer almaktadır (Heaney vd., 2002; Ottman vd., 2011; Vossel vd., 2013; Ettinger vd., 2010).

Epilepsili kişilerde mortalite riski genel popülasyona göre daha fazladır. Çalışma popülasyonunda gözlenen ölümlerin genel popülasyonda beklenen

ölümlere oranı olarak tanımlanan standardize mortalite oranı (SMR); epilepsi için düşük ve orta gelirli ülkelerde 2,6 iken, yüksek gelirli ülkelerde 2,3 olarak bulunmuştur. Epilepside mortalitenin önemli nedenleri arasında SUDEP (epilepside ani beklenmedik ölüm), status epileptikus ve yaralanmalar yer almaktadır (Levira vd., 2017; Thurman vd., 2017).

Hastalık yükü değerlendirildiğinde, epilepsinin 13 milyondan fazla DALY'den sorumlu olduğu ve bu açıdan nörolojik hastalıklar içerisinde üst sıralarda yer aldığı görülmektedir. Ancak son yıllarda bilimsel, sosyoekonomik, sağlık tesisine ve tedaviye erişim gibi alanlarda yaşanan gelişmelere bağlı olarak yaşa standardize DALY oranlarında düşüş trendi gözlenmektedir (GBD 2016 Neurology Collaborators, 2019). Bu durumun sözü edilen gelişmelerin ölüm riskini ve hastalığın şiddetini azaltıcı yöndeki etkilerine bağlı olması muhtemeldir.

Epilepsinin maliyetini değerlendiren bir çalışmada ABD'de 2,3 milyon vakanın yıllık toplam finansal maliyetinin 12,5 milyar Amerikan doları olduğu tahmin edilmiştir. Maliyetler direkt ve indirekt maliyetler olarak hesaplanmaktadır. Direkt maliyetler hastalığın tanı ve tedavisine ilişkin yapılan tıbbi harcamaları, indirekt maliyetler ise epilepsi ile ilişkili mortalite ve morbidite nedeniyle kaybedilen maddi kazançları göstermektedir. Epilepside toplam maliyetin %85'ini indirekt maliyetler oluşturmaktadır (Begley vd., 2000).

Hastalık yükünde yıllar içinde gözlenen azalmaya rağmen epilepsi önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Nöbet sıklığındaki artış yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Nöbetsizlik aralığının genişletilmesi epilepsi hastaları için oldukça önemli görünmektedir.

2. BAŞ AĞRISI BOZUKLUKLARI

Baş ağrısı bozuklukları kişinin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen, sinir sisteminin en yaygın görülen bozukluklarından. Baş ağrıları, primer baş ağrıları ve sekonder baş ağrıları (sinir sistemi veya diğer sistemleri tutan hastalıklarla ilişkili olarak ortaya çıkan) olmak üzere iki ana başlık altında değerlendirilmektedir. Baş ağrısı bozukluklarının büyük çoğunluğunu primer baş ağrıları oluşturmaktadır. Primer baş ağrıları grubunda yer alan “migren”, “gerilim tipi baş ağrısı” ve “küme baş ağrısı” hastalık yükü ve görülme sıklığı göz önüne alındığında halk sağlığı açısından özel öneme sahiptir. Sekonder baş

ağrısı nedenleri sayıca fazla olmakla beraber çok daha nadir görülmektedir ve bu grup içinde en sık “aşırı ilaç kullanımı baş ağrısı” karşımıza çıkmaktadır (WHO, 2006; WHO, 2016).

Baş ağrısı ile ilgili epidemiyolojik araştırmaların çoğu belirli bir zaman dilimini (çoğunlukla son bir yıl) sorgulayacak şekilde dizayn edilmektedir. Baş ağrısının genellikle yaşamın belirli dönemlerinde sorun yaratması nedeniyle, sıklıkla bu yöntem tercih edilerek prevalans değerlendirilmektedir. Yaşam boyu prevalansı ölçen araştırmalar hatırlamaya bağlı yan tutma sorunları nedeniyle daha az güvenilir kabul edilmektedir (Stovner vd., 2006). Ayrıca bireylerin genellikle birden fazla baş ağrısı tipine sahip olması baş ağrısı epidemiyolojisine özgü bir güçlük olarak karşımıza çıkmaktadır. Örneğin migreni olan kişilerin %90'ından fazlasında gerilim tipi baş ağrısının da olduğu gösterilmiştir (Manzoni & Stovner, 2010).

Baş ağrısı prevalansı otuz beş farklı çalışmanın baz alındığı bir araştırmada dünya genelinde ortalama %46 olarak saptanmıştır. Bu sayı erkeklerde %37 iken kadınlarda %52 olarak bulunmuştur. Yaşam boyu baş ağrısı prevalansı ise %64 olarak saptanmıştır (Stovner vd., 2007). Kadınlarda genel olarak baş ağrısı prevalansı daha yüksektir ve bu durum özellikle migrende daha belirgindir. Çocukluk çağında ise prevalanslar cinsiyet bakımından farklılık göstermemektedir. Baş ağrısı prevalansı ile yaş arasında da bir ilişki mevcuttur. Özellikle 60 yaş ve üzeri bireylerde prevalansta belirgin bir düşüş gözlenmektedir. Sosyoekonomik düzeyle baş ağrısı ilişkisini değerlendiren araştırmalarda ise net bir ilişki ortaya koyulamamıştır (Manzoni & Stovner, 2010).

Migren epidemiyolojisi literatürde oldukça fazla sayıda araştırma aracılığıyla incelenmiştir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika’da yürütülen prevalans araştırmalarına ait sonuçlar oldukça homojendir ve erkeklerde %5-9, kadınlarda ise %12-25 arasında değişen prevalanslar bildirilmiştir. Bu bölgeler dışında prevalansın daha düşük olduğu değerlendirilmektedir. Afrika’da erkeklerde %2-5 ve kadınlarda %4-9 arasında, Asya’da ise erkeklerde %1-6 ve kadınlarda %4-13 arasında değişen rakamlar bildirilmiştir. Migren prevalansı bakımından saptanan bölgesel farklılıklar metodolojik nedenlerden kaynaklanabileceği gibi, kültürel ve çevresel faktörlerin de rol oynayabileceği düşünülmektedir (Manzoni & Stovner, 2010). Migren genellikle puberte döneminde başlamaktadır ve en sık 35-45 yaş arasındaki kişileri etkilemektedir.

Migren prevalansı 50 yaş üstü kişilerde yaşla beraber azalma eğilimi göstermektedir. Eğitim düzeyi ve ekonomik düzey ile migren arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar ise farklı sonuçlar bildirmektedir ve net bir ilişki ortaya koyamamaktadır (Manzoni & Stovner, 2010; WHO, 2016).

Gerilim tipi baş ağrısı en sık rastlanan primer baş ağrısı bozukluğu olup dünya çapında prevalansı ortalama %42 olarak bulunmuştur ve erkek:kadın oranı 4:5 düzeyindedir. Her iki cinsiyet için de prevalansı 30-39 yaşları arasında pik yapmakta ve yaşla birlikte azalmaktadır. Gerilim tipi baş ağrısı prevalansı diğer bölgelere kıyasla Avrupa'da daha yüksek seyretmektedir (Stovner vd., 2007; Jensen & Stovner, 2008). Küme baş ağrısı ise daha nadir görülen bir primer baş ağrısı bozukluğudur. Erkek:kadın oranının 6:1 olması ile diğer baş ağrısı bozukluklarından ayrılmaktadır (WHO, 2016).

Baş ağrısı bozuklukları hastalar üzerinde yaşam kalitesinde ciddi ölçüde bozulma ve finansal maliyet dahil olmak üzere önemli bir yük meydana getirmektedir. Migren dünya çapında 45 milyondan fazla DALY'den sorumlu olup, nörolojik hastalıklar içerisinde inmeden sonra 2. sırada yer almaktadır. Ayrıca migren, YLD açısından dünya çapında tüm nedenler içerisinde 6. sırada bulunmaktadır (WHO, 2016; GBD 2016 Neurology Collaborators, 2019).

Baş ağrısı bozuklukları sıklıkla üretken yaşlardaki bireyleri etkilediğinden özellikle kaybedilen çalışma saatleri ve azalan üretkenlik nedeniyle finansal maliyeti oldukça yüksek olmaktadır. Migren nedeniyle Birleşik Krallık'ta her yıl yaklaşık 25 milyon iş/okul gününün kaybedildiği tahmin edilmektedir (WHO, 2006). Bir araştırmada baş ağrısının Avrupa Birliği'nde yıllık toplam finansal maliyeti 173 milyar Euro olarak hesaplanmıştır (Linde vd., 2012).

3. İNME

Dünya çapında iskemik kalp hastalığından sonra ölümlerin en sık ikinci nedeni olan inme, başlıca halk sağlığı sorunlarından biridir (Krishnamurthi vd., 2020). Genel olarak iskemik inme ve hemorajik inme olmak üzere iki temel kategoride sınıflanmaktadır ve inme vakalarının %80'ini iskemik inmeler oluşturmaktadır (Donkor, 2018).

"Küresel Hastalık Yüku" çalışmasının inme için açıkladığı son veri yılı olan 2019'da 12,2 milyon inme vakasının görüldüğü ve yaşa standardize insidans hızının 100.000'de 150,8 olduğu tahmin edilmektedir. Aynı yıl yaşa

standardize inme prevalansı ise 100.000'de 1240,3 saptanmıştır. Bununla birlikte 1990 yılından 2019 yılına kadar geçen sürede bu sayılarda dünya çapında bir düşüş trendi söz konusudur. Yaşa standardize inme insidansı %17,0 ve prevalansı %6,0 azalmıştır (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021).

Kadınlarda 2019 yılında tüm dünyada mutlak sayı bazında inme vakaları erkeklere kıyasla daha fazla olsa da yaşa standardize insidans hızları bakımından cinsiyetler arasında farklılık saptanmamıştır (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). İnme insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Ancak tüm inme vakalarının %16'sından fazlası 15-49 yaş arası kişilerde ve %62'sinden fazlası 70 yaş altı kişilerde görülmektedir (World Stroke Organization [WSO], 2022). İnme insidansı ülkeler arasında da bazı farklılıklar göstermektedir. Son yıllarda yüksek gelirli ülkelerde inme insidansında bir azalma olmasına karşın, düşük gelirli ülkelerdeki insidans artışı dikkat çekicidir (Feigin, 2019).

2019 yılında dünya çapında inmeye bağlı olarak 6,55 milyon ölümün meydana geldiği tahmin edilmektedir. Erkeklerde ve düşük gelirli ülkelerde yaşayanlarda inmeye bağlı yaşa standardize mortalite daha yüksektir (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021).

İnme için yaş gibi güçlü ve değiştirilemeyen bir risk faktörü olmasına karşın; yüksek kan basıncı, diabetes mellitus, yüksek kan kolesterol düzeyi, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara ve alkol tüketimi gibi çok sayıda değiştirilebilir risk faktörü bulunmaktadır. Hipertansiyon yaştan sonra en güçlü risk faktörüdür (Donkor, 2018). Değiştirilebilir risk faktörlerine ilişkin araştırmalar müdahalelerin inme riskini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. Bu açıdan etkili koruyucu sağlık programlarının uygulanması ile inme büyük ölçüde önlenabilir bir hastalıktır (WHO, 2006).

İnme hastalık yükü bakımından nörolojik hastalıklar içerisinde en üst sıradadır ve dünya çapında toplam 143 milyon DALY'den sorumludur. Aynı zamanda dünya çapında toplam DALY'nin %5,7'sinden sorumlu olup, tüm nedenler arasında üçüncü sırada yer almaktadır (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). İnme uzun süreli engelliliğin en önemli nedenlerinden biridir. Hem hastalar hem de aileleri için önemli sosyoekonomik ve psikolojik etkiler oluşturmaktadır. İnme sonrası ilk üç ay sağ kalan hastaların yarısı 5 yıl, üçte biri 10 yıl sonra da hayattadır. Sağ kalanların %60'ı kendi kendine

bakabilmekte, %75'i yardımsız yürüyebilmekte, %20'si ise kurumsal bakıma ihtiyaç duymaktadır. İnmenin hasta başına yaşam boyu finansal maliyetinin en az 60 milyon Amerikan doları olduğu ve Birleşik Krallık'ta inmeye bağlı finansal yükün koroner kalp hastalığı yükünün yaklaşık iki katı olduğu tahmin edilmektedir (WHO, 2006).

İnmeye bağlı ölüm ve engelliliğe yüksek oranda katkısı olan değiştirilebilir nedenlerin varlığı, inmenin küresel çapta kontrolü için ulaşılabilecek hedeflerin var olduğunu göstermektedir. Ancak nüfusun yaşlanması ve risk faktörlerinde son yıllarda hemen hemen tüm ülkelerde gözlenen artışlar nedeniyle inme halen başlıca halk sağlığı sorunlarından biri olmaya devam etmektedir.

4. DEMANS

Demans; bellek, dikkat, dil, öğrenme, yürütücü işlevler, muhakeme gibi fonksiyonlarda bozulma ile karakterize; kişinin günlük aktivitelerini bağımsız olarak gerçekleştirme yeteneğini etkileyen bir sendromdur (Shin, 2022). Demansa neden olan çok sayıda hastalık olmakla beraber Alzheimer hastalığı tüm vakaların %60-70'in oluşturmaktadır ve demansın en sık nedenidir. Alzheimer hastalığı dışında sık görülen demans nedenleri arasında vasküler demans, Lewy cisimcikli demans ve frontotemporal demans yer almaktadır (WHO, 2023b). Dünya çapında 2019 yılı itibarıyla 57,4 milyon demanslı kişi bulunmaktadır ve bu sayının 2050 yılında 152,8 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators, 2022).

Demans esas olarak yaşlı nüfusu etkileyen bir sorundur. Vakaların yalnız %2'si 65 yaşından önce görülmektedir. 65 yaş üzerinde, yaştaki her beş yıllık artış için prevalans ikiye katlanmaktadır (WHO, 2023b). Avrupa'da 65 yaş üstü bireylerde demans prevalansının %5,9 ile %9,4 arasında değiştiği bildirilmiştir. 85 yaş üzerinde ise prevalans %11,5 ile %39,0 arasında değişen düzeylere yükselmektedir (Berr vd., 2005). Kadınlarda demans prevalansı erkeklerden daha yüksektir ve dünya genelinde kadın:erkek oranı 1,69 olarak tahmin edilmektedir (GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators, 2022).

Demans için başlıca risk faktörü yaştır. Hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, sigara ve alkol kullanımı, yüksek serum kolesterol düzeyi, fiziksel inaktivite, depresyon varlığı demans için bilinen diğer risk faktörleridir.

Genetik nedenler de demans gelişiminde rol oynamaktadır (WHO, 2006; WHO, 2023b).

Demans tüm ölüm nedenleri arasında yedinci sırada yer almaktadır. Herhangi bir tipte demansı olan bireylerde demansı olmayanlara göre mortalite 5,9 kat fazladır. Alzheimer hastalarında tanıdan itibaren ortalama sağkalım süresi 5,8 yıldır (Liang vd., 2021; WHO, 2023b).

Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar küresel bazda toplam 28 milyon DALY'den sorumludur ve bu açıdan nörolojik hastalıklar içerisinde 3. sırada yer almaktadır. 1990-2016 yılları arasında Alzheimer hastalığı ve diğer demanslara bağlı DALY %117 oranında artmıştır. Nörolojik hastalıklar bakımından hastalık yükünün 60-84 yaş arasında baskın nedeni inme iken, 90 yaşından itibaren demanslar nörolojik yükün birincil nedenidir (GBD 2016 Neurology Collaborators, 2019).

Demans dünya çapında yaşamın geç dönemlerinde engelliliğin en önemli nedenlerinden biridir. Finansal maliyeti oldukça yüksektir ve resmi bakım hizmetleri (sağlık hizmetleri, sosyal hizmetler, bakım evleri vb.) ile birlikte gayri resmi bakımın (aile üyeleri tarafından ücretsiz verilen ve bu kişilerin gelirlerini olumsuz etkileyebilecek bakım hizmetleri) maliyetlerini de içermektedir (WHO, 2006). 2019 yılında demansın dünya genelinde 1,3 trilyon Amerikan doları düzeyinde finansal maliyet oluşturduğu tahmin edilmektedir. Bu maliyetin yaklaşık olarak yarısı günde ortalama beş saat bakım sağlayan gayri resmi bakım hizmetlerine atfedilmektedir. Ayrıca demansın ilerleyen süreçlerinde maliyetler de yükseliş trendi göstermektedir. Hastalık ilerledikçe tıbbi personel ve bakım ihtiyacı artmakta bu da resmi bakım hizmetlerinin maliyetini yükseltmektedir (WHO, 2006; WHO, 2023b).

5. PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinson hastalığı ağırlıklı olarak bradikinezi, tremor, rijidite ve postüral bozukluklar gibi motor semptomların varlığı ile karakterize kronik progresif bir nörodejeneratif hastalıktır (WHO, 2006). Parkinson hastalığı en sık görülen hareket bozukluğudur. Dünya çapında 8,5 milyondan fazla Parkinson hastasının olduğu tahmin edilmektedir. Tüm nörolojik hastalıklar içerisinde engellilik ve ölümün en hızlı artış gösterdiği hastalık olması bakımından dikkat çekicidir (WHO, 2022).

Metodolojik farklılıklar insidans ve prevalans tahminlerini zorlaştırırsa da genel olarak hastalığın insidansının 100.000 kişi-yılda 10 ile 50 arasında ve prevalansının 1000 kişide 1 ile 3 arasında değiştiği bildirilmektedir. Parkinson hastalığının prevalansı son 25 yılda ikiye katlanmıştır. Prevalans yaşla birlikte artmaktadır ve 50 yaşından önce hastalık nadir olarak gözlenmektedir (Elbaz vd., 2016; WHO, 2022). Bir araştırmada 45-54 yaş arası kadın ve erkeklerde Parkinson hastalığı prevalansı %1'in altında iken, bu sayının 85 yaş ve üzeri erkeklerde %4'e, kadınlarda %2'ye yükseldiği saptanmıştır (Simon vd., 2020). Hastalık erkeklerde daha sıktır ve bu durum kadınlarda östrojenin sağladığı nöroproteksiyon, erkeklerde mesleki maruziyetin daha fazla olması ve X'e bağlı genetik faktörler ile açıklanmaktadır (Elbaz vd., 2016).

Parkinson hastaları, benzer yaş ve cinsiyette olan ve bu hastalığa sahip olmayan bireylere kıyasla 1,26 ile 3,79 arasında değişen artmış bir ölüm riski ile karşı karşıyadır (Elbaz vd., 2016).

Hastalık genellikle genetik ve çevresel çok sayıda faktörün etkisinden kaynaklanan multifaktöriyel bir bozukluk olarak kabul edilmektedir. Parkinson hastalığı olan kişilerin yaklaşık %10-15'i birinci derece akrabalarında Parkinson hastalığı öyküsü olduğunu bildirmektedir (Elbaz vd., 2016). Araştırmalar hava kirliliği, pestisitler ve endüstriyel solventler gibi bazı çevresel faktörlere maruziyetin de Parkinson hastalığı riskini artırdığını göstermektedir (WHO, 2022).

Parkinson hastalığı tüm dünyada 3 milyondan fazla DALY'den sorumludur ve 1990-2006 yılları arasında DALY artışının en yüksek olduğu (%148) nörolojik hastalıktır. Aynı dönemde Parkinson hastalığına bağlı ölümlerin sayısı da %161 artmıştır (GBD 2016 Neurology Collaborators, 2019). İşlevselliği ve yaşam kalitesini artırmak için en etkili ilaç olan levodopa/karbidopa özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde erişilebilir değildir (WHO, 2022).

Parkinson hastalığının finansal yükü değerlendirildiğinde, sağlık hizmetlerinden kaynaklanan yıllık finansal maliyetin kontrol popülasyonuna kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğu görülmektedir. Yıllık bazda Parkinson hastaları hastanede yaklaşık iki gün daha fazla, uzun süreli bakım kurumlarında ise 43 gün daha fazla geçirmektedir. Yıllık toplam finansal maliyet, indirekt maliyetler eklenmeden önce bile kontrol popülasyonunun iki katından fazladır (WHO, 2006).

6. MULTİPL SKLEROZ

Multipl skleroz, inflamasyon ve demyelinizasyon ile karakterize otoimmün bir santral sinir sistemi hastalığıdır (WHO, 2006). Genellikle yaşamın üretken dönemlerinde ortaya çıkması nedeniyle bireyler, aileleri ve toplum üzerinde önemli etkiler oluşturabilen bir hastalıktır. 2020 yılında küresel çapta toplam 2,8 milyon multipl skleroz hastası bulunmaktadır ve bu sayı 2013 yılındaki toplam hasta sayısına kıyasla %30 daha fazladır. Dünya genelinde multipl skleroz prevalansı 100.000 kişide 35,9 [35,87-35,95 (%95 GA)] olarak tahmin edilmektedir. İnsidans ise 100.000 kişi-yılda 2,1 [2,09-2,12 (%95 GA)] düzeyindedir (Walton vd., 2020).

Multipl skleroz prevalansı Avrupa ve Kuzey Amerika'da diğer bölgelere kıyasla daha yüksektir. Prevalansın düşük olduğu Asya'da epidemiyolojik araştırma sayısı azdır ancak nörolog ve MR'a erişimin giderek artması sayesinde tanı alan hasta sayısı da artmaktadır. Multipl skleroz prevalansı 2013'ten bu yana dünyanın her bölgesinde artış göstermektedir (WHO, 2006; Walton vd., 2020).

Kadınlarda multipl skleroz riski erkeklerin iki katıdır ve bazı ülkelerde kadın:erkek oranı 4:1'e kadar yükselmektedir (Walton2020). Ayrıca son yıllarda bu oran kadın yönünde artış trendi göstermektedir. Geç yaşta gebelik, oral kontraseptif kullanımı, obezite, sigara kullanımı, fiziksel inaktivite ve stres gibi çok sayıda faktörün bu duruma yol açabileceği düşünülmektedir (Leray vd., 2016).

Hastalık beyaz ırkta daha yaygın görülmektedir. Multipl skleroz genellikle 30 yaş civarında başlamaktadır ancak tanı yaşı ülkeler arasında farklılık göstermektedir (WHO, 2006).

Multipl skleroz hastalarında mortalite açısından genel popülasyonla karşılaştırıldığında bir artış mevcuttur. Hastalığın beklenen yaşam süresini 6 ile 14 yıl arasında azalttığı bildirilmektedir. Başlıca ölüm nedenleri arasında enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserler yer almaktadır (Leray vd., 2016).

Multipl skleroz hem genetik hem de çevresel risk faktörlerinin hastalık riskine katkıda bulunduğu multifaktöriyel bir bozukluktur. Bununla beraber hastalığın spesifik nedenleri halen kesin olarak bilinmemektedir ve hastalığın önlenmesine yardımcı olabilecek net olarak ortaya koyulmuş bir faktör mevcut değildir. EBV enfeksiyonu, altta yatan mekanizma aydınlatılmamış olsa da

multipl skleroz gelişme riskini artıran bir faktör olarak bildirilmiştir. Ayrıca sigara kullanımı ve D vitamini eksikliğinin de birer risk faktörü olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (Leray vd., 2016).

Dünya çapında 1 milyondan fazla DALY'den sorumlu olan multipl skleroz erken başlangıç yaşı ve değişen derecelerde fonksiyonel kayıp nedeniyle bireylerin yaşantısını belirgin düzeyde etkilemektedir. Azalan üretkenlik hastalar için önemli bir gelir kaybına yol açmaktadır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada multipl skleroz tanısı aldığı anda bir işte çalışmakta olan hastaların ve yakınlarının %53'ünün işinden ayrılmak zorunda kaldığı gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada ABD'de multipl sklerozun toplam ekonomik yükünün 85,4 milyar Amerikan doları olduğu tahmin edilmiştir. Hastalar için kişi başı yıllık ek tıbbi maliyet ortalama 65.612 Amerikan doları olarak saptanmış ve bu finansal maliyetin en büyük kısmını kişi başı 35.154 Amerikan doları ile hastalığı modifiye edici tedavilerin oluşturduğu ortaya koyulmuştur (WHO, 2006; GBD 2016 Neurology Collaborators, 2019; Bebo vd., 2022).

Genç erişkin yaş grubunda önemli bir morbidite nedeni olan multipl skleroz tam olarak aydınlatılamamış, dünyanın belirli bölgelerinde epidemiyolojik araştırmaların oldukça az sayıda olduğu ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulan bir hastalık olarak dikkat çekmektedir.

7. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ

Beyin ve diğer santral sinir sistemi tümörleri 100'den fazla histolojik alt tipte ve farklı epidemiyolojik özellikler içeren geniş bir gruptur. Santral sinir sistemi tümörleri çok sık görülmemekle beraber yüksek fataliteleri nedeniyle ciddi bir hastalık yükü oluşturmaktadır (Miller vd., 2021).

Santral sinir sistemi tümörleri, 0-14 yaş arası çocuklarda en sık görülen kanser ve 15-19 yaş arası adolesanlarda en sık görülen ikinci kanser türüdür. Çocuk ve adolesan grupta, beyin ve diğer santral sinir sistemi tümörlerinin büyük bir bölümünü malign tümörler oluşturmaktadır ve yaşa göre düzeltilmiş insidansı 100.000'de 3,55'tir. Bu grupta malign olmayan santral sinir sistemi tümörlerinin insidansı ise 100.000'de 2,60 düzeyindedir. 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde saptanan santral sinir sistemi tümörlerinin ise büyük bölümü malign olmayan tümörlerdir ve yaşa göre düzeltilmiş insidansı 100.000'de 22,38'dir. Bu yaş grubunda malign tümörler daha az görülmektedir ve yaşa

göre düzeltilmiş insidansı 100.000’de 8,5 olarak bildirilmiştir. Santral sinir sistemi tümörleri, 40 yaş üzeri yetişkinlerde en sık görülen 8. kanser türüdür (Ostrom vd., 2021).

Malign santral sinir sistemi tümörleri erkeklerde, malign olmayanlar ise kadınlarda daha fazla görülmektedir. Çocukluk çağında cinsiyetler arası fark daha azdır, bu yüzden endojen hormonlara yaşam boyu maruziyetin bir etkisi olarak cinsiyete bağlı farklılıkların ortaya çıktığı düşünülmektedir (Miller vd., 2021).

Santral sinir sistemi tümörleri için genetik ve çevresel risk faktörlerini belirlemeyi amaçlayan araştırmalar sürmektedir. Beyin tümörleri ile ilgili saptanmış tek çevresel risk faktörü iyonize radyasyona maruziyettir. Daha önce tedavi amaçlı kranial radyasyon alan bireyler yaşamın ilerleyen dönemlerinde beyin tümörleri açısından risk altındadır. Genetik faktörler de risk artışına sebep olmaktadır. Sinir sistemi tümörü gelişme riskini artıran çeşitli genetik sendromlar tanımlanmıştır (Miller vd., 2021).

Malign santral sinir sistemi tümörü tanısı konan hastalarda beş yıllık sağkalım %36 olarak bulunmuştur. Ancak sağkalım yaşa göre önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Çocuk ve adolesan yaş grubunda bu değer %80 civarında iken, 40 yaş ve üstü erişkinlerde %30’un altındadır. Malign olmayan tümörlerde ise 65 yaş ve üzerindeki bireyler için beş yıllık sağkalım %84, 65 yaş altındakilerde %95’ten yüksek bulunmuştur (Miller vd., 2021).

“Küresel Hastalık Yüku” çalışmasının 2016 yılı için bildirdiği beyin ve diğer santral sinir sistemi kanserleriyle ilişkili DALY toplamda 7 milyonun üzerindedir (GBD 2016 Neurology Collaborators, 2019). Ayrıca adolesan kanserleri arasında DALY yüküne en çok katkıda bulunan ikinci grup olduğu belirlenmiştir. Santral sinir sistemi tümörlerine bağlı DALY ve ölümler en fazla Doğu Asya, Batı Avrupa ve Güney Asya’da meydana gelmiştir. Santral sinir sistemi kanserleri ile ilişkili olarak küresel bazda insidans, DALY ve ölümlerin 1990 yılından 2019’a dek önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Yaşa standardize mortalite ve yaşa standardize DALY oranı son otuz yılda azalırken, yaşa standardize insidans hızı düzenli bir şekilde artmaya devam etmektedir (Fan vd., 2022).

Nörolojik hastalıklarla ilgili epidemiyolojik araştırmalar bu hastalıkların halk sağlığı açısından önemli bir küresel sorun olduğunu ortaya koymaktadır. Bazı nörolojik hastalıkların prevalansındaki artış trendi dikkat çekicidir. Buna

rağmen çeşitli nörolojik hastalıklara ait değiştirilebilir risk faktörlerinin varlığı, uygun müdahalelerle bu hastalıkların insidansının belirgin düzeyde azaltılabileceğini göstermektedir. Nörolojik hastalıklarla ilgili epidemiyolojik araştırmaların artırılması ve uygun önleyici programların geliştirilip uygulanması, küresel çapta nörolojik hastalık yükünün azaltılması bakımından önemli katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Banerjee, P. N., Filippi, D., & Hauser, W. A. (2009). The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy research*, 85(1), 31-45. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003
- Bebo, B., Cintina, I., LaRocca, N., Ritter, L., Talente, B., Hartung, D., ... & Yang, G. (2022). The economic burden of multiple sclerosis in the United States: estimate of direct and indirect costs. *Neurology*, 98(18), e1810–e1817. doi: 10.1212/WNL.000000000000200150
- Begley, C. E., Famulari, M., Annegers, J. F., Lairson, D. R., Reynolds, T. F., Coan, S., ... & Rocca, W. A. (2000). The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia*, 41(3), 342–351. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00166.x
- Berr, C., Wancata, J., & Ritchie, K. (2005). Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 15(4), 463-471. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.003
- Donkor E. S. (2018). Stroke in the 21st century: a snapshot of the burden, epidemiology, and quality of life. *Stroke research and treatment*, 2018, 3238165. doi: doi.org/10.1155/2018/3238165
- Elbaz, A., Carcaillon, L., Kab, S., & Moisan, F. (2016). Epidemiology of Parkinson's disease. *Revue Neurologique*, 172(1), 14–26. doi: 10.1016/j.neurol.2015.09.012
- Espinosa-Jovel, C., Toledano, R., Aledo-Serrano, Á., García-Morales, I., & Gil-Nagel, A. (2018). Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. *Seizure*, 56, 67-72. doi: 10.1016/j.seizure.2018.02.002
- Ettinger, A. B., Copeland, L. A., Zeber, J. E., Van Cott, A. C., & Pugh, M. J. (2010). Are psychiatric disorders independent risk factors for new-onset epilepsy in older individuals?. *Epilepsy & Behavior*, 17, 70–74. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.10.010
- Fan, Y., Zhang, X., Gao, C., Jiang, S., Wu, H., Liu, Z., & Dou, T. (2022). Burden and trends of brain and central nervous system cancer from 1990 to 2019 at the global, regional, and country levels. *Archives of Public Health*, 80(1), 209. doi: 10.1186/s13690-022-00965-5
- Feigin V. L. (2019). Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: assessing the past, the present, and envisioning the future.

- International Journal of Stroke*, 14(3), 223–237. doi: 10.1177/1747493019832996
- Feigin, V. L., Vos, T., Nichols, E., Owolabi, M. O., Carroll, W. M., Dichgans, M., ... & Murray, C. (2020). The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *The Lancet. Neurology*, 19(3), 255–265. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30411-9
- Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C. S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D. L., & Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 88(3), 296–303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509
- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Public Health*, 7(2), e105–e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8
- GBD 2016 Neurology Collaborators (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology*, 18(5), 459–480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X
- GBD 2019 Stroke Collaborators (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurology*, 20(10), 795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
- Heaney, D. C., MacDonald, B. K., Everitt, A., Stevenson, S., Leonardi, G. S., Wilkinson, P., & Sander, J. W. (2002). Socioeconomic variation in incidence of epilepsy: prospective community based study in south east England. *BMJ*, 325, 1013–1016. doi: 10.1136/bmj.325.7371.1013
- Jensen, R., & Stovner, L. J. (2008). Epidemiology and comorbidity of headache. *The Lancet. Neurology*, 7(4), 354–361. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70062-0
- Krishnamurthi, R. V., Ikeda, T., & Feigin, V. L. (2020). Global, regional and country-specific burden of ischaemic stroke, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage: a systematic analysis of the Global

- Burden of Disease Study 2017. *Neuroepidemiology*, 54(2), 171–179. doi: doi.org/10.1159/000506396
- Leray, E., Moreau, T., Fromont, A., & Edan, G. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, 172(1), 3–13. doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.006
- Levira, F., Thurman, D. J., Sander, J. W., Hauser, W. A., Hesdorffer, D. C., Masanja, H., ... & Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy. (2017). Premature mortality of epilepsy in low-and middle-income countries: a systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 58(1), 6-16. doi: 10.1111/epi.13603
- Liang, C. S., Li, D. J., Yang, F. C., Tseng, P. T., Carvalho, A. F., Stubbs, B., ... & Chu, C. S. (2021). Mortality rates in Alzheimer's disease and non-Alzheimer's dementias: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Healthy Longevity*, 2(8), e479–e488. doi: 10.1016/S2666-7568(21)00140-9
- Linde, M., Gustavsson, A., Stovner, L. J., Steiner, T. J., Barré, J., Katsarava, Z., ... & Andrée, C. (2012). The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *European Journal of Neurology*, 19(5), 703–711. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x
- Manzoni, G. C., & Stovner, L. J. (2010). Epidemiology of headache. *Handbook of Clinical Neurology*, 97, 3-22. doi: 10.1016/S0072-9752(10)97001-2
- Miller, K. D., Ostrom, Q. T., Kruchko, C., Patil, N., Tihan, T., Cioffi, G., ... & Barnholtz-Sloan, J. S. (2021). Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(5), 381-406. doi: 10.3322/caac.21693
- Ostrom, Q. T., Francis, S. S., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2021). Epidemiology of brain and other CNS tumors. *Current neurology and neuroscience reports*, 21(12), 68. doi: 10.1007/s11910-021-01152-9
- Ottman, R., Barker-Cummings, C., Leibson, C. L., Vasoli, V. M., Hauser, W. A., & Buchhalter, J. R. (2011). Accuracy of family history information on epilepsy and other seizure disorders. *Neurology*, 76(4), 390-396. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182088286
- Shin J. H. (2022). Dementia epidemiology fact sheet 2022. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 46(2), 53-59. doi: 10.5535/arm.22027

- Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020). Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*, 36(1), 1–12. doi: 10.1016/j.cger.2019.08.002
- Stovner, L. J., Zwart, J. A., Hagen, K., Terwindt, G. M., & Pascual, J. (2006). Epidemiology of headache in Europe. *European Journal of Neurology*, 13(4), 333–345. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01184.x
- Stovner, L. J., Hagen, K., Jensen, R., Katsarava, Z., Lipton, R., Scher, A., ... & Zwart, J. A. (2007). The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 27(3), 193–210. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x
- Thurman, D. J., Beghi, E., Begley, C. E., Berg, A. T., Buchhalter, J. R., Ding, D., ... & ILAE Commission on Epidemiology. (2011). Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*, 52, 2–26. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03121.xILAE
- Thurman, D. J., Logroscino, G., Beghi, E., Hauser, W. A., Hesdorffer, D. C., Newton, C. R., ... & Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy. (2017). The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: a systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 58(1), 17–26. doi: 10.1111/epi.13604
- Vossel, K. A., Beagle, A. J., Rabinovici, G. D., Shu, H., Lee, S. E., Naasan, G., ... & Mucke, L. (2013). Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA Neurology*, 70(9), 1158–1166. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.136
- Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., ... & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis*, 26(14), 1816–1821. doi:10.1177/1352458520970841
- World Health Organization. (2006). Neurological disorders: public health challenges. Geneva: WHO Press.
- World Health Organization. (2016). Headache disorders [Factsheet]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>

World Health Organization. (2022). Parkinson disease [Factsheet]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>

World Health Organization. (2023a). Epilepsy [Factsheet]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>

World Health Organization. (2023b). Dementia [Factsheet]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

World Stroke Organization. (2022). Global Stroke Fact Sheet 2022 [Factsheet]. Erişim adresi: https://www.world-stroke.org/assets/downloads/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet.pdf

BÖLÜM 10

NÖROLOJİK HASTALIKLARIN TANISINDA NANOTEKNOLOJİK YAKLAŞIM: BİYOSENSÖRLER

Öğr. Gör. Dr. Çağla ÇELİK¹ Dr. Öğr. Üyesi Güven AKÇAY²
Prof. Dr. İsmail ÖÇSOY³

¹ Hitit Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Eczacılık Hizmetleri Bölümü Çorum, Türkiye. caglcel@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-5703-2375

² Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü Biyofizik Anabilim Dalı Çorum, Türkiye. guvenakcay@hitit.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-3418-8825

³ Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Bölümü Kayseri, Türkiye. ismailocsoy66@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-5991-3934

GİRİŞ

Biyosensörler, nörolojik hastalığın metabolik, proteomik ve genomik biyobelirteçlerini hızlı, hassas ve doğru bir şekilde tanımlayabilmektedir. Birçok nörolojik hastalık tek bir enzimin (örneğin, fenilketonüri hastalığında zeka geriliğinin fenilalanin hidroksilaz seviyesinin azalmasıyla ilişkisi) veya genomik elementin (örneğin, Huntington hastalığında çok sayıda deoks nükleotid üçlü tekrarları) aktivitesinin test edilmesiyle tanımlanabilir. Tükürük, idrar, serum veya beyin omurilik sıvısından (BOS) çoklu genomik ve proteomik nörolojik hastalık işaretleyicilerini tespit edebilen sağlam bir sensör dizisi, doğru tanıolasılığını artırabilir.

Çoğu nörolojik hastalık için kesin tanı koyabilecek tek bir test yoktur. Tıbbi öykünün alınması ve çoklu nörolojik muayenelere ek olarak manyetik rezonans görüntüleme, elektromiyografi ve elektroensefalografi gibi testler yapılır. Belirlenen durumlarda, tek bir veya sınırlı sayıda biyokimyasal veya genetik biyobelirteç(ler) için testler yapılır. Geleneksel biyokimyasal testler arasında immünoassay (örneğin, Alzheimer hastalığında *amiloid-β* peptidleri için enzime bağlı immünosorbent testi, ELISA) ve enzimatik test (örneğin, Tay-Sachs için hexosaminidase A testi) yer alır. Konvansiyonel genetik testler kullanılarak gen mutasyonu PCR (örneğin Tay-Sachs için alele özgü PCR) veya RT-PCR (örneğin retroviral saptama) kullanılarak tespit edilir. Geleneksel immünoassay yönteminin dezavantajları arasında zayıf hassasiyette sonuç vermesi, zaman alıcı olması ve tekniklerin otomatikleştirilmesinin zorluğu yer almaktadır. Oldukça hassas olmasına rağmen, PCR tabanlı yöntemlerin bir dezavantajı, maliyetli olabilen ve sistemin güvenilirliğini azaltabilen polimeraz enzim fonksiyonuna dayanmasıdır (Lin & Ju, 2005). İmmünosensörler, mikro diziler ve nonenzimatik amplifikasyon tekniklerinin nörolojik hastalık dahil olmak üzere hastalıkların teşhisinde bahsedilen dezavantajları önemli ölçüde azaltması beklenmektedir. Biyosensörler şu anda sadece teşhis işlevi görmekle kalmamakta, aynı zamanda karmaşık hastalık belirteçlerinin bileşenlerini belirleyebilen doku kaynaklı ve genom tabanlı biyobelirteçlerin ortaya çıkarılmasını da sağlamaktadır.

Hekimlerin nörolojik hastalıklar için tanı süreci karmaşıktır. Biyolojik sıvılardaki analitlerin ölçümleri rutin olarak klinik laboratuvarlarda gerçekleştirilir. Geleneksel laboratuvar testlerine hızlı sensör tabanlı yöntemler eklenerek tanı süreci hızlandırılabilir. Hastalar için biyosensörlerin mevcudiyeti hastalığın takibini büyük ölçüde

kolaylaştırılabilir. Birçok durumda, kan ve idrarda hastalığın ilerleme, iyileşme veya ilaç tedavisine yanıt durumunu gösterebilecek biyobelirteçler mevcuttur (Szilvás et al., 2001). Glikoz, gebelik ve HIV tanısına yönelik bulunan evde uygulanabilen test kitlerinin aksine, şu anda piyasada bir hastanın nörolojik sağlık durumunu takip etmesini sağlayan bir ürün bulunmamaktadır. Aynı şekilde, nörolojik hastalıkların klinik biyobelirteç profilinin çıkarılmasına yönelik bir sağlık sektörü standardı da bulunmamaktadır.

NÖROLOJİK HASTALIKLARDA BİYOSENSÖRLER

Biyosensörler, biyolojik kökenli yüksek afiniteli bir tanıma probu ve kimyasal sinyalleri elektriksel veya optik çıktılara dönüştüren bir dönüştürücüden oluşan analitik cihazlardır. Genel olarak, tüm sensörler algılama sınırlarının düşürülmesi, birden fazla analitin veya sinyalin paralel olarak algılanması ve sinyal amplifikasyonu gibi hedeflerden birine veya daha fazlasına ulaşmak için tasarlanmıştır.

Çeşitli hastalıklar için kullanılan biyosensörler de dahil olmak üzere mevcut biyosensörler tükürük, idrar, kan, BOS veya ilgili dokudaki genetik hedefleri veya biyokimyasal analitleri analiz edebilmektedir. Nörolojik hastalıklarda hastalık biyobelirteç tespit dizisi, genel sinir sistemi tutulumunu gösterebilen ancak belirli bir hastalığı tanımlamayan birden fazla hedefin test edilmesini içerir.

Biyosensörler genomik, proteomik veya biyokimyasal analizler için biyo- algılama platformlarından oluşmuştur. Genomik algılamanın özgülüğü ve duyarlılığı, genomik algılamanın nükleik asit bazları arasındaki hidrojen bağının termal ayrışmasına dayanmaktadır. İmmünolojik temelli algılama durumunda biyokimyasal algılamanın spesifikliğı ve hassasiyeti, prob-analit kompleksinin ayrışma sabitine veya Kd, bağlıdır. Bu kompleks sadece hidrojen bağına değil aynı zamanda elektrostatik kuvvetlere, π -bağına ve van der Waals kuvvetlerine de bağlıdır.

Hastanın tedaviye duyarlılığı ve toleransı, önemli ağrı ve enflamasyonla ilişkili nörolojik hastalığı olan bireyler için uygun bakım yönteminin seçilmesinde çok önemlidir. Kanser ve nörolojik hastalık semptomları arkasındaki mekanizmaları anlamak ve biyobelirteçleri ağrı, stres ve enflamasyonla ilişkilendirmek mevcut tedavi yöntemlerini ileri seviyelere taşıyabilme potansiyeline sahiptir. Bu doğrultuda interlökinler (IL'ler), interferon- α ve tümör nekroz faktörü (TNF) dahil olmak üzere ağrı duyarlılığı ve kronik inflamasyon için birçok biyobelirteç tanımlanmıştır

(Chevalier et al., 2005; Kopp et al., 2005; Raison, Demetrashvili, Capuron, & Miller, 2005). Bu yolların aktivasyonu, nörolojik hastalık, kanser ve kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere birçok karmaşık hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır.

Yakın zamana kadar, sitokin üretimi ile ilişkili genler iyi anlaşılmamıştı. Ağrı ve enflamasyonda rol oynadığı bilinen sitokinlere ek olarak, yeni bir çalışma sitokin üretimi ile ilişkili bir gen tanımlamıştır. Selenoprotein S (SEPS1) geni, bir inflamasyon aracısı olarak tanımlandı (Curran et al., 2005). SEPS1 polimorfizmleri tanımlandı ve plazmada IL-6, IL-1- β ve TNF- α sitokinlerinin yüksek seviyeleri ile güçlü bir şekilde ilişkilendirildi. Bu bilgi, sensörlerin ağrı ve iltihaplanma ile ilişkili gen polimorfizmlerini belirlemesine ve strese yatkınlık riskini aydınlatmasına izin verecektir. Ağrı duyarlılığı, nörolojik hastalığın biyobelirteç verileriyle birleştirildiğinde, bireysel hasta duyarlılık profilleri oluşturmak için güçlü bir araç sağlayabilir. Böylece bireye özgü tıp, ticari olarak mevcut teknoloji ile çeşitli, çok katlı platformlardagerçekleştirilebilir.

Biyomarker Örtüşmesi

Birden fazla hastalık veya sendromda ortak biyobelirteç bulunabilir. Örneğin, birkaç farklı kanser etiyojijisinde ortak tümör belirteci bulunabilir. İnterlökinler enflamasyon için genel belirteçlerdir, ancak aynı zamanda ağrı duyarlılığının göstergeleridir. Miyelin temel proteini, travmatik sinir hasarı sırasında salınır, ancak aynı zamanda multipl skleroz (MS) için güçlü bir göstergedir. Bunlar, tek bir belirtecin belirli bir hastalık için patognomonik olmadığı örneklerdir. Multiplex sensörler, biyobelirteç çakışması sorununu ele almak için kullanılabilir (Glinsky, Berezovska, & Glinskii, 2005; X. Wang et al., 2005).

Mevcut Biyosensör Teknolojisi

Nörolojik hastalıklar için biyosensörlerin işlevi iki yönlüdür; biyobelirteç keşfi için ve teşhis araçları olarak kullanılabilirler. Burada ele alınan sensörler, piyasada mevcut kitler ve deneysel metodlar dahil olmak üzere geniş bir teknoloji yelpazesini içermektedir. Bu sensörler, geleneksel tahlillerle karşılaştırılabilir veya daha iyi tespit limitleri sergilemektedir. Şu anda klinik laboratuvarlarda nörolojik hastalıkların teşhisi için kullanılan birçok prosedür çok adımlı immünoassaylerden oluşmaktadır. İmmünoassay testler antikor (Ab)-antijen (Ag) bağlanmasına dayandığından, bu tür testler Biacore SPR (yüzey plazmon rezonansı), Roche Diagnostics'in el tipi terapötik ilaç monitörü ve diğer gelişmiş Ab tabanlı tanı araçları gibi

biyosensör sistemlerinde çalışmak üzere kolayca dönüştürülebilir.

İmmünosensörler

İmmünosensörler Ab ve Ag arasındaki bağlanma olayına dayanmaktadır. İmmobilize Abs veya immüoglobulinler spesifik Ag'lerin varlığını tespit etmek için kullanılır veya tersine immobilize immünojenik peptitler biyolojik sıvılarda spesifik Abs'lerin varlığını tespit etmek için kullanılır. Bu sensörler, zaman alan ayırma ve yıkama adımlarını en aza indirir ve bazı durumlarda ortadan kaldırır ve çeşitli fiziksel dönüştürücülerin sağladığı kolaylıktan yararlanır. Birçok immünosensör asit (örn. HCl, H₂SO₄), baz (örn. tetraetilamin), denatüran (örn. üre) veya yüksek tuza daldırıldıktan sonra rejenere edilebilir. Rejenere edilen probler uygun maliyetle yeniden kullanılabilir.

Geniş bir immünosensör sınıfı, nörolojik biyobelirteçlerin tespiti ve nicelleştirilmesi için SPR'yi kullanmaktadır. AD tespiti için, SPR'ye dayalı nano ölçekli bir optik biyosensör, amiloid- β türevi yayılabilir ligandlar (ADDL'ler) ile spesifik anti-ADDL Abs arasındaki etkileşimin kantitatif tahlili için kullanılmıştır. Biacore SPR sistemleri, HD için patolojik eşiği belirlemek üzere normal ve genişlemiş poliglutamin yollarını karakterize etmek için kullanılmıştır (Bennett et al., 2002). HD özellikli belirteci kolayca tanımlanabilir, ancak başlangıç yaşı ve hastalığın seyrinin daha iyi anlaşılması için ek belirteçlere ihtiyaç vardır.

SPR ayrıca kanser biyobelirteçlerinin tespiti için de yaygın olarak kullanılmaktadır. Prostat kanseri belirteci olan prostat spesifik antijenin (PSA) nano ile femtomolar seviyelerde tespiti için birçok örnek mevcuttur (Huang et al., 2005; Yu, Persson, Löfås, & Knoll, 2004). PSA'nın mikrokantilever ve amperometrik tespiti için başka örnekler de vardır (Lee et al., 2005; Sarkar, Pal, Ghosh, Setford, & Tothill, 2002; Wee et al., 2005). Bir başka kanser teşhis modeli de akut löseminin klinik immünofenotiplemesi için piezoelektrik immünosensör dizisidir (H. Wang et al., 2004). Probun rejenerasyonu, hedefin yüksek molar üre içinde denatürasyonu yoluyla gerçekleştirilmiştir (Yang et al., 2005). Başka bir örnekte, orofarenks kanseri hastalarında insan tükürüğünde pikomolar IL-8 seviyeleri SPR kullanılarak

%3'ten daha az varyasyon katsayısı ile tespit edilmiştir (Yang et al., 2005). IL- 8 enflamasyonun bir göstergesi olmakla birlikte kanser ve strese yatkınlık içinenel bir belirteçtir.

Ultrasonik radyasyon, meme kanseri Ag için Ab tabanlı bir

immünoensörün ucuz rejenerasyonu için test edilmiştir (Moreno-Bondi, Mobley, Alarie, & Vo-Dinh, 2000). Probun yeniden kullanımı için Ab-Ag çiftini ayrıştırabilen ultrasonik radyasyon, güçlü asitlerin veya bazların kullanılmasını gerektirmez. Aynı araştırma grubu, birden fazla hedefin eşzamanlı tespitini gerçekleştiren Ab tabanlı çoklu analit sistemleri üzerinde de çalışmıştır (Moreno-Bondi, Alarie, & Vo-Dinh, 2003). Genellikle biyoçip olarak adlandırılan bu teknolojinin birçok versiyonu mevcuttur. Örneklerden biri, hem patojenik bakterileri hem de bakteri türevi Ag'leri "önemli bir çapraz reaktivite olmaksızın" tek bir platformda tespit eden floresan tabanlı dokuz analit dizili sensördür (Taitt, Anderson, Lingerfelt, Feldstein s, & Ligler, 2002).

SPR, karmaşık analitleri tespit etmek için de kullanılmıştır. Peptit etiketli metastatik epitelyal kanser hücrelerinin akan kandan etkili ve seçici bir şekilde yakalanması yakın zamanda SPR kullanılarak gösterilmiştir (Aggarwal, Janssen, Wadkins, Harden, & Denmeade, 2005). Bu peptidler uygun yüzeylere immobilize edildiğinde hem in vivo hem de ex vivo hücre ayırma cihazlarında kullanılabilir. Virüsleri, bakterileri veya nörolojik hastalıkların tanısında etkili olan hücreleri bağlayan seçici peptitler SPR sistemine dahil edilebilir. Gelecekte yüksek seçiciliğe sahip uygun maliyetli aptamerler bu uygulamada peptitlerin yerini alabilir.

Roche Diagnostik, şu anda bakım noktası testlerinde (Point of Care Tests- POCT) terapötik ilaç izleme (TDM) için FDA onaylı, patentli bir elektrokimyasal immünoensör teknolojisi sunmaktadır. El tipi bir cihaza ek olarak tasarlanan immobilize Abs, biyolojik numunelerdeki ilaç konsantrasyonlarını tespit etmek için kullanılır. Tespit Ab tabanlı olduğundan, Roche TDM teknolojisi ND biyobelirteçlerinin Ab tespitine kolayca uyarlanabilir.

Microarray Teknolojisi

Biyobelirteç keşfi için protein veya peptit bazlı çipler kullanılmıştır. CIPHERGEN Biosystems, Inc. biyomarker keşfi ve analizi için ProteinChip platformunu sunmaktadır. Bu platform kullanılarak AD'nin belirlenmesi için kapsamlı biyobelirteç panelleri tanımlanmıştır (Carrette et al., 2003; Choe, Dutt, Relkin, & Lee, 2002). CIPHERGEN protein dizileri, yüzey geliştirilmiş lazer desorpsiyon/ionizasyon uçuş kütle spektrometresi (SELDI-TOF) kullanarak BOS örneklerinden yeni bir erken evre AD biyobelirteçleri paneli tanımlamıştır. Toplam yirmi yedi belirteç, beş farklı katı faz kimyası kullanılarak karakterize edilmiştir (Carrette et al., 2003). Dört belirteçten oluşan çok belirteçli bir prototip test, kör bir test setinde

yüksek hassasiyet ve özgüllükle hafif AH'yi kontrol bireylerinden ayırt edebilmiştir.

Luminex boncuk tabanlı dizi sistemleri, hem nükleik asit (örn. cDNA) hem de protein (örn. Ab) kompleksli probalar kullanarak analitlerin çoklu tespitine ve miktarının belirlenmesine olanak tanır. Luminex sistemlerinin kullanıldığı araştırmalarda, klinik kanser hastalarından alınan 756 serum karakterize edilmiştir. Birçoğu serviks kanseri gibi proliferatif hastalıklara neden olan 100'den fazla farklı insan papillomavirüsü (HPV) bulunmaktadır. Bu çalışmada, 27 in situ afinite ile saflaştırılmış rekombinant HPV proteinine karşı Abs'lerin eş zamanlı tespiti gerçekleştirilmiştir (Waterboer et al., 2005).

SuperArray Bioscience Corporation, Plexigen'in geneCube teknolojisini içeren ve yığılmış tespit dizilerini kullanan yüksek verimli gen ifadesi profili sağlar. Diziler nükleik asitler, proteinler veya Abs ile işlevselleştirilebilir ve biyolojik sıvılarda çok çeşitli katranları taramak için kullanılabilir. Teknoloji yüz binlerce numuneyi günler içinde analize edebilir.

Amplifikasyon ve Kantifikasyon Teknolojileri

Hastalıkların erken teşhisinin geleneksel metodlarla tespitini zorlaştıran sorunlardan biri, biyolojik sıvılardaki biyobelirteçlerin düşük konsantrasyonda bulunmasıdır. Burada tartışılan tekniklerin çoğu son derece hassas ve seçicidir ve nanomolar, femtomolar gibi etkileyici tespit seviyelerine sahiptirler. Tespit seviyeleri konusunu doğrudan ele alan system biyobarkod sistemidir. Esasen enzimatik olmayan bir amplifikasyon yöntemi olan ve Northwestern'da Chad Mirkin ve arkadaşları tarafından geliştirilen biyobarkod tahlili, küçük miktarlarda nükleik asit, protein, küçük moleküller ve metal iyonlarını tespit etmek için hızlı, hassas, ucuz, enzim içermeyen bir yöntem olarak umut vaat ettiğini göstermiştir (Georganopoulou et al., 2005). Daha önce BOS'taki patojenik Alzheimer hastalığı belirteçlerinin daha az invaziv tespiti düşük biyobelirteç konsantrasyonları (<1 pikomolar) nedeniyle mümkün olmamışken, barkod tahlili BOS'taki amiloid- β türevi AD belirtecini 100 fM- 100 aM'de tespit edebilmiştir. Özellikle, sinyali yükseltmek için bir PCR adımı ile birleştirildiğinde biyobarkod tahlili, PSA'yı geleneksel ELISA'dan 6 kat daha yüksek hassasiyette tespit edebilir (Nam, Stoeva, & Mirkin, 2004). Barkod tahlili ayrıca Alzheimer hastalığı biyobelirteci olan tau proteininin tespiti için de kullanılmıştır. Daha önce invaziv tümör biyopsisi veya postmortem beyin histolojisi yoluyla analiz

edilen biyokimyasal belirteçler, biyobarkod tahlili ve genomik (örneğin sitokin ifadesi için SEPS1 geni) gibi daha hassas tespitlerin bir sonucu olarak artık idrarda, kanda veya BOS'ta tespit edilebilir (Curran et al., 2005; Georganopoulou et al., 2005; Haes, Chang, Klein, & Van Duyne, 2005).

Sensör teknolojisi ile ilgili zorluklardan biri de numunenin alınması ile veri çıkışı arasındaki zaman aralığıdır. Kitap bölümünde açıklanan tüm platformlar, numunenin sensör cihazına uygulanmasından itibaren 1 saat içinde veri çıkışı sağlayabilir. Genel olarak en çok zaman alan adım, cihaz için numune hazırlama, genomik dizilerin amplifikasyonu veya numuneden tespit edilecek ligandın serbest bırakılmasıdır. Bu işlem birkaç saat gerektirebilir. Cihazdan çıkan verilerin yorumlanması ve istatistiksel analiz için ek zamana ihtiyaç vardır. Buna ek olarak, verilerin hastanın klinik görünümü ve önceki tıbbi geçmişiyle de ilişkilendirilmesi gerekmektedir. Bu sebeple nörolojik hastalıkların tanısının tek bir laboratuvar testine dayalı olarak belirlenemeyeceğine, ancak klinik sunumla korelasyon içermesi gerektiğine inanıyoruz.

PAZAR TALEBİ

Genel olarak biyosensörler, mevcut klinik durumun izlenmesi, hastalığın ilerleyişinin belirlenmesi, bireyin hastalığa ve ilgili tedaviye karşı savunmasızlığının/direncinin belirlenmesi aşamalarında kritik rol oynamaktadır. Pazar potansiyelini karşılayan sensörler arasında glikoz, gebelik ve HIV testleri gibi testler yer almaktadır. Cihazların maliyetleri 2\$ (hamilelik test çubuğu) ile yaklaşık 100 \$ (glikoz monitörü) arasında değişir. Tek bir glikoz testinin maliyeti ise sadece 10 senttir. Sensor ürünleri sadece reçetesiz satılmakla kalmaz, aynı zamanda hastaya ve sağlık uzmanına klinik durum hakkında hızlı şekilde bilgi sağlar. Glikoz monitörlerine benzer şekilde nörolojik hastalık sensörleri de diyet, egzersiz ve ilaçların etkilerini izleyerek hastalık yönetimini tamamlayabilir. İdeal olarak, testler sadece mikrolitre kan veya küçük idrar örneği gerektirir ve POCT'de kolay değerlendirmeye olanak sağlar. Nörolojik hastalık analitlerinin tespiti için bir BOS örneğinin gerekli olduğu durumlarda bile, süreç geleneksel testlerden daha hızlı ve daha hassas olabilir.

Diyabet/glikoz monitörü bir karşılaştırma şablonu olarak kullanıldığında, Amerika Birleşik Devletleri'nde tahminen 6-12 milyon kişi tip II diyabet hastasıdır (Geiss et al., 1993). Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde tahminen 360.000 kişi Alzheimer hastası ve 300.000'den fazla kişi Parkinson hastasıdır. Bu dejeneratif nörolojik hastalıkların çoğunun

başlangıcı 50 yaşın üzerindedir. Bu durum, nörolojik hastalıklara yönelik biyosensörlere yatırım için önemli bir ekonomik itici gücü temsil etmektedir. Merkezi sinir sistemi bozuklukları alanında farmasötik araştırma ve geliştirme için pazar fonu, kanser ve endokrin bozuklukları için ayrılan fona yaklaşmaktadır (Geiss et al., 1993). Bu alanlar kardiyovasküler bozukluklar ve bulaşıcı hastalıkların yaklaşık iki katı fon almaktadır.

Yatırımı etkileyen faktörler arasında nörolojik hastalıktan etkilenen kişi sayısı; test maliyeti; yeniden kullanılabilir veya tek kullanımlık cihazların bulunmasını içeren teknoloji maliyeti; hastalık tespiti, teşhisi ve yönetimi ihtiyacı; kişiselleştirilmiş tıp ihtiyacı (örneğin, bireysel duyarlılıktaki büyük farklılık nedeniyle uygun morfin dozajını ayırt etmek için sensörler) ve biyobelirteçlerin keşfedilmeye devam edilmesi yer almaktadır.

SONUÇ

Otoimmün hastalıklar, dejeneratif rahatsızlıklar dahil olmak üzere, birçok nörolojik hastalığın ilerlemesi sırasında değişken bir hastalık seyri gözlemlenir. MS, her biri farklı sürelerde olan alevlenmeler ve gerilemelerden oluşan bir seyir izleyebilir; ayrıca sürekli ilerleyen bir seyir de izleyebilir. Huntington hastalığı, kısmen genomdaki üçlü tekrar sayısına bağlı olarak değişken bir başlangıç yaşı sergiler. Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığının ilerlemesi oldukça değişkendir. Parkinsonizm semptomlar, ilerleme hızı ve etiyoloji açısından en fazla değişkenliği sergileyen hastalıktır. Hastalık durumlarıyla yüksek oranda korelasyon gösteren biyobelirteçlere dayanan sensor sistemleri, bu hastalıkların prognozuna ve klinik bakımına yardımcı olma potansiyeli taşımaktadır.

İnsan genomunun kodunun çözülmesi artık nörolojik hastalığın fenotipik ifadeleri ile bu hastalığın genomik karşılıkları arasındaki ilişkinin analiz edilmesini mümkün kılmaktadır. Benzer şekilde, ilaçlara verilen bireysel tepkiler ile ilaçların belirli hastalıkların tedavisindeki etkinliği arasındaki korelasyonlar kurmak da mümkündür. Örneğin, detoksifikasyon enzimlerini (örn. sitokrom P450, glutatyon S-transferaz) ve ilaç direnç pompalarını kodlayan genlerin, hastaların belirli terapötik ilaçlara ve strese verdiği yanıtı etkilediği gösterilmiştir. Biyosensör sistemleri, hastalık duyarlılığı, prognoz ve tedavinin daha iyi belirlenmesi için gerekli genomik ve proteomik belirteçlerin tanımlanmasına izin verir. Mevcut teknolojilerin uygun şekilde uygulanması nörolojik hastalıkların ilerleyişinin izlenmesine olanak sağlayabilir ve bireysel genoma dayalı terapötiklerin seçilmesine

yardımcı olabilir. Önümüzdeki yirmi yıl içinde ABD nüfusunun yaş dağılımı, nörolojik hastalığın yönetimi ve tedavisine olan ihtiyacın artacağı öngörüldüğü için sensör platformlarının da bu aşamada etkileyici rol üstleneceği beklenmektedir.

KAYNAKÇA

- Aggarwal, S., Janssen, S., Wadkins, R. M., Harden, J. L., & Denmeade, S. R. (2005). A combinatorial approach to the selective capture of circulating malignant epithelial cells by peptide ligands. *Biomaterials*, 26(30), 6077-6086. doi:10.1016/j.biomaterials.2005.03.040
- Bennett, M. J., Huey-Tubman, K. E., Herr, A. B., West, A. P., Jr., Ross, S. A., & Bjorkman, P. J. (2002). A linear lattice model for polyglutamine in CAG-expansion diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(18), 11634-11639. doi:10.1073/pnas.182393899
- Carrette, O., Demalte, I., Scherl, A., Yalkinoglu, O., Corthals, G., Burkhard, P., Sanchez, J. C. (2003). A panel of cerebrospinal fluid potential biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Proteomics*, 3(8), 1486-1494. doi:10.1002/pmic.200300470
- Chevalier, X., Giraudeau, B., Conrozier, T., Marliere, J., Kiefer, P., & Goupille, P. (2005). Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study. *J Rheumatol*, 32(7), 1317-1323.
- Choe, L. H., Dutt, M. J., Relkin, N., & Lee, K. H. (2002). Studies of potential cerebrospinal fluid molecular markers for Alzheimer's disease. *Electrophoresis*, 23(14), 2247-2251. doi:10.1002/1522-2683(200207)23:14<2247::aid-elps2247>3.0.co;2-m
- Curran, J. E., Jowett, J. B., Elliott, K. S., Gao, Y., Gluschenko, K., Wang, J., . Blangero, J. (2005). Genetic variation in selenoprotein S influences inflammatory response. *Nat Genet*, 37(11), 1234-1241. doi:10.1038/ng1655
- Geiss, L. S., Herman, W. H., Goldschmid, M. G., DeStefano, F., Eberhardt, M. S., Ford, E. S., . . . et al. (1993). Surveillance for diabetes mellitus-United States, 1980-1989. *MMWR CDC Surveill Summ*, 42(2), 1-20. Georganopoulou, D. G., Chang, L., Nam, J. M., Thaxton, C. S., Mufson, E. J.,
- Klein, W. L., & Mirkin, C. A. (2005). Nanoparticle-based detection in cerebral spinal fluid of a soluble pathogenic biomarker for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(7), 2273-2276. doi:10.1073/pnas.0409336102
- Glinsky, G. V., Berezovska, O., & Glinskii, A. B. (2005). Microarray analysis identifies a death-from-cancer signature predicting therapy failure in patients with multiple types of cancer. *J Clin Invest*, 115(6),

- 1503- 1521. doi:10.1172/jci23412
- Haes, A. J., Chang, L., Klein, W. L., & Van Duyne, R. P. (2005). Detection of a biomarker for Alzheimer's disease from synthetic and clinical samples using a nanoscale optical biosensor. *J Am Chem Soc*, 127(7), 2264-2271. doi:10.1021/ja044087q
- Huang, L., Reekmans, G., Saelens, D., Friedt, J. M., Frederix, F., Francis, L., . . . Van Hoof, C. (2005). Prostate-specific antigen immunosensing based on mixed self-assembled monolayers, camel antibodies and colloidal gold enhanced sandwich assays. *Biosens Bioelectron*, 21(3), 483-490. doi:10.1016/j.bios.2004.11.016
- Kopp, S., Alstergren, P., Ernestam, S., Nordahl, S., Morin, P., & Bratt, J. (2005). Reduction of temporomandibular joint pain after treatment with a combination of methotrexate and infliximab is associated with changes in synovial fluid and plasma cytokines in rheumatoid arthritis. *Cells Tissues Organs*, 180(1), 22-30. doi:10.1159/000086195
- Lee, J. H., Hwang, K. S., Park, J., Yoon, K. H., Yoon, D. S., & Kim, T. S. (2005). Immunoassay of prostate-specific antigen (PSA) using resonant frequency shift of piezoelectric nanomechanical microcantilever. *Biosens Bioelectron*, 20(10), 2157-2162. doi:10.1016/j.bios.2004.09.024
- Lin, J., & Ju, H. (2005). Electrochemical and chemiluminescent immunosensors for tumor markers. *Biosens Bioelectron*, 20(8), 1461-1470. doi:10.1016/j.bios.2004.05.008
- Moreno-Bondi, M. C., Alarie, J. P., & Vo-Dinh, T. (2003). Multi-analyte analysis system using an antibody-based biochip. *Anal Bioanal Chem*, 375(1), 120-124. doi:10.1007/s00216-002-1626-y
- Moreno-Bondi, M. C., Mobley, J., Alarie, J. P., & Vo-Dinh, T. (2000). Antibody-based biosensor for breast cancer with ultrasonic regeneration. *J Biomed Opt*, 5(3), 350-354. doi:10.1117/1.430006
- Nam, J. M., Stoeva, S. I., & Mirkin, C. A. (2004). Bio-bar-code-based DNA detection with PCR-like sensitivity. *J Am Chem Soc*, 126(19), 5932-5933. doi:10.1021/ja049384+
- Raison, C. L., Demetrashvili, M., Capuron, L., & Miller, A. H. (2005). Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs*, 19(2), 105-123. doi:10.2165/00023210-200519020-00002
- Sarkar, P., Pal, P. S., Ghosh, D., Setford, S. J., & Tothill, I. E. (2002).

- Amperometric biosensors for detection of the prostate cancer marker (PSA). *Int J Pharm*, 238(1-2), 1-9. doi:10.1016/s0378- 5173(02)00015-7
- Szilvás, A., Blázovics, A., Székely, G., Dinya, E., Fehér, J., & Mózsik, G. (2001). Comparative study between the free radicals and tumor markers in patients with gastrointestinal tumors. *J Physiol Paris*, 95(1-6), 247-252. doi:10.1016/s0928-4257(01)00033-x
- Taitt, C. R., Anderson, G. P., Lingerfelt, B. M., Feldstein s, M., & Ligler, F. S. (2002). Nine-analyte detection using an array-based biosensor. *Anal Chem*, 74(23), 6114-6120. doi:10.1021/ac0260185
- Wang, H., Zeng, H., Liu, Z., Yang, Y., Deng, T., Shen, G., & Yu, R. (2004). Immunophenotyping of acute leukemia using an integrated piezoelectric immunosensor array. *Anal Chem*, 76(8), 2203-2209. doi:10.1021/ac035102x
- Wang, X., Yu, J., Sreekumar, A., Varambally, S., Shen, R., Giacherio, D., Chinnaiyan, A. M. (2005). Autoantibody signatures in prostate cancer. *N Engl J Med*, 353(12), 1224-1235. doi:10.1056/NEJMoa051931
- Waterboer, T., Sehr, P., Michael, K. M., Franceschi, S., Nieland, J. D., Joos, T. O., . . . Pawlita, M. (2005). Multiplex human papillomavirus serology based on in situ-purified glutathione s-transferase fusion proteins. *Clin Chem*, 51(10), 1845-1853. doi:10.1373/clinchem.2005.052381
- Wee, K. W., Kang, G. Y., Park, J., Kang, J. Y., Yoon, D. S., Park, J. H., & Kim, T. S. (2005). Novel electrical detection of label-free disease marker proteins using piezoresistive self-sensing micro-cantilevers. *Biosens Bioelectron*, 20(10), 1932-1938. doi:10.1016/j.bios.2004.09.023
- Yang, C. Y., Brooks, E., Li, Y., Denny, P., Ho, C. M., Qi, F., Montemagno, C. D. (2005). Detection of picomolar levels of interleukin-8 in human saliva by SPR. *Lab Chip*, 5(10), 1017-1023. doi:10.1039/b504737d
- Yu, F., Persson, B., Löfås, S., & Knoll, W. (2004). Surface plasmon fluorescence immunoassay of free prostate-specific antigen in human plasma at the femtomolar level. *Anal Chem*, 76(22), 6765-6770. doi:10.1021/ac048937w

BÖLÜM 11

NÖROLOJİK HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE NANOTEKNOLOJİK YAKLAŞIM: AKILLI İLAÇLAR

Öğr. Gör. Dr. Çağla ÇELİK¹ Dr. Öğr. Üyesi Güven AKÇAY²
Prof. Dr. İsmail ÖÇSOY³

¹ Hitit Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Eczacılık Hizmetleri Bölümü Çorum, Türkiye. caglcel@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-5703-2375

² Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü Biyofizik Anabilim Dalı Çorum, Türkiye. guvenakcay@hitit.edu.tr, Orcid ID: 0000-0003-3418-8825

³ Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Bölümü Kayseri, Türkiye. ismailocsoy66@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-5991-3934

GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemini (PSS) içeren beyin hastalıkları en yaygın, ölümcül ve yetersiz tedavi edilen durumlarda felç, Alzheimer hastalığı (AH), diyabet, Parkinson hastalığı (PH), nöbetler ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi belirli patolojik durumlarda açığa çıkar. Yaşlıların yanı sıra MSS sorunları olan ergenlerin nüfusu arttığından, beyin hastalıklarını hedef alan dünya çapındaki ilaç geliştirme çalışmalarının önümüzdeki 20 yıl içinde önemli ölçüde artması beklenmektedir (Miller et al., 2021). Diğer tüm farmasötik formülasyonlarla karşılaştırıldığında, beyin hastalıkları için ilaç keşfi en zayıf başarıya sahiptir. MSS ilaçlarını geliştirme süresi, MSS dışı ilaçları üretme süresinden çok daha uzun bir süreç gerektirmektedir.

"Nörodejeneratif hastalık" (NH) terimi, çoğunlukla sinir ağındaki bireysel nöronları etkileyen hastalıkları tanımlamak için kullanılan bir ifadedir. Beyin zarını koruyan sinir sistemi, temel unsur olan nöronlardan oluşan bir ağdan meydana gelir. Nöronlar normalde kendiliğinden yenilenemedikleri için vücut tarafından onarılamaz ve hasar gördüklerinde ölürler. Bununla birlikte, belirli hasar biçimlerinden sonra yetişkin nörogenezi hala mümkün görünmektedir. Bunun ilk kanıtı, kemirgen stres modelleri üzerinde yapılan araştırmalarda; yetişkin hipokampusün subgranüler katmanında nörolojik öncü hücrelerin ortaya çıkışının önemli ölçüde azaldığı, oldukça zorlu psiko-sosyal stres faktörleri dizilerinden sonra görüntülenmiş ve bu azalmış hücre çoğalması farmakolojik tedavi ile yeniden canlandırılmıştır (Duman, Malberg, & Nakagawa, 2001; Mirescu & Gould, 2006). Antidepresanların gelişmiş beyin progenitor hücrelerinin yanı sıra nöroenez üzerindeki etkisi insan olmayan primatlarda da bildirilmiştir (Perera et al., 2011). Zheng ve arkadaşlarına göre nöroenez, insanlarda travmatik beyin hasarı sonrasında büyük ölçüde beynin hasar görmüş bölgelerinde meydana gelmektedir (Zheng et al., 2013). Bu tür yaralanmalar, sinir hücresi dejenerasyonunu etkileyen, yaşamı tehdit eden durumlardır. Bu durum, hastanın motor fonksiyon, etkileşim ve nefes alma esnekliğini etkileyen ataksilerin yanı sıra demans olarak bilinen zihinsel işlevsellik sorunlarıyla sonuçlanır (Gitler, Dhillon, & Shorter, 2017). Bu koşullar beynin belirli bölgelerinin kalıcı olarak inaktif olmasına neden olabilir. NH'larda, sinir uyarıları ve PSS zaman içinde verimsizleşir. Şu anda nörolojik hastalıkların ilerlemesini yavaşlatmak için kesinleşmiş bir tedavi veya yöntem bulunmamaktadır (Parenti, Rabaneda, Schoen, & Novarino, 2020). MSS ilaçlarının klinik çalışmaları, beynin karmaşıklığı, yan etkileri

ve KBB'yi geçme zorluğu nedeniyle zordur (Lingineni, Belek, Tangadpalliwar, & Garg, 2017). KBB, en hassas ve karmaşık organ sistemi olan bilişsel yapıları korumakla görevlidir. Serebral nöronları kan dolaşımındaki potansiyel olarak tehlikeli ve yıkıcı kimyasallara karşı korur (Mrinal, Apala, & Soumyabrata, 2021) ancak MSS'ye ilaç iletimi için önemli bir engeldir. KBB, maddelerin %95'inin ilaç olarak geliştirilmesini engeller (Teleanu et al., 2022). Son araştırmalar KBB'nin kimyasalların kan dolaşımından beyne girişini düzenleyen değişken bir arayüz olduğunu (Banks, 2016) ve işleyişini kontrol eden astrositler, nöronlar ve perisitler ile karmaşık sıkı bağlantılar yoluyla birbirine bağlanan polarize endotel hücrelerinden oluşan tek bir tabaka olduğunu ortaya koymuştur (Naqvi, Panghal, & Flora, 2020). Sağlıklı bir beyinde, KBB koruyucu bir bariyer görevi görerek çeşitli kimyasalların geçişini önler, kan dolaşımından beyne girmesini engeller ve böylece beynin sağlıklı bir şekilde çalışmasını sağlar. Sonuç olarak, sadece küçük parçacıklar KBB'ye nüfuz edebilir. Beyindeki kılcal damarların çapı 7-10 μm kadar küçük olabilir (Saeedi, Eslamifar, Khezri, & Dizaj, 2019; A. D. Wong et al., 2013). KBB, beyin hücreleri için besin maddelerinin (glikoz, oksijen ve diğer bazı kimyasallar dahil) uygun şekilde salınmasını sağlar ve inflamatuvar hücreleri fizyolojik ortam boyunca çevredeki değişikliklere uyum sağlamaya yönlendirir. KBB hücre içi ve çevresel bilgilerin beyne doğru aktarımını sınırlandırır (Kabanov & Batrakova, 2004; Pardridge, 2002; Silva, 2008). Mikro ve makromoleküllerin her ikisi de çeşitli nörolojik hastalıklar için terapötik yaklaşımlar olarak incelenmektedir. KBB yalnızca moleküler ağırlığı <400 Da olan ve lipide çözünabilen küçük moleküller tarafından geçilebilir. Makromoleküllerin büyük bir kısmı beyin endotelinden geçemez (Goyal, Shuaib, Mann, & Goyal, 2017). KBB ayrıca sinapslarda potasyum (K^+), kalsiyum (Ca^{2+}) ve sodyum iyonlarının (Na^+) girişini kontrol ederek minimum konsantrasyonları korur. KBB'nin temel görevleri arasında maddelerin beyin içinden ve dışından taşınmasını düzenlemek, iyonik homeostasisi korumak ve beyni nörotransmitter sistemlerinden, sistemik dolaşım maddelerinden, ksenobiyotiklerden ve bütünlüğünü etkileyebilecek diğer türevlerden korumak yer alır (Kaş, 2004). KBB'den MSS'ye başarılı bir ilaç iletimi için uygun bir nanotaşıyıcı teknolojisinin tanımlanması gerekmektedir. MSS'nin uygun şekilde çalışması, beyin mikrovasküler endotel hücreleri ve tedavi sisteminin diğer bazı bileşenlerini (nöronlar, astrositler, perisitler ve bazal lamina gibi) içeren sıkı temas ile sağlanır. Biyokimyasal engellerin altında yatan fizyolojik bağlantılar (tight junctions) sayesinde, KBB boyunca

taşıyım ciddi şekilde kısıtlanmıştır. KBB taşıyıcılarının çoğunluğu ATP-binding cassette protein süper ailesinin üyeleridir ve farklı mimarilere ve tıbbi kullanımlara sahip çok çeşitli tıbbi ilaçların hücrel olarak dışarı atılmasını kolaylaştırır. P-glikoprotein (P-gp) araştırmaları, taşıyıcıların rolü ve KBB'ye katkıları hakkında daha iyi bilgi sahibi olmamızı sağlamıştır (Fricker & Miller, 2004).

KBB geçirgenliğini domine eden ikincil habercilerin özellikleri, KBB geçirgenliği üzerine yoğunlaşan önceki çalışmalarda incelenmiştir. Ca^{2+} ekleme/çıkarma modellerinde, hücre dışı kalsiyumun ilk olarak tight junctions (TJ) düzenlemesinin önemli bir bileşeni olduğu ortaya çıkmıştır (Gonzalez- Mariscal, Chávez de Ramirez, & Cereijido, 1985; Palant, Duffey, Mookerjee, Ho, & Bentzel, 1983). TJ yapısı ve çalışması, fizyolojik ve patolojik değişiklikler sırasında TJ komplekslerini değiştiren hücre içi sinyal olaylarına hızla uyum sağlar (Mittal et al., 2022).

Bu kitap bölümünde, farklı tipteki nanopartiküller, bunların etki şekilleri ve özellikleri, ve çeşitli nörolojik hastalıkların tedavisinde nasıl hayati bir rol oynadıklarını açıklanmaktadır.

Nanopartiküller ve Kan Beyin Bariyeri

Kan beyin bariyeri (KBB), kendi özel çerçevesinin yanı sıra beynin aselüler ve hücrel bileşenlerinin karşılıklı etkileşimi ile karakterize edilir. KBB'nin temel sorumluluğu, beyni toksik maddelere karşı korumak da dahil olmak üzere, homeostazın korunması ve etki ve girişin modüle edilmesi için gerekli olan nöronların etkileşimi ve aktivasyonu için uygun bir ortamın var olmasını sağlamaktır (Barchet & Amiji, 2009). KBB, gap junctions (GJ'ler), adherent değişimler ve TJ'ler aracılığıyla birbirine bağlanan kalıcı bir endotel hücre tabakasından oluşur. TJ, KBB içinde gelişmiş trans-endotelyal geçirgenlik sunan KBB'nin temel morfolojik bileşeni gibi görünmektedir (Zhou, Peng, Seven, & Leblanc, 2018). Bu bağlantılar, komşu hücrelere sıkıca bağlanarak ilaçların bariyer boyunca düzenlenmiş geçişini kolaylaştırır, böylece aralarındaki hücreler arası boşluk engellenir (Habgood & Ek, 2010; Zhou et al., 2018).

Beyin kılcal damarları boyunca hücreler arası interstisyel boşluklar neredeyse yok gibi görünmektedir. Bu nedenle, geçiş muhtemelen tüm hücreler boyunca gerçekleşmektedir. Doğrudan bir sonuç olarak, lipitte çözünen maddeler belki de tüm endotelyal zardan serbestçe geçerek KBB'den kolaylıkla geçmelerini sağlayabilir (Engelhardt & Sorokin, 2009). Bu sebeple ilaçların KBB boyunca iletilmesi için lipitte çözünen maddeler

önerilmektedir (Engelhardt & Sorokin, 2009). Öne çıkan birkaç çalışmaya rağmen, sadece birkaçı insan uygulaması için uygun olarak kabul edilebilecek noktaya kadar ilerlemiştir. Değerlendirilen ilaçların yaklaşık %95'i KBB'yi geçememekte, geçseler bile herhangi bir etki yaratmamaktadır. Bunun nedeni, uyarıcıların beyne çok yavaş bir hızda ulaşması olabilir ki tam bir etkiye sahip olmak için gereken terapötik seviyeye ulaşamazlar (Habgood & Ek, 2010). İlaçların KBB boyunca akışı, bileşikler kimyasal olarak değiştirilerek, akış naklini modüle ederek, trans-hücrel difüzyonu artırarak ve TJ düzeneklerini geçici olarak kesintiye uğratarak da kolaylaştırılabilir. Bu, protein seviyelerini baskılamak için RNA interferans (RNAi) gibi teknikler kullanılarak uygulanmaktadır (Barchet & Amiji, 2009). Bu sonuçlar, beyin ilacı dağıtımında yeni taktiklerin veya yaklaşımların önünü açmaktadır.

İlaçların KBB'den girişi enerjiye bağlı aktif hedefleme veya gradyana bağlı pasif hedefleme yoluyla olabilir. Komşu hücrelere bağlanan TJ'lerin varlığı nedeniyle, suda çözünen maddeler pasif olarak bunların içinden hareket eder. Bu hareket fizyolojik koşullar altında önemsizdir. Alternatif olarak, trans- hücrel taşıma, yani nano partiküllerin endotel hücreleri boyunca taşınması kullanılabilir. Moleküler ağırlığı 500 Da olan nanopartiküller bu trans- hücrel taşıma için uygundur (Georgieva, Hoekstra, & Zuhorn, 2014). İlaçlar, transsitoz ve KBB üzerinden reseptör aracılı iletim yoluyla MSS'ye etkili ve verimli bir şekilde iletilebilir. Bunun için nanopartikülü polarize hücrelerin bazolateral ve apikal yüzeyinin ortasına iletecek bir vektör gereklidir. Boyut aralığı 100-200 nm olan nanopartiküller için kargo/taşıyıcı reseptörü aracılı içselleştirme ve sonrasında veziküler taşıma uygun bir alternatiftir. Transsitoz sürecinde üç adım vardır (Pardridge, 2012; Rappoport, 2008): ilki plazma membranının proksimalinde nanopartikül endositosisi- tosisidir. Ardından, intraselüler veziküller karşı yüzeye transfer olur ve son olarak ekzositoza uğrar.

Bahsedildiği gibi, KBB yoluyla ilaç iletimi çok elverişli değildir. Bu nedenle, KBB yoluyla MSS'ye ilaç aktarım oranını artırmak için kullanılabilecek nanoteknoloji dışında çeşitli yaklaşımlar vardır. Örneğin, viral vektörlerin kullanımı nörolojik hastalıklardan muzdarip hastalarda gen tedavisi için gen aktarımına yardımcı olur. Virüsler normalde KBB'den pasif olarak geçemezler, ancak genotiplerini hedef bölgelere transfer edebilirler. Diğer bir yaklaşım ise, immünojenik olmamaları nedeniyle diğer tüm sentetik nanopartiküllere göre önemli bir avantaja sahip olan ve uzun süreli ve sürdürülebilir bir maruziyete yol açan eksozomların kullanılmasıdır 31.

Eksozomlar siRNA'nın KBB'den geçmesine yardımcı olur, ancak yine de eksozomların tam klinik potansiyeline ulaşması için eksozom taşıyıcı hücrelerinin seçimi, depolama protokolünün geliştirilmesi, siRNA yükleme etkinliğinin değerlendirilmesi, toksik etkiler ve farmakokinetik çalışmalar gibi zorluklar devam etmektedir. Bunlar arasında siRNA'ların beyne iletimi öne çıkmaktadır. siRNA muazzam bir terapötik potansiyel sunmasına rağmen beyne doğru taşınması önemli bir engel olmaya devam etmektedir. Yang ve arkadaşları, vasküler endotelial büyüme faktörü siRNA ile yüklendiğinde beyin endotelial hücre besleyici ortamı kullanılarak geri kazanılan eksozomları ayırmak için bir transfeksiyon reaktifi kullanmıştır. Ayrıca, eksozomlar siRNA'nın KBB'yi geçmesine yardımcı olmuş ve beyin tümörlü zebra balığına ksenotransplante edilen vasküler endotelial büyüme faktörü azaltmıştır (T. Yang et al., 2017). İlginç bir şekilde, uygulama yolundaki değişiklik de ilacın MSS'ye aktarılmasına yardımcı olabilir. İntranazal teknik, ilaçlar KBB'yi atlayarak koku alma yolundan hızla geçtiği için ilaçları beyne iletmek için etkili bir yoldur (Gupta, Kesarla, Chotai, Misra, & Omri, 2017). Erişilebilirliği ve beyin emilimini artırmak için Efavirenz, yüksek ısı altında homojenize edilen katı lipid nanopartikülleri içinde kapsüllenmiştir. Oral dozajla karşılaştırıldığında, Efavirenz nanopartiküllerinin intranazal dağılımı beyindeki Efavirenz miktarını 150 kattan fazla artırmıştır (Gupta et al., 2017). Burun kanalı yoluyla dozaj kapasitesinin açıkça kısıtlı olması nedeniyle, alınabilecek nihai ilaç miktarı beyne uygulanması bir kısıtlamadır (Sarin, 2009).

Son zamanlarda, ultrason KBB üzerinden ilaç geçişini kolaylaştırmak için etkileyici bir yol olarak ortaya çıkmıştır (Dasgupta et al., 2016). Ultrasonik ışınlamaların TJ proteinlerinin yanı sıra mikro kabarcıkların ekspresyonunu azaltabileceği ve beyin dokularına zarar vermeden KBB'nin geçirgenliğini anlık olarak artırabileceği öne sürülmektedir. İnvazif olmayan bir yaklaşım olan mikro kabarcıklarla güçlendirilmiş tanısal ultrasonografi, KBB geçirgenliğini artırarak ilaçların gliomada KBB'yi geçmesine etkili bir şekilde yardımcı olur (Zhang et al., 2017). Dong'a göre MEUS, glioblastomda K-Ca kanallarının gelişimini artırarak pinositozu teşvik etmiş ve KBB geçirgenliğini artırmıştır (Dong, 2018). Bu, KBB'yi genişletme ve efluks taşıyıcılarını ortadan kaldırma imkânı sağlar; ancak en büyük dezavantajı toksisitedir (Zhang et al., 2017).

Nanoteknolojideki ilerleme, beyin hastalıklarının değerlendirilmesi ve tedavisine yönelik yöntemlere ek olarak beyin yollarının işleyişine dair daha fazla bilgi edinilmesini sağlayabilir (Ali & Chen, 2015). Bu durum, mevcut

ilaç dağıtım tekniklerinin KBB yoluyla MSS'ye yönelik doğal sınırlamaları göz önüne alındığında oldukça önemlidir. Azaltılmış boyut, biyouyumluluk, daha uzun sirkülasyon süresi ve toksik olmama gibi nanomateryal özellikleri, terapötik ilaçları beyne taşıyabilen devrim niteliğinde bir dağıtım mekanizması oluşturmak için kullanılmıştır (Mangas-Sanjuan, González- Alvarez, Gonzalez-Alvarez, & Bermejo, 2010).

Spesifik beyin bölgeleriyle ilgili olarak, ilaç dağıtımı için nanoteknoloji aracılı sistemler hem seçici hem de spesifik olmayan mekanizmalar kullanmıştır (Patra et al., 2018). Mevcut çalışmalar çoğunlukla farmasötik maddelerin, proteinlerin, peptitlerin, nükleik asitlerin veya aşılarda nanopartiküller, karbon nanotüpler, lipozomlar, miseller veya dendrimerler gibi nanoveziküller aracılığıyla iletilmesine yönelik sistemlerin oluşturulmasına odaklanmıştır.

Nanopartiküller içinde kapsüllenmiş ilaç bazen KBB'ye ulaşamayabilir. Nanopartiküllerin hedef bölgeye ulaşmasını sağlamak için, nanopartikülleri doğru yere ulaştıran bir aracıya ihtiyaç vardır. Bazı çalışmalar, bir antikor, yüzey aktif maddeler veya peptidin eklenmesinin, ilacın KBB yoluyla nanopartiküller aracılığıyla iletimini artırabileceğini göstermiştir. KBB boyunca iletimi arttırmanın diğer yolları arasında polimerlerin, proteinlerin, laktoferrin gibi glikoproteinlerin ve integrin bağlayıcı peptit veya hücreye nüfuz eden peptidin eklenmesi yer almaktadır (Sharma & Dang, 2022). Bu ajanlar nanopartiküllerle konjuge edildikten sonra, ilacın ihtiyaç duyulduğu spesifik bölgeyi tanır ve bağlanırlar. Gao ve arkadaşları docetaxel içeren PEG- (poli(ε-kaprolakton)) nanopartikülleri kullanarak ilaç dağıtımını göstermişlerdir. Nanopartikül, TGN peptidi (sekans: TGNKALHPHNG) ve özellikle KBB ligandlarını hedeflediği tespit edilen AS1411 aptamer ile konjuge edilmiştir. TGN-peptid-dis-play faj durumunda artan geçirgenlik gözlenmiş ve AS1411'in beyinde biriktiği bulunmuştur (Gao et al., 2012). Prades ve arkadaşları D-amino asitlerden oluşan GPWVPSWMPRHT ve PWVPS- WMPRHT adlı iki peptit keşfetmişlerdir. Bu peptitler toksik değildi, biyolojik olarak parçalanabiliyor ve KBB'den geçebiliyordu, böylece ilaç dağıtımındaki etkinliklerini kanıtladılar (Prades et al., 2015). Oller- Salvia ve arkadaşları, zehirden türetilen siklik peptitlerin konjugat olarak kullanılabileceğini bulmuşlardır. Bu çalışma, arı zehiri kaynaklı bir nörotoksin olan Apamin'den türetilen monosiklik laktam köprülü peptidomi-metik MiniAp-4'ün altın nanopartiküllerle konjugat olarak kullanılabileceğini ve ilacı KBB boyunca iletebileceğini göstermiştir (Oller-Salvia et al., 2016). Johnsen ve arkadaşları,

transferrin reseptör-hedefli altın nanopartiküllerin (TfR-hedefli AuNPs) nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanıldığını bildirmiştir (Johnsen et al., 2018). TfR-hedefli AuNP'lerin alımı, bir antikor ile konjuge edildiğinde önemli ölçüde artmıştır. Tek değerli bir ligand kullanımının beyin hastalıklarının tedavisi için nanopartiküllerin verilmesine yardımcı olabileceği sonucuna varmışlardır. Nanopartikül alım verimliliğindeki artış bir başka çalışmada da ölçülmüştür. AuNP'lerin ve kargo yüklü lipozomların taşınmasını ve alımını gözlemlemek için bir araştırma yapılmıştır. En yüksek yoğunluklu liganda sahip nanopartiküllerin alımında bir artış gözlemlenmiş ve bu nanopartikül KBB'den geçebilmiştir. Deney, murin KBB kullanılarak in vivo ve in vitro olarak gerçekleştirilmiştir (Johnsen et al., 2019).

Merkezi Sinir Sistemine İlaç Taşıyan Nanopartikül Çeşitleri

Nanoteknoloji, MSS bozukluklarını tedavi etmek üzere ilaçların iletilmesi için etkili bir çözümdür. Nano boyutları nedeniyle, bu tasarlanmış biyolojik olarak parçalanabilir ve biyouyumlu nanopartiküller KBB'yi geçebilir ve yüklenecek ilaç ile nanopartiküller arasında maksimum uyumluluk elde etmek için nanopartiküllerin yüzeyi de kolayca modifiye edilebilir (Kaur, Bhandari, Bhandari, & Kakkar, 2008). Nanopartikül iki kısımdan oluşur: Biri, enzimatik bozunmaya karşı koruma sağlayan ilacın kapsüllenmesinden, beynin partiküler hücrelerinin hedeflenmesinden, KBB'den geçmesinden ve ilacın belirli bir pH'da salınmasından sorumludur. Diğer kısım ise nano-mühendislik kompleksidir. Nanopartiküller, KBB'yi geçmek için bölgeye özgü bir ilaç dağıtım mekanizmasına sahiptir ve bu da en büyük avantajlarından biridir. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, poli(butil siyanoakrilat) nanopartiküllerinin P-gp ile ilişkili olan fenitoin direncini baskıladığı bulunmuştur (Z. Fang et al., 2016). Dendrimerler, lipozomlar, miseller, katı- lipit nanopartiküller (SLN'ler) ve PNP'ler gibi farklı işlevlere ve bileşimlere sahip farklı nanopartikül türleri vardır (Rajadhyaksha, Boyden, Liras, El- Kattan, & Brodfuehrer, 2011; H. L. Wong, Wu, & Bendayan, 2012).

Lipozomlar

Lipozomlar küçük birinci nesil kolloidal küresel veziküllerdir. Bunlar hidrofilik bileşenlerden oluşur ve merkezde bir veya daha fazla lipid çift tabakası vardır, bu nedenle yapısal olarak hücre zarına benzerler ve ilaç iletimi için kullanılabilirler (Martins, Sarmiento, Ferreira, & Souto, 2007).

Lipozomlar, KBB'yi geçme ve hedef bölgeye yeterli miktarda ilaç iletme kabiliyetine sahip olduklarından beyin kanserlerinin hedeflenmesinde uygulanabilir. Çeşitli çalışmalar metotreksat (Hu, Rip, Gaillard, de Lange, & Hammarlund-Udenaes, 2017), 5-florourasil (Lakkadwala & Singh, 2018), paklitaksel (Peng et al., 2018), doksorubisin (Lakkadwala & Singh, 2019; Parveen, Misra, & Sahoo, 2012) ve erlotinib (Lakkadwala & Singh, 2019) gibi anti-kanser ilaçları etkili şekilde uygulanması için lipozomların kullanıldığını bildirmiştir. Lipozomun KBB'den geçme etkinliğini artırmak için çeşitli yaklaşımlar uygulanabilir. Lipozomlar poli(etilen glikol) gibi çeşitli moleküllerle kaplandığında, KBB pasajındaki dolaşım süresinin arttığı gözlemlenmiştir (Suk, Xu, Kim, Hanes, & Ensign, 2016). Ayrıca, hedefleme reseptörü olarak transferrin kullanıldığında, taşıyıcının KBB boyunca translokasyonu artmış (Lakkadwala & Singh, 2018, 2019) ve glukoz-vitamin C kompleksi dahil edildiğinde, hedef bölgede lipozom birikimi artmıştır (Penget al., 2018).

Miseller

Misel boyutu 5 ila 50 nm arasında değişir. Amfifilik moleküllerdir ve doğada polimerik yapıda veya polimerik olmayan yapıda olabilirler. Polimerik miseller amfifilik polimerlerden oluşur ve polimerik olmayan misellere göre daha karardır. Misellerin yapısı, bir dış hidrofobik çekirdek ve bir iç hidrofobik kabuktan oluşan bir çekirdek-kabuk şeklinde bulunur. Dış kabuk polietilen glikolden (PEG) oluşurken, iç çekirdek hidrofobik ilaçların paketlenmesine izin verdiği için polipropilen glikol, polikaprolakton ve yağ asitleri moleküllerinden oluşur (Torchilin, 2007). Misellerin oluşumu çözelti sıcaklığına ve konsantrasyonuna bağlıdır. Miseller, kontrollü ve sürekli salım, gelişmiş ilaç biyoyararlanımı sağladıkları ve ilacın fiziksel ve kimyasal stabilitesini korudukları için suda az çözünen molekülleri dağıtmanın iyi bir yolu olarak tanımlanmıştır (Joseph et al., 2017). Miseller, beyin tedavisi için KBB yoluyla ilaç iletimini geliştirme yeteneğine sahiptir. Poli(etilen glikol)- b- poli(laktik asit), distearoil-sn- glisero 3- fosfoetanolamin-N- metoksi poli(etilen glikol) ve poli(stiren)-poli(akrilik asit) gibi çok sayıda blok kopolimer bulunmuştur. Bu kopolimerler, ilaçların hedef bölgeye ulaştırılmasında polimerik misellerin potansiyelini kanıtlayan alımlarda artışlar göstermiştir.

Nanoemülsiyon (NE)

Nanoemülsiyonlar (NE) genellikle yağ, yüzey aktif madde ve sudan oluşan kolloidal bir sistemdir. Aralıkları 100 ila 500 nm arasında değişmektedir (Sarker, 2005). NE'ler suda daha az çözünür ve çeşitli pH, sıcaklık ve tuzlulukta daha az stabildir. Ayrıca başlangıçta düşük etki gösterirler. Bu nedenle NE'ler ilaçların nazal yolla verilmesi için tercih edilmektedir.

Dendrimerler

Dendrimerler, organize şekilleri ve ilaç dağıtımındaki uyarlanabilirlikleri ile bilinmektedir. Bunlar gelişmekte olan polimerik yapılardır ve "jenerasyon" olarak adlandırılan çeşitli dallara sahiptir. Dendrimerler; polipropilen amin, poliamidoamin (PAMAM) ve poli-L-lizin gibi dendrimerlerin hidrofilik ve hidrofobik ilaç dağıtımı için oldukça talep gördüğü dallar, karmaşıklık ve bileşen malzemeleri temelinde büyük ölçüde geliştirilmiştir. Bu dendrimerler, negatif yüklü biyolojik membranlarla katyonik yüklü yüzeyleri nedeniyle toksisite gösterebilir. PAMAM dendrimerler beyin hastalıklarının tedavisi için tercih edilmektedir. Karbamazepin adlı bir anti-epileptik ilacın AH tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (Igartúa, Martinez, Temprana, Alonso, & Prieto, 2018). PEG ile konjuge edilmiş PAMAM dendrimerler de iskemik inme tedavisinde ilaç iletiminin ve kanın pıhtılaşmasının azaltılmasının bir yolu olarak rapor edilmiştir (Santos et al., 2018). Bir çalışmada, yaralı nöronal hücreleri ve mikrogiaları hedefleme gibi özelliklere sahip 6. nesil (G6) hidroksi PAMAM dendrimerlerin yüksek düzeyde proinflamatuvar sitokinlerle ilişkili olan yüksek dendrimer birikimi, KBB boyunca ilaç iletimi için kullanılmıştır. Serebral palsi tedavisi için, nöroinflamasyon mekanizmasının inhibisyonu, hastalığın şiddeti ile incelenmiş ve dendrimer alımı ile ilişkilendirilmiştir (Nance et al., 2016). Capmul, beyne emilimi artırmak için kullanılabilecek bir güçlendiricidir ve nöroinflamasyonu tedavi etmek için N-asetil-L-sistein-konjuge dendrimerlerin geliştirilmesinde kullanılabilir (Yellepeddi et al., 2018).

Kuantum noktaları

Kuantum noktaları (Quantum dots (QDs)) nanoparçacık boyutunda olan yarı iletkenlerdir. Çapları 2 ila 10 nm arasında değişen süper ince boyutlara sahiptirler. Yüksek emisyon, foto-kararlılık, yüksek kuantum verimi, boyut ayarlanabilirliği, parlak ışık ve floresan emisyonu gibi farklı elektronik ve optik özelliklere sahiptirler. Bu özelliklerinden dolayı QD'ler MSS hastalıklarının tedavisinde en iyi taşıyıcılar olarak kabul edilmektedir. Beyin hastalıklarının teşhisi ve görüntülenmesi için kullanılan bazı konjuge QD'ler vardır. Bu yarı iletkenlerin kemo-elektrik ve boyutları KBB'yi etkilemez. QD'lerin KBB'den geçişini sağlayan ana faktör yüzeyleridir. Lien ve arkadaşları araştırmalarında grafen QD'lerin Aβ1-42 peptidlerinin birikimini durdurabildiğini bulmuş ve bu sorun için birkaç farklı terapötik uygulama sunmuştur.

Üç tür QD vardır:

1. İnorganik QD'ler: Sürekli bir absorpsiyon spektrumuna sahiptirler.
2. Karbon bazlı QD'ler: Yüksek suda çözünürlüğe, biyoyumluluğa, katalitiközelliklere ve yüzey kimyasal modifikasyonlara sahiptirler.
3. Perovskite QD'ler: Yarı iletken malzemelerdir ve aynı zamanda lüminesanetkinliğe sahiptirler.

QD'lerin KBB'den geçmesi çeşitli yollarla sağlanabilir ve bariyer geçme kabiliyetlerini artırmak için bazı moleküllerle ilişkilendirilmeleri gerekir. Bununla birlikte, karbon noktaları (carbon dots (CDs)) gibi bazı istisnalar vardır. CD'ler <10 nm boyutundadır ve yüzey pasivasyonuna sahiptir. Bu yapıların sentezi için D-glukoz ve L-aspartik pirolizi gereklidir. Bu piroliz, CD'leri önemli ölçüde değiştirerek beyinlerdeki C6 glioma hücrelerini etkilemelerini sağlar. Biyoyumluluk, basit sentez süreci gibi farklı özellikleri nedeniyle CD'ler ilaçlarda umut verici bir potansiyele sahiptir (Garner et al., 2020; Rahmati & Mozafari, 2019; Wang, Bi, Zhu, & Tan, 2018). Fe₂O₃@CDs gibi çekirdek-kabuk nanopartiküller iyi dağılma ve yüksek yüzey alanı gibi karakteristiklere sahiptir ve ilaç dağıtımı için yaygın olarak kullanılmaktadır (Cheng et al., 2019; He et al., 2019; G. Yang et al., 2019).

Nanopartiküllerin Etki Mekanizmaları

Nanopartiküllerin küçük boyutta olmaları, yüzey yükü, hidrofiliklik ve hedefli yapılar haline getirilmesi beyin endotel dokusundan geçebilmelerinin nedenleri arasındadır. Taşıyıcı ve hücreler arasındaki elektrostatik etkileşimlerin varlığı nedeniyle, nanopartikülün yüzeyindeki pozitif yük ile beyin endotel hücrelerindeki negatif yük etkileşime girer. Nanomateriyallerin lipofilik doğası, bileşiğin çözünürlüğü ve geçirgenliği ile ilişkili olduğu için adsorpsiyon süreci hızlanır (Lien et al., 2012; Markoutsas et al., 2011). Nanopartikül, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörleri içeren beyin endotel hücrelerinde endositoz ve transsitoz yoluyla emilir ve ardından desorpsiyon gerçekleşir (Kim et al., 2007). Bu desorpsiyon nedeniyle partiküller kan dolaşımına geri döner ve içlerinde kapsüllenmiş olan ilacı KBB'nin yüzeyinde serbest bırakarak beyin parankimi boyunca yayılır. İnsan kan kılcal damarlarının ortalama çapı 6-9 µm ve hücre çapı 20 µm'dir, bu da nanopartiküllerin küçük boyutları nedeniyle endositoz ve transsitoz gibi taşıma mekanizmaları yoluyla kan kılcal endotel hücrelerinden kolayca geçmesine izin verir (Vilella et al., 2014). İlaç taşıyan bu nanopartiküller endositoz yoluyla hücre içine ya da beyin parankimine girerler. Nanopartiküllerin ilaç salım mekanizması tam olarak araştırılmamış olsa da, birkaç mekanizma ile çalıştıklarına inanılmaktadır (Kreuter, 2001, 2013; Wohlfart, Gelperina, & Kreuter, 2012). Önerilen mekanizmalardan biri, genel yüzey aktif maddenin etkisiyle endotel hücre membran lipidlerinin çözünmesi, membranın akışkanlaştırılmasına izin verilmesi ve KBB boyunca geçirgenliğin artırılmasıdır. Önerilen bir diğer mekanizma ise P-gp gibi efluks sisteminin inhibisyonudur. P-gp, KBB'nin endotelial hücre plazmatik membranlarında eksprese edilen bir proteindir ve hücrelere zarar verebilecek alt durumların geçişine izin vermeyerek beyni korur. TJ'lerin açılması nanopartiküllerin KBB'den geçmesinin bir başka yoludur. Endotel hücreleri katmanından transsitoz ve endositoz gibi süreçler, nanopartiküllerin kılcal damar duvarlarında artan emilimi ve beyin-kan kılcal damarlarında tutulmasıyla kolaylaştırılır. Bu da teorik olarak endotel hücre katmanlarından geçişte bir artışa yol açan konsantrasyon artışıyla sonuçlanır. Ancak bu, ilaçların KBB boyunca iletilmesi için iyi bir mekanizma değildir çünkü difüze edilen ilaç P-gp gibi çeşitli taşıyıcılar nedeniyle dışarı çıkabilir.

Nörolojik Hastalıkların Tedavisinde Nanoteknolojik Uygulamalar

Nanoteknoloji, MSS bozukluklarıyla ilişkili sorunlara yeni bir çözüm sunmaktadır. Multipl skleroz (MS), Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH), amiyotrofik lateral skleroz (ALS), Huntington hastalığı (HH), ve şizofreni gibi neredeyse tedavi edilemeyen ve çok az tedavi seçeneği olan çeşitli MSS hastalıkları, çeşitli nanopartiküllerin yardımıyla iyileştirilebilir.

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer Hastalığı (AH), hafıza ve bilişsel işlev bozukluğu ile tanımlanır. Hipokampüste amiloid plaklarının (Amiloid β , A β) birikmesini ve düzensiz katlanmasını içerir ve bu plaklar tau proteininin birikmesinden senil plakların (SP'ler) ve nörofibriler yumakların (NFT'ler) oluşumuna yol açar. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu hastalık, hastalığa bağlı ölümlerin önde gelen altıncı nedenidir ve 65 yaş civarındaki yaşlı grupta hastalığa bağlı ölümler arasında beşinci sıradadır. AH, A β 42 fibrillerinin varlığı ile karakterize edilir; beyinde A β sentezi ve temizlenmesindeki dengesizlik nörotoksositeye ve immün-inflamatuar yanıtı neden olarak AH ile sonuçlanır. Bu nedenle, AH 'yi tedavi etmenin birçok yolundan bazıları A β birikiminin giderilmesini, A β birikiminin azaltılmasını veya beyindeki nöronların korunmasını içerir; ancak bu hastalık için henüz tam bir tedavi veya terapi mevcut değildir (Ma, Hong, & Yang, 2022). AH'nin mevcut tedavileri ile ilgili çok sayıda sorun olmasına rağmen, intranasal teknikler işe yarıyor gibi görünen tek çözümdür. Şu anda AH tedavisi için mevcut olan ilaçlar nörotransmitter veya enzim modülasyonuna dayalıdır. Bu ilaçların hastalar üzerinde yan etkileri vardır ve bu da hastaların tedaviye devam etmemesine neden olur. Örneğin, asetilkolinesteraz inhibitörleri kusma ve bulantı gibi gastrointestinal yan etkiler göstermektedir. Takrinin kısa ömrü nedeniyle her gün uygulanması gerekir. Benzer şekilde, rivastigmin ve galantaminin günde iki kez uygulanması gerekir. AH'nin yönetimine yardımcı olan bir diğer ilaç memantin kusma, kabızlık, kafa karışıklığı ve baş dönmesi gibi sorunlara yol açabilir. Nanoteknoloji, AH'nin teşhis ve tedavisi için yeni bir çözüm sunmaktadır. Tek sorun ilacın hedef bölgeye ulaşamaması olduğundan, ilaçlar nanopartiküller yardımıyla beyne aktarılabilir. Lipozomlar, sıvı kristaller, katı lipid taşıyıcılar,

mikroemülsiyonlar, hidrojel ve PNP'ler ve SLN'ler gibi birçok nanopartikülün AHtedavisi için uygun olduğu bulunmuştur. Bir çalışmada, emülsiyon polimerizasyonu ile geliştirilen polisorbitat 80 kaplı poli(n-bütül siyanoakrilat) nanopartiküllere takrin yüklenmiştir. Takrin konsantrasyonu akciğerlerde ve böbreklerde yeterli değildi, bu nedenle yazar polisorbitat 80 nanopartiküllerine kaplanmış ilacın beyindeki endotel hücreleri ve polisorbitat 80 kaplamalarının etkileşimi yoluyla beyne verilmesini önerdi (Wilson et al., 2008b). Etkileri incelemek için farelere nanopartikül enjekte edilmiştir. Kaplanmış nanopartiküller kullanıldığında, takrin miktarı kaplanmamış nanopartikül uygulamasına veya tek başına ilacın kullanıldığı duruma kıyasla önemli ölçüde artmıştır. Benzer bir başka çalışmada, poli(n- bütül siyanoakrilat) nano partiküller oluşturarak AH tedavisinde rivastigmin kullanılmıştır (Wilson et al., 2008a). Araştırmacılar rivastigminin beyne erişimini artırmak için, lipozomları ve rivastigmin lipozomlarını değiştiren, yan etkileri en aza indiren ve farmako-dinamikleri iyileştiren bir hücreye nüfuz eden peptit hazırlamıştır. Sadece nanopartikülsüz ilacın verildiği duruma kıyasla daha yüksek bir rivastigmin konsantrasyonu KBB'yi geçebilmiştir (Z. Z. Yang et al., 2013). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, kurkumin Fe_2O_3 @CDs aracılığıyla AH tedavisi için kullanılmıştır. Sıçan feokromositoma (PC12) hücre hatları Fe_3O_4 @CDs nanokompozit oluşturmak için kullanılmış ve CD'ler hidrojen bağı etkileşimi ve π - π birikimi yoluyla kurkumin ile yüklenmiştir ve A β fibril ayrışması gözlenmiştir (Kuang et al., 2020). Ayrıca, bir dipeptidil peptidaz-4 olan sitagliptin yüklü nanopartiküller uygulandığında, AH semptomlarına karşı anlamlı terapötik etkiler gözlenmiştir. Yakın zamanda gerçekleştirilen bir çalışmada, AH tedavisi için yeni bir yaklaşım bulunmuştur. Beynin endotel hücreleri üzerinde MC11 kullanılarak meme kanseri direnç protein taşıyıcıları ve P-gp ekspresyonu indüklenmiştir (Arduino et al., 2020). Transferrin işlevselleştirilmiş nano yapılı lipid taşıyıcı, muhtemelen AH tedavisinde yardımcı olabilecek bir proteinin ifadesini indükleyebilmektedir. Bu gözlemler nanopartiküllerin AH tedavisinde ve olası iyileştirici etkilerde önemli bir role sahip olabileceğini göstermektedir.

Parkinson Hastalığı

Parkinson Hastalığı (PH), etkilenen bireylerin hareketlerini kısıtlayan

ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Artan oksidatif stres, alfa-sinüklein amplifikasyonu ve 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridine maruz kalma, substantia nigra'da nöron degradasyonuna neden olan ve PH'nin indüklenmesine yol açan birçok nedenleri vardır. PH, beyindeki belirli nöronların ölümü veya parçalanması ile sonuçlanır (Rastegari, Azizian, & Ali, 2019). PH, nöronal transmitter dopamin üretme kapasitelerini sınırlayan beyin sinir hücrelerinin rastgele veya ailesel dejenerasyonudur (Modi, Pillay, & Choonara, 2010). Beyinde kimyasal bir haberci olan dopamini üreten nöronların kaybı bazı semptomlardan sorumludur. Dopamin seviyeleri düştüğünde, anormal beyin aktivitesi ortaya çıkar, bu da hareketin azalmasına ve diğer semptomlara yol açar. Semptomlar hızlı bir şekilde ilerleyebilir, bir kolda neredeyse fark edilmeyen bir titreme ile başlayabilir. Titreme oldukça yaygındır. Bu durum aynı zamanda hareketlerde sertlik veya halsizlik de yaratabilir. İkinci en yaygın NH olmasına rağmen, PH kesin tedavi seçeneklerinden ve başarılı ilaç uygulaması bulunmamaktadır.

Tek başına materyaller üretmek için çeşitli teknikler mevcuttur ve bunların amaçlanan uygulamaları veya işlevleri seçilen materyalin türüne göre değişir. Örneğin, inorganik malzemeler sıklıkla nanomalzemeler veya QD'ler oluşturmak için kullanılır ve bunlar daha sonra taşıma-görüntüleme ajanları oluşturmak için kullanılır (Lewinski, Colvin, & Drezek, 2008). Fang ve arkadaşları hidrojel ve mikro gözenekli polietilen membrandan oluşan bir bileşim kullanarak selejilini (Solupor) dağıtmak için benzersiz bir transdermal cihaz oluşturmuştur. Formülasyonda hidrojel olsa bile, sonuçlar Solupor bariyerinin hız sınırlayıcı faktör olduğunu göstermiştir (J. Y. Fang, Hung, Chi, & Chen, 2009). Azeem ve arkadaşları tarafından geliştirilen yeni transdermal cihaz, sürekli ropinirol uygulaması sağlayabilir ve levodopa motor sorunlarının başlamasını önleyebilir. Son değerlendirme, in vitro deneylerde ropinirol cilt penetrasyonunda 7,5 kat iyileşme olduğunu göstermiştir. Nanopartiküllerin etkili ilaç uygulaması sağladığı, biyoyararlanımı arttırdığı, farmakokinetik yan etkileri azalttığı, ilaç dozunu azalttığı ve beyne yönelik bir dizi rahatsızlığa karşı hedef dağıtımını arttırdığı gösterilmiştir. Lipid bazlı nanopartiküllerin biyoyumlu olduğu gösterilmiştir. Rasagilin yüklü SLN'ler, %83,6 verimle sonuçlanan bir mikroemülsiyon yöntemi olan analitik hiyerarşi tekniği kullanılarak formüle edilmiştir (Kunasekaran & Krishnamoorthy, 2014). Organik malzemeler de

gelişmiş biyoyumluluk ve daha düşük malzeme toksisitesi ile ilişkilendirilmiştir (Yohan & Chithrani, 2014). Hareket sorunlarına neden olabilen bazal gangliyonların bozuklukları, PH'ye yol açabilecek olaylardan birkaçıdır. Rasagilin SLN'lerden in vitro salınımı başka bir çalışmada araştırılmıştır. Sonuçlar, 30 dakika içinde %20'lik bir ön salım ile bifazik kontrollü bir salım ortaya koymuş, ardından aynı grupta rasagilin ile güçlendirilmiş SLN'lerin in vitro ilaç salım analizi yapılmıştır. Örneğin, rasagilin yüklü SLN'ler nemli ısı kullanılarak sterilize edilmiş ve bulgular partiküllerin boyutunda, zeta potansiyelinde veya ilaç kapsülleme etkinliğinde herhangi bir değişiklik olmadığını göstermiştir (Viveksarathi & Kannan, 2015). Bilim insanları ayrıca mangan oksit kullanarak nanopartiküller oluşturmuşlardır. Başka bir çalışmada, bu nanopartiküller sentezlenmiş ve devrim niteliğinde bir manyetik rezonans görüntüleme ayırıcı ajan-kombine ilaç dağıtım sistemi olarak uygulanmak üzere levodopa ile karakterize edilmiştir. Analiz, nanopartiküllerden Mn^{2+} emisyonunun manyetik rezonans görüntüleme kontrastlarında karanlıktan parlaklığa doğru zamana dayalı bir değişime neden olduğunu göstermiştir (McDonagh et al., 2016). Cao ve arkadaşları, levodopanin olumsuz etkilerini azaltmak amacıyla çeşitli bileşiklerin tepkilerini ve etkilerini incelemek için kitosan kaplı levodopa lipozomlarını kullanmıştır (Cao et al., 2016). Şu anda, transdermal bantlar PH'yi hafifletmek için kullanılırken, selegilin (Emsam) ve rotigotin (Neupro) klinik depresyon için pazarlanmaktadır. Artan dopamin seviyeleri, taklit edilmiş dopamin etkisi ve düşük dopamin metabolizasyonu ve depolanması, şu anda motor semptomları tedavi etmek için başlıca yöntemlerdir. Ray ve arkadaşları, ropinirolü etkili bir şekilde kapsüllemek ve KBB'den geçişine izin vermek için kitosan nanopartikülleri oluşturmuştur. Kaplanmayan kitosan nanopartikülleri ile T80 kaplı kitosan nanopartikülleri karşılaştırıldığında, sonuçlar T80 kaplamanın beyin akümüasyonunda artışa neden olduğunu göstermiştir (Ray et al., 2018). Javan ve Hasab, polimerik poli(3-hidroksibütirat-co-3 hidroksivalerat) bazlı nanopartiküllere dahil edilmiş pramipeksol ile uzun bir formülasyon geliştirmiştir. Jawanjal ve arkadaşları triheksifenidil uygulamak için bir grafen oksit oluşturmuştur. Mevcut farmakolojik tedavi hem motor hem de motor dışı şikayetlerin semptomatik olarak hafifletilmesine odaklanmaktadır (Armstrong & Okun, 2020).

Huntington Hastalığı

Bu, doğumdan önce geleneksel gelişim için gerekli olan huntingtin (HTT) adlı bir proteinin üretilmesinden sorumlu gende artmış CAG trinükleotid tekrarı ile indüklenen spesifik bir nörolojik bozukluk türüdür. HTT mutantlarının birikimi histon asetilasyonunu azaltır ve bu azalma HH'de nöral hasar ve kayıpla ilişkilidir. Huntington Hastalığı (HH) tedavi edilemez ve beyinde hücre ölümüne yol açarak motor, kognitif ve psikiyatrik bozukluklara neden olur (Bates et al., 2015). HH'nin ilerlemesine direnen veya durduran bilinen bir tedavi yoktur. Mitokondri, enerji metabolizmasını ve apoptoz yollarını kontrol ettiği için HH patogeneğinde önemli bir role sahiptir ve hastadan toplanan biyolojik materyalde kusurlu mitokondri ve oksidatif stres kolayca tespit edilebilir (Tabrizi et al., 2019).

Yakın zamanda, bir klinik çalışma erken HH'li yetişkinlerde Ionis-HTTRx'in kabul edilebilirliğini, güvenliğini ve özelliklerini incelemiştir (Tabrizi et al., 2019). HTT mRNA'yı engellemek ve böylece mutant HTT konsantrasyonunu azaltmak için bir anti-sens oligonükleotid tasarlanmıştır. Bununla birlikte, bir engel vardı: bu tedavinin uygulanması verimli ve hızlı ilaç tedarik yöntemiyle ilgilidir ve bu nedenle, gerçekte, en az altı kez uygulanması gerekecektir. Yapılan çalışmalar dahilinde bu kitap bölümünün ilgili alanda çalışan bilim insanlarına ilham verecek yeni tasarımların yapılması yönünde etkili olması umut edilmektedir.

KAYNAKÇA

- Ali, I. U., & Chen, X. (2015). Penetrating the Blood-Brain Barrier: Promise of Novel Nanoplatfroms and Delivery Vehicles. *ACS Nano*, 9(10), 9470-9474. doi:10.1021/acsnano.5b05341
- Arduino, I., Iacobazzi, R. M., Riganti, C., Lopodota, A. A., Perrone, M. G., Lopalco, A., Denora, N. (2020). Induced expression of P-gp and BCRP transporters on brain endothelial cells using transferrin functionalized nanostructured lipid carriers: A first step of a potential strategy for the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Pharm*, 591, 120011. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.120011
- Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *Jama*, 323(6), 548-560. doi:10.1001/jama.2019.22360
- Banks, W. A. (2016). From blood-brain barrier to blood-brain interface: new opportunities for CNS drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*, 15(4), 275-292. doi:10.1038/nrd.2015.21
- Barchet, T. M., & Amiji, M. M. (2009). Challenges and opportunities in CNS delivery of therapeutics for neurodegenerative diseases. *Expert Opin Drug Deliv*, 6(3), 211-225. doi:10.1517/17425240902758188
- Bates, G. P., Dorsey, R., Gusella, J. F., Hayden, M. R., Kay, C., Leavitt, B. R., Tabrizi, S. J. (2015). Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers*, 1, 15005. doi:10.1038/nrdp.2015.5
- Cao, X., Hou, D., Wang, L., Li, S., Sun, S., Ping, Q., & Xu, Y. (2016). Effects and molecular mechanism of chitosan-coated levodopa nanoliposomes on behavior of dyskinesia rats. *Biol Res*, 49(1), 32. doi:10.1186/s40659-016-0093-4
- Cheng, G., Yin, C., Tu, H., Jiang, S., Wang, Q., Zhou, X., . . . Li, Z. (2019). Controlled Co-delivery of Growth Factors through Layer-by-Layer Assembly of Core-Shell Nanofibers for Improving Bone Regeneration. *ACS Nano*, 13(6), 6372-6382. doi:10.1021/acsnano.8b06032
- Dasgupta, A., Liu, M., Ojha, T., Storm, G., Kiessling, F., & Lammers, T. (2016). Ultrasound-mediated drug delivery to the brain: principles, progress and prospects. *Drug Discov Today Technol*, 20, 41-48. doi:10.1016/j.ddtec.2016.07.007
- Dong, X. (2018). Current Strategies for Brain Drug Delivery. *Theranostics*, 8(6), 1481-1493. doi:10.7150/thno.21254

- Duman, R. S., Malberg, J., & Nakagawa, S. (2001). Regulation of adult neurogenesis by psychotropic drugs and stress. *J Pharmacol Exp Ther*, 299(2), 401-407.
- Engelhardt, B., & Sorokin, L. (2009). The blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction. *Semin Immunopathol*, 31(4), 497-511. doi:10.1007/s00281-009-0177-0
- Fang, J. Y., Hung, C. F., Chi, C. H., & Chen, C. C. (2009). Transdermal permeation of selegiline from hydrogel-membrane drug delivery systems. *Int J Pharm*, 380(1-2), 33-39. doi:10.1016/j.ijpharm.2009.06.025
- Fang, Z., Chen, S., Qin, J., Chen, B., Ni, G., Chen, Z., Zhou, L. (2016). Pluronic P85-coated poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles overcome phenytoin resistance in P-glycoprotein overexpressing rats with lithium-pilocarpine-induced chronic temporal lobe epilepsy. *Biomaterials*, 97, 110-121. doi:10.1016/j.biomaterials.2016.04.021
- Fricker, G., & Miller, D. S. (2004). Modulation of drug transporters at the blood-brain barrier. *Pharmacology*, 70(4), 169-176. doi:10.1159/000075545
- Gao, H., Qian, J., Cao, S., Yang, Z., Pang, Z., Pan, S.,.....Zhang, Q. (2012). Precise glioma targeting of and penetration by aptamer and peptidic dual-functionalized nanoparticles. *Biomaterials*, 33(20), 5115-5123. doi:10.1016/j.biomaterials.2012.03.058
- Garner, I., Vichare, R., Paulson, R., Appavu, R., Panguluri, S. K., Tzekov, R., Biswal, M. R. (2020). Carbon Dots Fabrication: Ocular Imaging and Therapeutic Potential. *Front Bioeng Biotechnol*, 8, 573407. doi:10.3389/fbioe.2020.573407
- Georgieva, J. V., Hoekstra, D., & Zuhorn, I. S. (2014). Smuggling Drugs into the Brain: An Overview of Ligands Targeting Transcytosis for Drug Delivery across the Blood-Brain Barrier. *Pharmaceutics*, 6(4), 557-583. doi:10.3390/pharmaceutics6040557
- Gitler, A. D., Dhillon, P., & Shorter, J. (2017). Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. *Dis Model Mech*, 10(5), 499-502. doi:10.1242/dmm.030205
- Gonzalez-Mariscal, L., Chávez de Ramírez, B., & Cereijido, M. (1985). Tight junction formation in cultured epithelial cells (MDCK). *J Membr Biol*, 86(2), 113-125. doi:10.1007/bf01870778
- Goyal, D., Shuaib, S., Mann, S., & Goyal, B. (2017). Rationally Designed Peptides and Peptidomimetics as Inhibitors of Amyloid- β (A β)

- Aggregation: Potential Therapeutics of Alzheimer's Disease. *ACS Comb Sci*, 19(2), 55-80. doi:10.1021/acscombsci.6b00116
- Gupta, S., Kesarla, R., Chotai, N., Misra, A., & Omri, A. (2017). Systematic Approach for the Formulation and Optimization of Solid Lipid Nanoparticles of Efavirenz by High Pressure Homogenization Using Design of Experiments for Brain Targeting and Enhanced Bioavailability. *Biomed Res Int*, 2017, 5984014. doi:10.1155/2017/5984014
- Habgood, M., & Ek, J. (2010). Delivering drugs into the brain: barriers and possibilities. *Ther Deliv*, 1(4), 483-488. doi:10.4155/tde.10.58
- He, X., Yin, F., Wang, D., Xiong, L. H., Kwok, R. T. K., Gao, P. F., Tang, B. Z. (2019). AIE Featured Inorganic-Organic Core@Shell Nanoparticles for High-Efficiency siRNA Delivery and Real-Time Monitoring. *NanoLett*, 19(4), 2272-2279. doi:10.1021/acs.nanolett.8b04677
- Hu, Y., Rip, J., Gaillard, P. J., de Lange, E. C. M., & Hammarlund-Udenaes, M. (2017). The Impact of Liposomal Formulations on the Release and Brain Delivery of Methotrexate: An In Vivo Microdialysis Study. *J Pharm Sci*, 106(9), 2606-2613. doi:10.1016/j.xphs.2017.03.009
- Igartúa, D. E., Martinez, C. S., Temprana, C. F., Alonso, S. D. V., & Prieto, M. J. (2018). PAMAM dendrimers as a carbamazepine delivery system for neurodegenerative diseases: A biophysical and nanotoxicological characterization. *Int J Pharm*, 544(1), 191-202. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.04.032
- Johnsen, K. B., Bak, M., Kempen, P. J., Melander, F., Burkhart, A., Thomsen, M. S., Andresen, T. L. (2018). Antibody affinity and valency impact brain uptake of transferrin receptor-targeted gold nanoparticles. *Theranostics*, 8(12), 3416-3436. doi:10.7150/thno.25228
- Johnsen, K. B., Bak, M., Melander, F., Thomsen, M. S., Burkhart, A., Kempen, P. J., Moos, T. (2019). Modulating the antibody density changes the uptake and transport at the blood-brain barrier of both transferrin receptor-targeted gold nanoparticles and liposomal cargo. *J Control Release*, 295, 237-249. doi:10.1016/j.jconrel.2019.01.005
- Joseph, A., Contini, C., Cecchin, D., Nyberg, S., Ruiz-Perez, L., Gaitzsch, J., Battaglia, G. (2017). Chemotactic synthetic vesicles: Design and applications in blood-brain barrier crossing. *Sci Adv*, 3(8), e1700362. doi:10.1126/sciadv.1700362

- Kabanov, A. V., & Batrakova, E. V. (2004). New technologies for drug delivery across the blood brain barrier. *Curr Pharm Des*, 10(12), 1355-1363. doi:10.2174/1381612043384826
- Kaş, H. S. (2004). Drug delivery to brain by microparticulate systems. *Adv Exp Med Biol*, 553, 221-230. doi:10.1007/978-0-306-48584-8_17
- Kaur, I. P., Bhandari, R., Bhandari, S., & Kakkar, V. (2008). Potential of solid lipid nanoparticles in brain targeting. *J Control Release*, 127(2), 97- 109. doi:10.1016/j.jconrel.2007.12.018
- Kim, H. R., Andrieux, K., Delomenie, C., Chacun, H., Appel, M., Desmaële, D., Taverna, M. (2007). Analysis of plasma protein adsorption onto PEGylated nanoparticles by complementary methods: 2-DE, CE and Protein Lab-on-chip system. *Electrophoresis*, 28(13), 2252-2261. doi:10.1002/elps.200600694
- Kreuter, J. (2001). Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs. *Adv Drug Deliv Rev*, 47(1), 65-81. doi:10.1016/s0169-409x(00)00122-8
- Kreuter, J. (2013). Mechanism of polymeric nanoparticle-based drug transport across the blood-brain barrier (BBB). *J Microencapsul*, 30(1), 49-54. doi:10.3109/02652048.2012.692491
- Kuang, Y., Zhang, J., Xiong, M., Zeng, W., Lin, X., Yi, X., . . . Huang, Q. (2020). A Novel Nanosystem Realizing Curcumin Delivery Based on Fe(3)O(4)@Carbon Dots Nanocomposite for Alzheimer's Disease Therapy. *Front Bioeng Biotechnol*, 8, 614906. doi:10.3389/fbioe.2020.614906
- Kunasekaran, V., & Krishnamoorthy, K. (2014). Multi criteria decision making to select the best method for the preparation of solid lipid nanoparticles of rasagiline mesylate using analytic hierarchy process. *J Adv Pharm Technol Res*, 5(3), 115-121. doi:10.4103/2231-4040.137410
- Lakkadwala, S., & Singh, J. (2018). Dual Functionalized 5-Fluorouracil Liposomes as Highly Efficient Nanomedicine for Glioblastoma Treatment as Assessed in an In Vitro Brain Tumor Model. *J Pharm Sci*, 107(11), 2902-2913. doi:10.1016/j.xphs.2018.07.020
- Lakkadwala, S., & Singh, J. (2019). Co-delivery of doxorubicin and erlotinib through liposomal nanoparticles for glioblastoma tumor regression using an in vitro brain tumor model. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 173, 27-35. doi:10.1016/j.colsurfb.2018.09.047
- Lewinski, N., Colvin, V., & Drezek, R. (2008). Cytotoxicity of nanoparticles.

- Small*, 4(1), 26-49. doi:10.1002/sml.200700595
- Lien, C. F., Molnár, E., Toman, P., Tsibouklis, J., Pilkington, G. J., Górecki, D. C., & Barbu, E. (2012). In vitro assessment of alkylglyceryl-functionalized chitosan nanoparticles as permeating vectors for the blood-brain barrier. *Biomacromolecules*, 13(4), 1067-1073. doi:10.1021/bm201790s
- Lingineni, K., Belekar, V., Tangadpalliwar, S. R., & Garg, P. (2017). The role of multidrug resistance protein (MRP-1) as an active efflux transporter on blood-brain barrier (BBB) permeability. *Mol Divers*, 21(2), 355-365. doi:10.1007/s11030-016-9715-6
- Ma, C., Hong, F., & Yang, S. (2022). Amyloidosis in Alzheimer's Disease: Pathogeny, Etiology, and Related Therapeutic Directions. *Molecules*, 27(4). doi:10.3390/molecules27041210
- Mangas-Sanjuan, V., González-Alvarez, M., Gonzalez-Alvarez, I., & Bermejo, M. (2010). Drug penetration across the blood-brain barrier: an overview. *Ther Deliv*, 1(4), 535-562. doi:10.4155/tde.10.37
- Markoutsas, E., Pampalakis, G., Niarakis, A., Romero, I. A., Weksler, B., Couraud, P. O., & Antimisiaris, S. G. (2011). Uptake and permeability studies of BBB-targeting immunoliposomes using the hCMEC/D3 cell line. *Eur J Pharm Biopharm*, 77(2), 265-274. doi:10.1016/j.ejpb.2010.11.015
- Martins, S., Sarmiento, B., Ferreira, D. C., & Souto, E. B. (2007). Lipid-based colloidal carriers for peptide and protein delivery--liposomes versus lipid nanoparticles. *Int J Nanomedicine*, 2(4), 595-607.
- McDonagh, B. H., Singh, G., Hak, S., Bandyopadhyay, S., Augestad, I. L., Peddis, D., . . . Glomm, W. R. (2016). L-DOPA-Coated Manganese Oxide Nanoparticles as Dual MRI Contrast Agents and Drug-Delivery Vehicles. *Small*, 12(3), 301-306. doi:10.1002/sml.201502545
- Miller, K. D., Ostrom, Q. T., Kruchko, C., Patil, N., Tihan, T., Cioffi, G., Barnholtz-Sloan, J. S. (2021). Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, 71(5), 381-406. doi:10.3322/caac.21693
- Mirescu, C., & Gould, E. (2006). Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus*, 16(3), 233-238. doi:10.1002/hipo.20155
- Mittal, K. R., Pharasi, N., Sarna, B., Singh, M., Rachana, Haider, S., Jha, N. K. (2022). Nanotechnology-based drug delivery for the treatment of CNS disorders. *Transl Neurosci*, 13(1), 527-546. doi:10.1515/tnsci-2022-0258

- Modi, G., Pillay, V., & Choonara, Y. E. (2010). Advances in the treatment of neurodegenerative disorders employing nanotechnology. *Ann N Y Acad Sci*, 1184, 154-172. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05108.x
- Mrinal, K. P., Apala, C., & Soumyabrata, B. (2021). Neurodegeneration: Diagnosis, Prevention, and Therapy. In M. Mahmoud Ahmed (Ed.), *Oxidoreductase* (pp. Ch. 9). Rijeka: IntechOpen.
- Nance, E., Zhang, F., Mishra, M. K., Zhang, Z., Kambhampati, S. P., Kannan, R. M., & Kannan, S. (2016). Nanoscale effects in dendrimer-mediated targeting of neuroinflammation. *Biomaterials*, 101, 96-107. doi:10.1016/j.biomaterials.2016.05.044
- Naqvi, S., Panghal, A., & Flora, S. J. S. (2020). Nanotechnology: A Promising Approach for Delivery of Neuroprotective Drugs. *Front Neurosci*, 14, 494. doi:10.3389/fnins.2020.00494
- Oller-Salvia, B., Sánchez-Navarro, M., Ciudad, S., Guiu, M., Arranz-Gibert, P., Garcia, C., . . . Teixidó, M. (2016). MiniAp-4: A Venom-Inspired Peptidomimetic for Brain Delivery. *Angew Chem Int Ed Engl*, 55(2), 572-575. doi:10.1002/anie.201508445
- Palant, C. E., Duffey, M. E., Mookerjee, B. K., Ho, S., & Bentzel, C. J. (1983). Ca²⁺ regulation of tight-junction permeability and structure in Necturus gallbladder. *Am J Physiol*, 245(3), C203-212. doi:10.1152/ajpcell.1983.245.3.C203
- Pardridge, W. M. (2002). Targeting neurotherapeutic agents through the blood-brain barrier. *Arch Neurol*, 59(1), 35-40. doi:10.1001/archneur.59.1.35
- Pardridge, W. M. (2012). Drug transport across the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab*, 32(11), 1959-1972. doi:10.1038/jcbfm.2012.126
- Parenti, I., Rabaneda, L. G., Schoen, H., & Novarino, G. (2020). Neurodevelopmental Disorders: From Genetics to Functional Pathways. *Trends Neurosci*, 43(8), 608-621. doi:10.1016/j.tins.2020.05.004
- Parveen, S., Misra, R., & Sahoo, S. K. (2012). Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. *Nanomedicine*, 8(2), 147-166. doi:10.1016/j.nano.2011.05.016
- Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. D. P., Acosta-Torres, L. S., Shin, H. S. (2018). Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *J Nanobiotechnology*, 16(1), 71. doi:10.1186/s12951-018-0392-8

- Peng, Y., Zhao, Y., Chen, Y., Yang, Z., Zhang, L., Xiao, W., . . . Wu, Y. (2018). Dual-targeting for brain-specific liposomes drug delivery system: Synthesis and preliminary evaluation. *Bioorg Med Chem*, 26(16), 4677-4686. doi:10.1016/j.bmc.2018.08.006
- Perera, T. D., Dwork, A. J., Keegan, K. A., Thirumangalakudi, L., Lipira, C. M., Joyce, N., . . . Coplan, J. D. (2011). Necessity of hippocampal neurogenesis for the therapeutic action of antidepressants in adult nonhuman primates. *PLoS One*, 6(4), e17600. doi:10.1371/journal.pone.0017600
- Prades, R., Oller-Salvia, B., Schwarzmaier, S. M., Selva, J., Moros, M., Balbi, M., . . . Giralt, E. (2015). Applying the retro-enantio approach to obtain a peptide capable of overcoming the blood-brain barrier. *Angew Chem Int Ed Engl*, 54(13), 3967-3972. doi:10.1002/anie.201411408
- Rahmati, M., & Mozafari, M. (2019). Biological Response to Carbon-Family Nanomaterials: Interactions at the Nano-Bio Interface. *Front Bioeng Biotechnol*, 7, 4. doi:10.3389/fbioe.2019.00004
- Rajadhyaksha, M., Boyden, T., Liras, J., El-Kattan, A., & Brodfuehrer, J. (2011). Current advances in delivery of biotherapeutics across the blood-brain barrier. *Curr Drug Discov Technol*, 8(2), 87-101. doi:10.2174/157016311795563866
- Rappoport, J. Z. (2008). Focusing on clathrin-mediated endocytosis. *Biochem J*, 412(3), 415-423. doi:10.1042/bj20080474
- Rastegari, E., Azizian, S., & Ali, H. H. (2019). *Machine Learning and Similarity Network Approaches to Support Automatic Classification of Parkinson's Diseases Using Accelerometer-based Gait Analysis*. Paper presented at the Hawaii International Conference on System Sciences.
- Ray, S., Sinha, P., Laha, B., Maiti, S., Bhattacharyya, U. K., & Nayak, A. K. (2018). Polysorbate 80 coated crosslinked chitosan nanoparticles of ropinirole hydrochloride for brain targeting. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*.
- Saeedi, M., Eslamifar, M., Khezri, K., & Dizaj, S. M. (2019). Applications of nanotechnology in drug delivery to the central nervous system. *Biomed Pharmacother*, 111, 666-675. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.133
- Santos, S. D., Xavier, M., Leite, D. M., Moreira, D. A., Custódio, B.,

- Torrado, M., Pêgo, A. P. (2018). PAMAM dendrimers: blood-brain barrier transport and neuronal uptake after focal brain ischemia. *J Control Release*, 291, 65-79. doi:10.1016/j.jconrel.2018.10.006
- Sarin, H. (2009). Recent progress towards development of effective systemic chemotherapy for the treatment of malignant brain tumors. *J Transl Med*, 7, 77. doi:10.1186/1479-5876-7-77
- Sarker, D. K. (2005). Engineering of nanoemulsions for drug delivery. *Curr Drug Deliv*, 2(4), 297-310. doi:10.2174/156720105774370267
- Sharma, S., & Dang, S. (2022). Nanocarrier based Drug Delivery to Brain: Interventions of Surface Modification. *Curr Neuropharmacol*. doi:10.2174/1570159x20666220706121412
- Silva, G. A. (2008). Nanotechnology approaches to crossing the blood-brain barrier and drug delivery to the CNS. *BMC Neurosci*, 9 Suppl 3(Suppl 3), S4. doi:10.1186/1471-2202-9-s3-s4
- Suk, J. S., Xu, Q., Kim, N., Hanes, J., & Ensign, L. M. (2016). PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 99(Pt A), 28-51. doi:10.1016/j.addr.2015.09.012
- Tabrizi, S. J., Leavitt, B. R., Landwehrmeyer, G. B., Wild, E. J., Saft, C., Barker, R. A., . . . Lane, R. M. (2019). Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. *N Engl J Med*, 380(24), 2307-2316. doi:10.1056/NEJMoa1900907
- Teleanu, R. I., Preda, M. D., Niculescu, A. G., Vladâncenco, O., Radu, C. I., Grumezescu, A. M., & Teleanu, D. M. (2022). Current Strategies to Enhance Delivery of Drugs across the Blood-Brain Barrier. *Pharmaceutics*, 14(5). doi:10.3390/pharmaceutics14050987
- Torchilin, V. P. (2007). Micellar nanocarriers: pharmaceutical perspectives. *Pharm Res*, 24(1), 1-16. doi:10.1007/s11095-006-9132-0
- Vilella, A., Tosi, G., Grabrucker, A. M., Ruozi, B., Belletti, D., Vandelli, M. A., Zoli, M. (2014). Insight on the fate of CNS-targeted nanoparticles. Part I: Rab5-dependent cell-specific uptake and distribution. *J Control Release*, 174, 195-201. doi:10.1016/j.jconrel.2013.11.023
- Viveksarathi, K., & Kannan, K. (2015). Effect of the moist-heat sterilization on fabricated nanoscale solid lipid particles containing rasagiline mesylate. *Int J Pharm Investig*, 5(2), 87-91. doi:10.4103/2230-973x.153383
- Wang, H., Bi, J., Zhu, B. W., & Tan, M. (2018). Multicolorful Carbon Dots for Tumor Theranostics. *Curr Med Chem*, 25(25), 2894-2909. doi:10.2174/0929867324666170316110810

- Wilson, B., Samanta, M. K., Santhi, K., Kumar, K. P., Paramakrishnan, N., & Suresh, B. (2008a). Poly(n-butylcyanoacrylate) nanoparticles coated with polysorbate 80 for the targeted delivery of rivastigmine into the brain to treat Alzheimer's disease. *Brain Res*, 1200, 159-168. doi:10.1016/j.brainres.2008.01.039
- Wilson, B., Samanta, M. K., Santhi, K., Kumar, K. P., Paramakrishnan, N., & Suresh, B. (2008b). Targeted delivery of tacrine into the brain with polysorbate 80-coated poly(n-butylcyanoacrylate) nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm*, 70(1), 75-84. doi:10.1016/j.ejpb.2008.03.009
- Wohlfart, S., Gelperina, S., & Kreuter, J. (2012). Transport of drugs across the blood-brain barrier by nanoparticles. *J Control Release*, 161(2), 264-273. doi:10.1016/j.jconrel.2011.08.017
- Wong, A. D., Ye, M., Levy, A. F., Rothstein, J. D., Bergles, D. E., & Searson, P. C. (2013). The blood-brain barrier: an engineering perspective. *Front Neuroeng*, 6, 7. doi:10.3389/fneng.2013.00007
- Wong, H. L., Wu, X. Y., & Bendayan, R. (2012). Nanotechnological advances for the delivery of CNS therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev*, 64(7), 686-700. doi:10.1016/j.addr.2011.10.007
- Yang, G., Liu, Y., Wang, H., Wilson, R., Hui, Y., Yu, L., . . . Zhao, C. X. (2019). Bioinspired Core-Shell Nanoparticles for Hydrophobic Drug Delivery. *Angew Chem Int Ed Engl*, 58(40), 14357-14364. doi:10.1002/anie.201908357
- Yang, T., Fogarty, B., LaForge, B., Aziz, S., Pham, T., Lai, L., & Bai, S. (2017). Delivery of Small Interfering RNA to Inhibit Vascular Endothelial Growth Factor in Zebrafish Using Natural Brain Endothelia Cell-Secreted Exosome Nanovesicles for the Treatment of Brain Cancer. *Aaps j*, 19(2), 475-486. doi:10.1208/s12248-016-0015-y
- Yang, Z. Z., Zhang, Y. Q., Wang, Z. Z., Wu, K., Lou, J. N., & Qi, X. R. (2013). Enhanced brain distribution and pharmacodynamics of rivastigmine by liposomes following intranasal administration. *Int J Pharm*, 452(1-2), 344-354. doi:10.1016/j.ijpharm.2013.05.009
- Yellepeddi, V. K., Mohammadpour, R., Kambhampati, S. P., Sayre, C., Mishra, M. K., Kannan, R. M., & Ghandehari, H. (2018). Pediatric oral formulation of dendrimer-N-acetyl-l-cysteine conjugates for the treatment of neuroinflammation. *Int J Pharm*, 545(1-2), 113-116. doi:10.1016/j.ijpharm.2018.04.040

- Yohan, D., & Chithrani, B. D. (2014). Applications of nanoparticles in nanomedicine. *J Biomed Nanotechnol*, 10(9), 2371-2392. doi:10.1166/jbn.2014.2015
- Zhang, J., Liu, H., Du, X., Guo, Y., Chen, X., Wang, S., . . . Zhang, W. (2017). Increasing of Blood-Brain Tumor Barrier Permeability through Transcellular and Paracellular Pathways by Microbubble-Enhanced Diagnostic Ultrasound in a C6 Glioma Model. *Front Neurosci*, 11, 86. doi:10.3389/fnins.2017.00086
- Zheng, W., ZhuGe, Q., Zhong, M., Chen, G., Shao, B., Wang, H., . . . Jin, K. (2013). Neurogenesis in adult human brain after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 30(22), 1872-1880. doi:10.1089/neu.2010.1579
- Zhou, Y., Peng, Z., Seven, E. S., & Leblanc, R. M. (2018). Crossing the blood-brain barrier with nanoparticles. *J Control Release*, 270, 290-303. doi:10.1016/j.jconrel.2017.12.015

BÖLÜM 12

NÖROPROTEKTİF AJANLARLA İLGİLİ GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Ar. Gör. Dr. Sadegül ŞAVKIN¹

¹ 1Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Tokat, TÜRKİYE, e-mail: sadegul.tncr59@gmail.com ORCID: 0000-0002-9284-9102

1. GİRİŞ

Nörodejenerasyon, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların bir sonucu olarak nöronların ilerleyici hasarı ve ölümüdür. Genetik faktörler bu hastalıkların oluşum riskini artırır ancak genetik faktörlerin dışında birçok risk faktörünün olduğu düşünülmektedir (Brown, 2019).

Nöroproteksiyon, sinir sistemine zarar veren patofizyolojik yolları engellemek için farklı ajanlar uygulayarak nöronal kaybı ve nörodejenerasyonu, beyinde oluşan zarar verici etkileri, muhtemel en kısa sürede engelleyerek nöronların en az hasara uğramasını amaçlar. Bu amaçla nöroprotektif ajanların kullanımı, antik Yunan'dan günümüze uzanan basit gen terapi uygulamaları, farmakolojik ve doğal nöroprotektanların kullanımı ile uzun bir geçmişe sahiptir. Günümüzde de çok çeşitli ajanların hasarlı nöronlar üzerine etkileri araştırılmakta ve daha birçok araştırmada devam etmektedir (Panahi ve ark., 2018; Kurul ve ark., 2007). Nöroproteksiyonla ilgili araştırmalar günümüzde nörobilimin üzerinde kapsamlı olarak durduğu alanlardan biridir. Nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için klinik denemeler dahil olmak üzere çeşitli stratejiler denenmektedir (Hassan ve ark., 2022).

Bu bölüm çeşitli nöroprotektif ajanların hem preklinik hem de klinik çalışmalarını, son gelişmeleri ve gelecekteki insan deneyleri için fırsatları vurgulamak üzere oluşturulmuştur.

2. NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

Nörodejeneratif hastalıklar, fonksiyonel kayıp (ataksi) veya duyuşal işlev bozukluğu (demans) ile ilişkili, nihai ölüme ve beyin atrofisine yol açan beyin ve omurilik hücrelerinin kademeli kaybı ile karakterize edilen bir grup kronik bozukluk olarak bilinir. Bu bozuklukların ilerlemesine beyin ve periferik organlardaki fizikokimyasal özelliklerin değişmesi eşlik eder (Hajialyani ve ark., 2019).

Alzheimer Hastalıkları (AH), Parkinson hastalığı (PH), Huntington hastalığı (HH), Multipl Skleroz (MS) ve Amyotrofik Lateral Sklerozu (ALS) en yaygın nörodejeneratif hastalıklardır. Bu hastalıklar çoğunlukla yaşlı insanlarda ortaya çıkar ve hafıza bozukluğu, hareket bozukluğu, duygusal-davranışsal bozukluklar ve bilişsel kusur gibi çeşitli sorunlara neden olur. Bu hastalıkların etiyolojisi, genetik ve çevresel faktörleri içeren çok faktörlü

nedenlere dayanmaktadır. Bu faktörlerin dışında beyin yaşlanması, güçlü oksidatif stres üretimi, mitokondriyal DNA'daki mutasyon, inflamatuvar yanıtlar ve apoptozun hatalı düzenlenmesi gibi hücrel ve moleküler faktörler de nörodejeneratif hastalıkların oluşumunda etkilidir (Hajialyani ve ark., 2019).

Nörodejeneratif hastalıkların ortak bir özelliği mitokondriyal disfonksiyon ve reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimidir, bu da oksidatif strese neden olur. Lipit peroksidasyonu, oksidatif stresin belirteçlerinden biri olmasına rağmen, fosfolipazların aktivasyonu ve sinyal kaskadlarının uyarılması dahil olmak üzere hücre fizyolojisinde de önemli bir rol oynar. Aşırı lipid peroksidasyonu AH, PH, ALS ve diğer birçok nörolojik durum dahil olmak üzere çoğu nörodejeneratif hastalığın ayırt edici özelliğidir. Lipid peroksidasyon ürünlerinin nekrotik, apoptotik ve oksidatif strese bağlı, yani nöronal hücre ölümü için tetikleyici olduğu gösterilmiştir. Lipit peroksidasyonunun nöronal kayıp mekanizması ile olan ilişkisi bilinmekte ve peroksidasyon hedefli terapotik yaklaşımlar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (Angelova ve ark., 2021).

3. NÖROPROTEKSİYON

Nöroproteksiyon, merkezi sinir sistemini (MSS) hem akut hem de kronik nörodejeneratif bozukluklara bağlı hasara karşı savunmak için kullanılan mekanizmalar ve stratejiler anlamına gelir (Rehman ve ark., 2019).

Nöroproteksiyon stratejilerinin çoğu: kalsiyum kanal blokerleri, glutamat antagonistleri veya GABA agonistleri kullanarak nöroeksitotoksiteyi azaltma, antioksidanlar ve NO aşağı düzenleyici moleküller ile oksidatif stresi azaltma, lökositlerin ve nötrofillerin yapışmasını ve aktivasyonunu inhibe ederek yeniden akış olmaması olgusunu önleyerek inflamatuvar yanıtı azaltma ve kaspaz-3 inhibitörleri ve Bcl-2 ailesinin modülasyonu ile apoptoz yollarını inhibe etmeyi amaçlar (Carradori ve ark., 2016).

Nöroprotektif ajanlar nöron hasarının meydana gelmesini engelleme, oluşan nöronal hasarın geri döndürülmesi veya hasarın ilerlemesini önleme amacıyla kullanılır. Bu ajanların çoğu kan-beyin bariyerini geçerek beynin iç kısımlarına ulaşabilen küçük moleküllerdir (Kurul ve ark., 2007).

Bitkisel ilaçlar ve nutrasötikler, nörolojik bozuklukların tedavisinden ziyade önlenmesinde önemli ve değerli bir kaynaktır. Nörolojik hastalıkların

çeşitli deneysel modellerinde, bitki bileşenlerinin sinir sistemi üzerinde düzenleyici etkileri olduğu bildirilmiştir. Sinir sistemi bozukluklarının patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır, ancak hastalığın temel özelliklerini taklit eden farklı sinir bozukluğu modelleri üzerine yapılan çalışmaların çoğu oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, nöro-enflamasyon vb. gibi önemli faktörleri vurgulamıştır. Nörotoksitite modellerinin, yeni terapötik stratejiler geliştirmek ve semptomatik tedavilerin etkinliğini ve yan etkilerini değerlendirmek için önemli bir araçtır ve oldukça yaygın olarak kullanılır (Rehman ve ark., 2019).

N-metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin (NMDAR'lar), merkezi sinir sisteminde yaygın olarak eksprese edilen ve uyarıcı sinaptik iletimde anahtar rol oynayan glutamat kapılı iyon kanallarıdır. Sinaptik iletim ve sinaptik plastisitede çok önemli bir rol oynamanın yanı sıra, son çalışmalara göre NMDAR'ların aktivasyonunun belirli fizyopatolojik koşullar altında nöronların hayatta kalması için esas olduğu bilinmektedir. Sinaptik NMDAR'a bağlı nöronal hayatta kalma esas olarak hayatta kalma genlerinin indüklenmesini, ölüm genlerinin baskılanmasını ve oksidatif strese karşı korumayı içerir (Szychowski ve ark., 2019). NMDAR aktivasyonunu takiben artan hücre içi Ca^{2+} + konsantrasyonlarına bağlı olarak sinyal, hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz cAMP aracılığıyla, çekirdekte bulunan yanıt elemanı bağlayıcı proteini (CREB) fosforilleyerek aktive eder. Bu sinyal akışı nöronal sağkalım, büyüme ve farklılaşmayı teşvik etmek için beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) ekspresyonunu düzenler. CREB'in aktivasyonu, ölüm sinyali veren transkripsiyon faktörü 3 gibi genleri transkripsiyonel olarak baskılanmasıyla hücre ölümünü inhibe eder. NMDAR'lar ayrıca PI3K/AKT ve MAPK/ERK hayatta kalma yanlısı sinyal yolu aracılığıyla nöroprotektif etkiler gösterebilir. Çalışmalar, sinaptik NMDAR'ların aktivasyonunun, pro-apoptotik gen Puma'nın ekspresyonunu ve ölüm transkripsiyon faktörü FOXO'nun nükleer translokasyonunu engelleyebileceğini bulmuştur. Sinaptik NMDAR'lar, hücre sağkalımını artırıcı ve apoptozu baskılayıcı etkilerine ek olarak, hücrel antioksidan savunmaları geliştirebilir ve hücreleri oksidatif stres kaynaklı nöronal ölümden koruyabilir. Bu nedenle nöroprotektif etki gösterecek NMDAR ile ilişkili çeşitli ajanlar için çok sayıda çalışma yapılmıştır (Wang ve ark., 2022).

4. NÖROPROTEKTİF AJANLAR

Nöroprotektif terimi, nöronal yapının ve/veya fonksiyonun görece korunmasına karşılık gelir. Nöroprotektif ajanların sinir hücrelerinin apoptozunu durdurduğu düşünülmekte ve birçok hastalık türü için çeşitli nöroprotektif ajanlar bulunmaktadır. Pek çok ilaç nöroprotektif strateji olarak incelenmiştir, ancak ne yazık ki nöroprotektif korunmayı destekleyen sınırlı veri vardır (Walter & Vitek, 2006). Nörodejeneratif hastalıklarda ise Anti-Alzheimer, anti-Parkinson ve anti-iskemikler gibi ilaçlar nöroprotektif ajanlar olarak kullanılmaktadır.

4.1. Monoamin Oksidaz Tip B İnhibitörleri Plus Kanal Blokerleri

Monoamin oksidaz tip B inhibitörleri plus kanal blokerleri (MAO-BIs plus) (safinamid ve zonisamid), iyon kanalı blokerleri özellikleri nedeniyle ek etki mekanizmalarına sahip yeni bir antiparkinson ilaç sınıfıdır. Sinaptik yarığı çevreleyen dopamini katabolize eden glial hücrelerin MAO-B'sini inhibe etme görevi görürler, böylece striatuma dopaminerjik eksikliği oluştururlar. Selegilin ve rasagilin yaygın olarak kullanılan geri dönüşümsüz geleneksel MAO-BI'lardır. Selegilin ilk MAO-BI'dır ve Parkinson hastalığının semptomlarını hafifletmek için uygulanmıştır. Rasagilin'in erken veya stabil hastalar için yardımcı tedavilerde ve motor dalgalanma tedavilerinde klinik olarak yararlı olduğu sonucuna varılmıştır. Geri dönüşümlü bir MAO-BI olma rolünün yanı sıra, safinamidin bazal ganglionlarda glutamat salınımını azalttığı ve voltaj kapılı sodyum kanallarını ve N-tipi kalsiyum kanallarını bloke ettiği gösterilmiştir. Zonisamid karmaşık farmakolojik etkilere sahiptir. MAO-B'nin inhibisyonuna ek olarak, voltaja bağlı sodyum kanalları ve T-tipi kalsiyum kanalları üzerinde inhibitör etkileri vardır. Zonisamid ayrıca dopamin salınımını artırabilir, nöroprotektif etkiler sergileyebilir ve ayrıca glutamaterjik, kolinerjik, serotonerjik ve monoaminerjik sistemler dahil olmak üzere çoklu nörotransmitter sistemlerini modüle edebilir. Yan ve ark. 2023 yılında yayımladıkları bir çalışmada Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan levodopaya ek olarak monoamin oksidaz tip B inhibitörleri artı kanal blokerleri ve monoamin oksidaz tip B inhibitörlerinin tedavi sürecine iyileştirici etkileri olduğu bildirilmiştir. (Yan ve ark., 2023). Bir monoamin oksidaz B inhibitörü olan Rasagilin'in erken Parkinson hastalığında

semptomları iyileştirdiği ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada potansiyel etki gösterdiği bildirilmiştir (Walter & Vitek, 2006).

Kültürlenmiş kemirgen kortikal nöronlarını artan oksijen-glikoz yoksunluğu (OGD) sürelerine karşı koruyabilen ilaç kokteyllerinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmada NMDA ve AMPA reseptörü antagonistlerinden ve voltaj kapılı bir Ca^{2+} 'dan oluşan bir kokteyl kanal bloker (sırasıyla MK-801, CNQX ve nifedipin) hafif OGD'ye karşı tam nörokoruma sağlamıştır. Giderek artan oksijen-glikoz yoksunluğu (OGD) süreleri, MK-801 ve CNQX dozlarının artırılmasını gerektirdiği bildirilmiştir. Bu sonuçla birlikte bu ajanların nöron hasarına karşı koruyucu etkisi olduğu anlaşılmıştır (Tauskela ve ark. 2022).

4.2. *Klotho*

Klotho beyinde koroid pleksusun endodimal hücreleri, Purkinje EC hücreleri ve hipokampal nöronlar tarafından büyük miktarlarda üretilir. Aynı zamanda serebral beyaz cevherde de saptanır. Klotho, NMDAR'ı etkinleştirerek, öğrenme ve hafıza için gerekli olan uzun süreli güçlendirmeyi geliştirir. Klotho proteini ayrıca antioksidan enzim sistemini aktive ederek hipokampal nöronları amiloid oluşumundan ve glutamat toksisitesinden korumada önemli bir rol oynar. Ayrıca Klotho, oligodendrositlerin olgunlaşması ve miyelin bütünlüğü için gereklidir. Çalışmalar glutamat ve beta-amiloidin sitotoksik aktivitesine maruz kalan hipokampal nöronlar üzerinde salgılanan Klothonun nöroprotektif etkisinin olduğunu göstermiştir (Torbus-Paluszczyk ve ark., 2018).

4.3. *TGF-β1*

TGF-β1 tarafından uygulanan nöroprotektif etkiler, çok sayıda merkezi sinir sistemi hastalığında bir dizi nöronal lezyonu iyileştirebilir. 2022 yılında yapılan bir çalışmada, Travmatik beyin hasarı (TBH) 'nda kortikal nöronlarda TGF-β1'in oynadığı nöroprotektif rolü araştırmak için murin primer kortikal nöronlar ve nöro-2a hücre hattı üzerinde bir in vitro TBI mekanik yaralanma modeli kullanıldı. Elde edilen bulgular, TGF-β1'in nöronal canlılığı önemli ölçüde artırdığını ve travmadan 24 saat sonra apoptozu inhibe ettiğini gösterdi. Bir L tipi kalsiyum kanalı (LTCC) izoformu olan $Ca_v1.2$ 'nin ifadesi, travma yaralanmasından sonra önemli ölçüde azaldı ve bu değişiklik TGF-β1 tarafından tersine çevrildi. Klasik bir LTCC blokeri olan Nimodipin, TGF-

$\beta 1$ 'in travmaya bağlı nöronal apoptoz üzerindeki koruyucu etkisini ortadan kaldırdı (Yanlei ve ark., 2022).

L tipi kalsiyum kanalı (LTCC) antagonistlerinin, Alzheimer hastalığı dahil olmak üzere yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıkların insidansını azaltabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, LTCC antagonistlerinin nöroprotektif mekanizması henüz bilinmemektedir. Amiloid- β ($A\beta$) patolojisi, lizozomları ve mikroglyal tepkileri düzenleyen hücre içi kalsiyum sinyalini bozar. $A\beta$ plaklarının yakınındaki nöronlar, lizozomları biriktiren anormal şişlikler olan distrofik nöritler geliştirir. LTCC'lerin isradipin ile antagonizminin, normal hücre içi kalsiyum düzenlemesini eski haline getirerek 5XFAD fare modelinde $A\beta$ plakla ilişkili yaşa bağlı olarak distrofik nöritleri azalttığı bulunmuştur (Wickline ve ark., 2023).

4.4. Nalokson

Nöroprotektif ajanlar, iskemi başlangıcından sonra metabolik olayların seyrini değiştirebilen ve bu nedenle inme hasarını azaltma potansiyeline sahiptir. Günümüze kadar yapılan tedavi grubu arasında hiçbir ajan net faydalar göstermemiştir. Bu ajanlar arasında kalsiyum kanal blokerleri, nalokson, gangliozitler, glutamat antagonistleri ve serbest radikal temizleyiciler bulunur (Carradori ve ark., 2016). Narkotik bir antagonist olan naloksonun kullanımı, naloksonun nöroprotektif etkilere sahip olduğuna dair in vitro gözleme dayanmaktadır. Kalsiyum kanal blokerlerini kullanmanın terapötik mantığı, bunların nörondaki metabolik aktiviteyi azaltan kalsiyum akışını önleyerek iskemik nöronların hasar görmesini önlemesidir. Hayvan deneylerinde, glutamat antagonistleri inmede enfarktüs alanının boyutunu küçültmektedir. Bununla birlikte, insanlarda yapılan birkaç çalışma sonuçsuz kalmış ve ciddi nöropsikiyatrik yan etkiler göstermiştir. Serbest radikal temizleyiciler arasında 21-amino steroidler (lazaroidler), askorbik asit (C vitamini) ve tokoferol (E vitamini) bulunur. Etkinlikleri hala araştırmalara tabidir ve klinik kullanımlarını belirlemek için bazı çalışmalar yapılmaktadır. Bununla birlikte, E vitamininin kalp hastalığı riskini azalttığı klinik olarak gösterilmiştir, bu nedenle ikincil olarak kullanımı inme riskini azalttığı düşünülmektedir. Diğer nöroprotektif stratejiler, bu hücrelerin farklılaşma ve yenilenme yeteneğinden yararlanan ve muhtemelen beyin fonksiyonlarının kaybını geri kazandıran nöral kök hücre tedavisini içerir (Carradori ve ark., 2016).

4.5. Koenzim Q10

Koenzim Q10 (CoQ10), canlı bir organizmada endojen olarak üretilen etkili bir antioksidandır. Mitokondri elektron taşıma sisteminde önemli bir kofaktör görevi görür ve insanlarda ve hayvanlarda minimum yan etki ile güvenli bir takviye olarak kullanılır. CoQ10, kimyasal terminolojisi 2,3-dimetoksi-5-metil-6-dekaprenil-1,4-benzokinon olan bir trans konfigürasyonu olarak doğal olarak bulunur. CoQ10, nöroprotektif, hepatoprotektif, anti-aterosklerotik, antikonvülsan, antidepresan, anti-enflamatuvar, kardiyovasküler, antimikrobiyal, immünomodülatör ve merkezi sinir sistemi üzerinde çeşitli etkiler dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik ve klinik etkiler gösterdiği yapılan çalışmalar ile bildirilmiştir (Walter ve Vitek, 2006). Mitokondriyal yetmezlik ve oksidatif strese karşı nörodejenerasyonu önlemek için de kullanılan CoQ10, nörodejeneratif hastalıklar için terapötik ve önleyici müdahale olarak artan ilgi görmüştür. Araştırmalar CoQ10'un yapısı, CoQ10'un işlevi ve mitokondriyal bozukluk, oksidatif stres ve nörodejeneratif hastalıklar arasındaki ilişkiye odaklanmaktadır. 2005 yılında koenzim Q10 (CoQ10) ve rasagilin (Agilect) Q'nun nöronkoruyucu etkisini araştırmak üzere yapılan çalışmada CoQ10'un nörodejeneratif hastalıkların semptomlarının ilerlemesini yavaşatabileceği, plasebo ile karşılaştırıldığında artan dozlarda CoQ10'nun iyileştirici etkisinin daha fazla olacağı ve CoQ10'un takviye ürün olarak günlük belirli dozlarda alınabileceği bildirilmiştir (Yang ve ark, 2016).

4.6. Kumarin

Çoğunlukla bitkilerde ve mikroorganizmalarda bulunan doğal olarak oluşan biyolojik aktif bileşiklerden olan Kumarin (2H-1-benzopiran-2-on) ve izokumarinler (1H-2-benzopiran-1-on) üzerinde yapılan çalışmalar Kumarin halkasının farklı konumlarındaki süstitüentlerin fizikokimyasal özelliklerindeki varyasyonlar, nörodejeneratif bozukluklar kapsamında geniş bir şekilde çalışılmıştır (Arslan ve ark., 2021; Sharma, 2016). Sonuçlar, nöroprotektif ve anti-Alzheimer ajan olarak kumarin türevlerinin yapı-aktivite ilişkisi incelendiğinde Kumarin çekirdeğinin C4 pozisyonundaki metil grubu, C7 pozisyonundaki hidroksil grubu, piranokumarinler ve C8 pozisyonundaki halojen gruplarının güçlü nöroprotektif kumarin türevleri olduğu bulunmuştur. Anti-Alzheimer ajanlarında N-metil türevleri ile karbon eter zincir uzunluğu önemlidir. Kumarinin C3 konumunda, benzil etil amino grubu ve biarilpiperazin etkilidir. Geraniloksi grubu C7 pozisyonunda ve

fulanokumarinler preniloksi grubu ve greniloksi grubu ile anti-Alzheimer aktivite sergilemek için önemli olduğu vurgulanmıştır (Sharma, 2016).

4.7. Amantadin

Amantadin, NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör antagonisti ve indirekt dopamin agonisti gibi davranmaktadır. Zengin ve ark., deney hayvanları üzerinde kurguladığı bir çalışmada kontrol grubu ve Karbon monoksit (CO) gazına maruz bırakılan gruplar arasında amantadin uygulamasının sonuçlarını değerlendirdi. CO maruziyetinin neden olduğu beyin hasarı mekanizmasının çok karmaşık bir süreç olduğu düşünöldüğünde, serbest oksijen radikallerinin aracılık ettiği hücre hasarı ve glutamat aracılı NMDA reseptör aktivasyonu, hücre yıkımında önemli faktörlerdir (Zengin ve ark., 2022). N-metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin (NMDAR'lar) aracılık ettiği uyarıcı glutamaterjik nörotransmisyon, sinaptik plastisite ve nöronal hayatta kalma için esastır (Wang ve ark., 2022). Sonuçlar değerlendirildiğinde serbest oksijen radikallerinin eliminasyonunda önemli rol oynayan CAT ve SOD seviyeleri önemli ölçüde azaldığında, CO maruziyeti sonrası NMDA ile NMDA seviyelerinin arttığı, CO maruziyeti sonrası gelişen Bcl-2 ekspresyonunun azaldığı, normal şartlarda düzenli olarak devam etmesi gereken apoptoz dengesinin bozularak hücre yıkımına sebep olduğu gözlenmiştir. CO zehirlenmesinden sonra amantadin verilmesinin bu süreci önlemede etkisinin sınırlı olduğu anlaşılmıştır (Zengin ve ark., 2022).

4.8. Topiramet

Topiramet (TPM), çeşitli deneysel travmatik beyin hasarı ve inme modellerinde nöroprotektif etkiler gösteren, yaygın olarak kullanılan bir antiepileptik ve antimigren ajandır (Narin ve ark., 2017). TPM'nin nöroprotektif etkileri birkaç çalışmada rapor edilmiştir, ancak varsayılan etki mekanizması belirsizliğini koruyor. TPM, hücre sistemindeki lipid peroksidasyonunu ve glutatyon ve C vitamini konsantrasyonlarını module eder. TPM antioksidan, antiinflamatuvar, immünomodölatör ve nöroprotektif özelliklere sahiptir. Yapılan çalışmalar, TPM'nin antioksidan ve antiapoptotik aktiviteye sahip olduğunu ve oksidatif stresin neden olduğu hasara karşı koymak için iyi bir aday olabileceğini gösterdi. Son çalışmalarla, TPM'nin nöroproteksiyondaki etki mekanizmasının, Ca²⁺ iyon girişinin ve Protein kinaz C'nin (PKC) inhibisyonun olduğu anlaşılmıştır. Son bulgular ayrıca TPM'nin oksidatif stresi ve mitokondriyal disfonksiyonu azaltabileceğini düşöndürmektedir. Önceki çalışmalar, TPM'nin striatum ve orta beyin bölgelerindeki süperoksit dismutaz ve katalaz aktiviteleri üzerinde sinerjistik

bir etki sergilediğini de göstermiştir (Motaghinejad ve ark., 2016). Deneysel bir sıçan travmatik omurilik yaralanması (SCI) modelinde TPM'nin ikincil hücresel yaralanma mekanizmaları üzerindeki etkileri de değerlendirilmiştir. SCI modeline ağızdan belirli dozlarda TPM verildiğinde TPM tedavisi sonrası malondialdehit ve protein karbonil seviyeleri önemli ölçüde azalır ve azalan glutasyon seviyeleri artarken, SCI sıçanlarında endotelial nitrik oksit sentaz, indüklenebilir nitrik oksit sentaz ve apoptotik peptidaz aktive edici faktör 1 için immünoreaktivite azalmıştır. Bu çalışma, TPM uygulamasının SCI üzerinde nöroprotektif etkiler uyguladığını göstermektedir (Narin ve ark., 2017).

4.9. Metilfenidat

Khalid ve arkadaşları (2020) tarafından fareler üzerinde yapılan çalışmada dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan hastalar için yaygın olarak kullanılan psikotrop bir ilaç olan metilfenidat (MPH)'ın ve geleneksel tıpta önemli yer tutan aromatik bitki *Rosmarinus officinalis* (biberiye) özütünün nöroprotektif ve antiinflamatuvar etkilerini araştırmışlardır. Sıçan hipokampal hücrelerinin MPH kaynaklı oksidatif stres ve in vivo inflamasyondan korunmasındaki etkisi değerlendirilmiştir. Biberiye özü, enflamatuvar ve sinaptik belirteçlerin ifadesini MPH ile benzer seviyelerde önemli ölçüde azaltmıştır. Elde edilen bulgular ekstraktın nöroprotektif potansiyelini ortaya koyar. MPH'nin çeşitli nörolojik ve nörodejeneratif bozukluklardaki anti-inflamatuvar ve nöroprotektif özelliklerinin anlaşılması için MPH'nin daha kapsamlı araştırılması gerekmektedir (Khalid ve ark., 2020).

4.10. Piperin

Piperin biyoaktif bileşikler veya bunların analogları ile kombinasyon halinde bir biyobelirteç olarak ve ayrıca çeşitli hastalıkların iyileştirilmesi için terapötik molekül olarak kullanılır. Tek başına veya birkaç başka ilaç ve/veya fitokimyasalla kombinasyon halinde uygulandığında bol miktarda terapötik potansiyel ve iyileştirici etki gösterir (Saini ve ark., 2023). PI3K/AKT/mTOR sinyal yolu, hücre sağkalımı, hücre büyümesi, apoptoz, proliferasyon, farklılaşma ve otofaji gibi çeşitli biyolojik süreçlere aracılık eder. Son çalışmalar, otofajinin nörojenез üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olduğunu ve nöronal mortaliteyi azaltmak için önemli bir nöroprotektif yanıt olduğunu göstermiştir (Puyal ve ark., 2012). PI3K/AKT/mTOR yolunun otofajinin düzenlenmesi ile ilişkili olduğu, serebral iskemi ve hipoksinin neden olduğu sinir sistemi hasarını düzenlediği bildirilmiştir (Hou ve ark.,

2018; Modi & Şahin, 2020). Bu nedenle, PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun, Piperin (PIP) aracılı serebral iskemi sırasında otofajinin düzenlenmesinde rol oynayabileceği varsayılarak yapılan çalışmada, serebral iskemi ve otofajide PIP'nin potansiyel koruyucu mekanizmasını araştırılmıştır. Sıçanlar ve HTT22 hücre hattı üzerinde oluşturulan deney düzeneğinden elde edilen bulgulara göre PIP, PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunu düzenleyerek serebral iskeminin neden olduğu nöronal hasarı azaltmıştır. Sonuçlar, PIP ile tedaviden sonra postür refleksi, denge kirişi, kavrama kuvveti ve nörolojik bozukluk semptomlarının önemli ölçüde iyileştiğini gösterdi. PIP, serebral iskemi hasarı üzerine nöroprotektif bir etki göstermiştir. Bu bulgular, PIP'in IS'nin klinik tedavisi için kullanılabileceğini göstermiştir (Zhang ve ark., 2022). Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, PIP'in CNS üzerinde olumlu fizyolojik etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Bir raporda, PIP ile tedavi edilen grup, hayvan demans modelinde bilişsel işlevde artış gözlenmiştir. Bildirildiğine göre yapı aktivite ilişkisi temelinde, PIP beyindeki asetilkolin seviyelerini artırır ve reaktif oksijen türlerine karşı serbest radikal temizleyici görevi görür (Chonpathompikunlert, ve ark., 2010).

PIP aynı zamanda farklı protektif ajanlarla kombine çalışmaların konusu da olmuştur. Hsieh ve ark. 2022 yılında yaptığı çalışmada, bir kainik asit (KA) sıçan eksitotoksiste modelinde sinir büyüme faktörü (NGF) sinyaline odaklanarak piperinin koruyucu etkileri araştırılmıştır. Sıçanlara, KA enjeksiyonundan önce intraperitoneal piperin çeşitli dozlarda uygulandı. Sonuçlar, sıçanlarda KA maruziyetinin nöbet davranışına, içsel nöronal hiperaktiviteye, glutamat yükselmesine, hipokampal nöronal hasara ve bilişsel bozukluğa neden olduğunu göstermektedir. KA kaynaklı bu değişiklikler, piperin tedavisi ile geri dönüştürülebilir. Ek olarak piperin, KA ile tedavi edilen sıçanların hipokampusunda NGF öncüsü proNGF ve NGF indirgeyici proteaz matris metaloproteinaz 9'un ekspresyonunu azaltırken, proNGF işleme enzimi matris metaloproteinaz 7, NGF ve NGF ile aktive olan reseptör TrkA'nın ekspresyonunu arttırdı. Ayrıca KA, hipokampusta protein kinaz B (Akt) ve glikojen sentaz kinaz 3β (GSK3β) fosforilasyonunu azalttı ve piperin bu değişiklikleri tersine çevirdi. Bu araştırma, piperinin, NGF/TrkA/Akt/GSK3β sinyal yollarını düzenleyerek hipokampal nöronları KA kaynaklı eksitotoksisteye karşı koruduğunu yani nöroprotektif olduğunu göstermektedir (Hsieh ve ark., 2022).

2023 yılında Kundu ve ark, deneysel sıçanlarda lateral sıvı perküsyon hasarına bağlı travmatik beyin hasarına (TBI) 3-asetil-11-keto-β-boswellik asidin (AKBA) biyo-güçlendirici piperinle kombinasyon halinde nöroprotektif

etkisini araştırmıştır. AKBA-piperine kombinasyonu, değişen kavrama gücü, rotarod testi, açık alan görevi, dar ışın görevi (ışın geçiş süresi ve ayak kayma sayısı) Morris su labirenti (kaçış gecikmesi ve hedef kadranda geçirilen süre) performansını önemli ölçüde geri yüklemiştir. Ayrıca, AKBA-piperin kombinasyonu, TBI sıçan modelinde proinflatuar sitokin seviyesini önemli ölçüde azaltmış, AKBA ve piperinin birleşik etkisi, oksidatif stres parametreleri seviyesini, katekolamin seviyesini ve nörotransmitter seviyesini önemli ölçüde geri yüklemiştir. Bu çalışma, AKBA'nın piperinle birlikte antioksidan ve antienflatuar etkiler sağladığı ve ayrıca Nrf2 ve NFkB ifadelerini hedefleyerek nöronal hasarı önlediği sonucuna varmıştır (Kundu ve ark., 2023).

4.11. Valproik asit

Lipid, protein ve nükleik asitler gibi makromoleküllerde serbest radikallerin neden olduğu hasar, nörodejenerasyonun hızlanmasında önemli bir faktör olarak kabul edilir. 2022 yılında Chaudhary ve ark., tarafından yayımlanan çalışmada, sıçan beyinlerinin serebral korteks ve serebellum bölgesinin süpernatantında Valproik asit (VPA)'in nörotoksik etkilerini ve bu etkilerin farklı tipte antioksidanlar tarafından zayıflatılmasını yada yok edilmesini değerlendirdiler. Bu deney düzeneğinde lipid peroksidasyonu (LPO) düzeylerini belirlediler ve VPA'nın serebellum bölgesinin yanı sıra serebral kortekste LPO düzeylerini yükselttiğini belirledikten sonra VPA' nın neden olduğu oksidatif strese müteakiben melatonin, kersetin ve piperin antioksidanlarının olası etkilerini araştırdılar. Elde edilen bulgular antioksidanların yüksek LPO seviyesini önemli ölçüde tersine çevirdiği, melatonin, quercetin ve piperine gibi antioksidanların, ROS'u temizleyerek oksidatif stres belirteci LPO'yu modüle edebildiği ve bu antioksidanların LPO'ya karşı yapıcı bir eylemi güçlendirebileceği belgelenmiştir (Chaudhary ve ark., 2022).

4.12. Epigallocatechin-3-gallate

Son araştırmalar, yeşil çay flavonoidlerinin çeşitli nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için kullanılabileceğini düşündürmektedir. Yeşil çayın ana polifenolik bileşeni olan -epigallocatechin-3-gallate (EGCG)'in, insan mutant amiloid öncü proteini ile transfekte edilmiş mutant farelerde nöron hücresinde (N2a) Aβ üretimini azalttığı rapor edilmiştir. EGCG (Sunphenone), yeşil çayda bulunan ana polifenolik bir flavonoid fitobileşenidir. Anti-inflatuar ve nöroprotektif özellikler de dahil olmak üzere geniş bir biyoaktivite yelpazesine sahiptir. Deneysel çalışmalar,

APP'nin a-sekretaz kesimini artırarak hareket ettiğine ve böylece farelerinde bilişsel kusurları iyileştirdiğine dair kanıtlar sağlamıştır. Bu kesim ile yüksek a-sekretaz aktivitesi ve bir birincil aday a-sekretaz olan tümör nekroz faktörü a-dönüştürücü enzimin gelişmiş hidrolizi ile ilişkilidir. Bu bulguların in vivo bir doğrulaması olarak, EGCG ile A β 'yı aşırı üreten transgenik farelerde amiloidojenik olmayan a-sekretaz proteolitik yolağının teşviki ile ilişkili azalmış A β seviyeleri ve plaklar saptanmıştır. Bu veriler, EGCG diyet takviyesinin AD için etkili profilaksi sağlayabileceği olasılığını artırmaktadır. (Rezai-Zadeh ve ark., 2005).

4.13. Tramiprosat

Tramiprosat (3-amino-1-propansülfonik asit; 3-APS; homotaruin), deniz yosununda doğal olarak bulunan bir amino asit örneğidir. Taurin ve GABA'nın yapısal bir analogudur. GABA reseptörlerinin modülasyonu yoluyla nöroprotektif aktivite gösterir. Glikozaminoglikanın A β 'ya bağlanmasını engelleyerek A β agregasyonunu inhibe eder ve böylece β -yaprak oluşumunu önler. Hafif ila orta şiddette AH'li hastaları içeren faz 2 klinik deneyler, bilişsel kayıpta azalma gösterdi. Tramiprosatın faz 3 klinik denemeleri beklendiği gibi umut verici sonuçlar gösteremedi, ancak ajan hipokampal hacim azalmasını ve bilişsel kaybı sınırladı (Athar ve ark., 2021). 2018'de Hey ve ark., AH'de bir tramiprosat ön ilacı olan ALZ-801'in keşfini, tanımlanmasını ve umut verici sonuçlarını açıkladı (Hey ve ark., 2018)

5. NANOPARTÜKÜLLER

Güncel çalışmalarda nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde nöroprotektif ajanların klinik etkilerinin anlaşılması amacıyla Nanopartiküller (NP) kullanılmaya başlanmıştır (Elnaggar ve ark., 2015; Singh ve ark., 2022; Xu ve ark., 2023). Nanoteknoloji uygulaması, görüntüleme, daha hızlı teşhis ve ilaç dağıtımı gibi alanlarda tıbbi tedavilerde ve terapilerde devrim yaratmanın yanı sıra yeni tıbbi ürünlerin geliştirilmesini vaat ediyor. İlaç dağıtımı; ilaçların biyoyararlanımını, biyolojik dağılımını ve farmakokinetiğini değiştirmek ve iyileştirmek için geliştirilen NP'lerin en önemli rolü olarak görünmektedir. NP'lerin düşük moleküler ağırlıklı bileşikler ve ayrıca DNA, RNA, proteinler ve peptidler dahil olmak üzere çeşitli terapötik ajanları taşıma yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir. Beyin tümörü, AH ve inme gibi bazı nöronal hastalıkların tedavisini iyileştirmek amacıyla nanoparçacıkların ilaç dağıtım sistemleri olarak kullanılmasıyla umut verici sonuçlar beklenmektedir (Carradori ve ark., 2016). Nanotipler, kan beyin bariyeri boyunca ilaç naklindeki zorlukların üstesinden gelmek için

son teknoloji ürünü alternatif yaklaşımlar sağlar (Hassan ve ark., 2022). Bu yaklaşımlar Polimerik Tabanlı NP'ler (nanomisel, dendrimerler, Nanojeller); Lipid Bazlı Nanopartiküller (Katı Lipit NP'leri, lipozomlar, niozomlar, nanoemülsiyon, kübozomlar, Amilolipid Nanoveziküller), Metalik Nanopartiküller (Selenyum NP'leri, Seryum NP'leri, Altın NP'ler, Demir NP'ler), Yeşil Sentezlenmiş Nanopartiküllerdir (Khan ve ark., 2017). Örneğin, AH tedavisi için, ilaçların güvenli ve verimli bir şekilde verilmesi için birkaç küçük boyutlu nanotaşıyıcı benimsenmiştir. Nanoilaçlar, beyindeki hedef bölgelere anti-AH ilaçları vermelerini sağlayan bir dizi benzersiz özelliğe sahiptir (Hassan ve ark., 2022). Kitosan (Ch-SeNP'ler) ile stabilize edilen selenyum nanoparçacıkları, önceki çalışmalarda mükemmel anti-amiloidojenik özellikler göstererek AH etiyojisinde bir iyileşmeye yol açmıştır (Vicente-Zurdo ve ark., 2023).

6. SONUÇ

Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde güncel olarak araştırılan bu ajanların her birinin teorik veya laboratuvar alanında umut vaat ettiği belirlenmiştir ancak hiçbirinin klinik olarak etkili olduğu henüz kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte, klinik deneylere gönderilen çok sayıda nöroprotektif ajandan hiçbirisi insanda gerçek farmakolojik etkinlik göstermedi. Tek bir hedef terapiden oluşan bu nöroprotektif stratejilerin, tek başına son derece karmaşık sürecin moleküler modülasyonu için yeterli olmayabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, çok hedefli pleiotropik moleküllerin veya farklı etkiler sergileyen ve nörovasküler ünitenin tüm hücrelerinde çeşitli yolları modüle edebilen çoklu ilaçların bir kombinasyonunun kullanımı, nöral hasarın tedavisi için önemli bir adım olabilir.

KAYNAKÇA

- Angelova, P.R., Esteras, N., & Abramov, A.Y. (2021). Mitochondria and lipid peroxidation in the mechanism of neurodegeneration: Finding ways for prevention. *Med Res Rev.* 41: 770-784. <https://doi.org/10.1002/med.21712>
- Arslan, Z., & Bimgül, M. (2021). Kumarin ve izokumarin türevlerinin anti-enflamatuar aktivite profillerinin araştırılması. *J. Ata-Chem.*, Volume 1, Issue 1, 38-51.
- Athar, T., Al Balushi, K., & Khan, S.A. (2021). Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Mol Biol Rep.* 2021 Jul;48(7):5629-5645. doi: 10.1007/s11033-021-06512-9.
- Brown, G.C. (2019) The endotoxin hypothesis of neurodegeneration. *J Neuroinflammation* 16, 180. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1564-7>
- Carradori, D., Gaudin, A., Brambilla, D., & Andrieux, K. (2016). Application of Nanomedicine to the CNS Diseases. *Int Rev Neurobiol.* 2016;130:73-113. doi: 10.1016/bs.irn.2016.06.002.
- Chaudhary, S., Pinky, & Parvez, S. (2022). Neuroprotective Effects of Natural Antioxidants Against Branched-Chain Fatty Acid-Induced Oxidative Stress in Cerebral Cortex and Cerebellum Regions of the Rat Brain. *ACS Omega.* 2022 Oct 20;7(43):38269-38276. doi: 10.1021/acsomega.2c00163.
- Chonpathompikunlert, P., Wattanathorn, J., & Muchimapura, S. (2010). Piperine, the main alkaloid of Thai black pepper, protects against neurodegeneration and cognitive impairment in animal model of cognitive deficit like condition of Alzheimer's disease. *Food and Chemical Toxicology*, 48(3), 798–802. doi:10.1016/j.fct.2009.12.009
- Elnaggar, Y. S. R., Etman, S. M., Abdelmonsif, D. A., & Abdallah, O. Y. (2015). Intranasal Piperine-Loaded Chitosan Nanoparticles as Brain-Targeted Therapy in Alzheimer's Disease: Optimization, Biological Efficacy, and Potential Toxicity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(10), 3544–3556. doi:10.1002/jps.24557
- Hajialyani, M., Hosein Farzaei, M., Echeverría, J., Nabavi, S., Uriarte, E., & Sobarzo-Sánchez, E. (2019). Hesperidin as a Neuroprotective Agent: A Review of Animal and Clinical Evidence. *Molecules*, 24(3), 648. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24030648>

- Hassan, N. A., Alshamari, A. K., Hassan, A. A., Elharif, M. G., Alhajri, A. M., Sattam, M., & Khattab, R. R. (2022). Advances on Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease: From Medicinal Plant to Nanotechnology. *Molecules*, 27(15), 4839. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27154839>
- Hey, J.A., Kocis, P., Hort, J., Abushakra, S., Power, A., Vyhnálek, M., Yu, J.Y., & Tolar, M. (2018). Discovery and Identification of an Endogenous Metabolite of Tramiprosate and Its Prodrug ALZ-801 that Inhibits Beta Amyloid Oligomer Formation in the Human Brain. *CNS Drugs*. 2018 Sep;32(9):849-861. doi: 10.1007/s40263-018-0554-0.
- Hsieh, T.Y., Chang, Y., & Wang, S.J. (2022). Piperine Provides Neuroprotection against Kainic Acid-Induced Neurotoxicity via Maintaining NGF Signalling Pathway. *Molecules*. 2022 Apr 20;27(9):2638. doi: 10.3390/molecules27092638.
- Khalid, A., Abbasi, U.A., Amber, S., Sumera Mirza, F.J, Asif, M., Javed, A., & Zahid S. (2020). Methylphenidate and Rosmarinus officinalis improves cognition and regulates inflammation and synaptic gene expression in AlCl₃-induced neurotoxicity mouse model. *Mol Biol Rep*. 2020 Oct;47(10):7861-7870. doi: 10.1007/s11033-020-05864-y. Epub 2020 Oct 4. PMID: 33011892.
- Khan, I., Saeed, K., & Khan, I. (2017). Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*. doi:10.1016/j.arabjc.2017.05.011
- Kundu, S., & Singh, S. (2023). Protective Mechanisms of 3-Acetyl-11-keto- β -Boswellic Acid and Piperine in Fluid Percussion Rat Model of Traumatic Brain Injury Targeting Nrf2 and NFkB Signaling. *Neurotox Res*. 2023 Feb;41(1):57-84. doi: 10.1007/s12640-022-00628-x.
- Kurul, S., & Gülmez, Ö. (2007) Nöroproteksiyon Ve Nöron Koruyucu Ajanlar. *DEÜ TIP Fakültesi Dergisi*, 21 (2), 119 – 130.
- Modi, M. & Sahin, M. (2020). Tau: a novel entry point for mTOR-based treatments in autism spectrum disorder? *Neuron*, 106 (3), 359-361. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.04.015>
- Motaghinejad, M., Motevalian, M., & Shabab, B. (2016). Neuroprotective effects of various doses of topiramate against methylphenidate induced oxidative stress and inflammation in rat isolated hippocampus. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2016 Mar;43(3):360-71. doi: 10.1111/1440-1681.12538.

- Narin, F., Hanalioglu, S., Ustun, H., Kilinc, K., & Bilginer, B. (2017). Topiramate as a neuroprotective agent in a rat model of spinal cord injury. *Neural Regen Res.*, 2017 Dec;12(12):2071-2076. doi: 10.4103/1673-5374.221164.
- Onoue, S., Yamada, S., Chan, H.K. (2014). Nanodrugs: pharmacokinetics and safety. *Int J Nanomedicine.* 2014 Feb 20;9:1025-37. doi: 10.2147/IJN.S38378.
- Panahi, Y., Mojtahedzadeh, M., Najafi, A., Rajaei, S.M., Torkaman, M., & Sahebkar, A. (2018) Neuroprotective Agents in the Intensive Care Unit. -Neuroprotective Agents in ICU. *J Pharmacopuncture*, Dec;21(4):226-240. doi: 10.3831/KPI.2018.21.026.
- Puyal, J., Ginet, V., Grishchuk, Y., Truttmann, A.C. & Clarke, P.G.H (2012). Neuronal Autophagy as a Mediator of Life and Death: Contrasting Roles in Chronic Neurodegenerative and Acute Neural Disorders. *The Neuroscientist*, 18(3):224-236. doi:10.1177/1073858411404948
- Rehman, M.U., Wali, A.F., Ahmad, A., Shakeel, S., Rasool, S., Ali, R., Rashid, S.M., Madkhali, H., Ganaie, M.A., & Khan, R. (2019). Neuroprotective Strategies for Neurological Disorders by Natural Products: An update. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(3):247-267. doi: 10.2174/1570159X16666180911124605.
- Rezai-Zadeh, K., Shytle, D., Sun, N., Mori, T., Hou, H., Jeanniton, D., Ehrhart, J., Townsend, K., Zeng, J., Morgan, D., Hardy, J., Town, T., & Tan, J. (2005). Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) modulates amyloid precursor protein cleavage and reduces cerebral amyloidosis in Alzheimer transgenic mice. *J Neurosci.* 2005 Sep 21;25(38):8807-14. doi: 10.1523/JNEUROSCI.
- Saini, N., Chopra, B., & Dhingra, A.K. (2023). Synergistic Effect of Piperine and its Derivatives: A Comprehensive Review. *Curr Drug Res Rev.* 2023;15(2):105-121. doi: 10.2174/2589977515666221101153730.
- Sharma, A. (2016). *Advances in Structure and Activity Relationship of Coumarin Derivatives.* Neuroprotective Agents, 77–99. doi:10.1016/b978-0-12-803797-3.00004-7
- Szychowski, K.A, Wnuk, A., Rzemieniec, J., Kajta, M., Leszczyńska, T., & Wójtowicz, A.K. (2019). Triclosan-Evoked Neurotoxicity Involves NMDAR Subunits with the Specific Role of GluN2A in Caspase-3-

- Dependent Apoptosis. *Mol Neurobiol.* 2019 Jan;56(1):1-12. doi: 10.1007/s12035-018-1083-z.
- Tauskela, J.S., Brunette, E., Aylsworth, A., & Zhao, X. (2022). Neuroprotection against supra-lethal 'stroke in a dish' insults by an anti-excitotoxic receptor antagonist cocktail. *Neurochem Int.* 2022 Sep;158:105381. doi: 10.1016/j.neuint.2022.105381.
- Torbus-Paluszczak M, Bartman W, Adamczyk-Sowa M. Klotho protein in neurodegenerative disorders. *Neurol Sci.* 2018 Oct;39(10):1677-1682. doi: 10.1007/s10072-018-3496-x.
- Vicente-Zurdo, D., Gómez-Gómez, B., Romero-Sánchez, I., Rosales-Conrado, N., León-González. M.E., Madrid, Y. (2023). Cytotoxicity, uptake and accumulation of selenium nanoparticles and other selenium species in neuroblastoma cell lines related to Alzheimer's disease by using cytotoxicity assays, TEM and single cell-ICP-MS. *Anal Chim Acta*, 1249:340949. doi: 10.1016/j.aca.2023.340949.
- Walter, B.L., & Vitek, J.L. (2006). Parkinson's disease Current Therapy in Neurologic Disease. 281-288. DOI: 10.1016/B9780323034326.500659
- Wang, S., Bian, L., Yin, Y., & Guo, J. (2022). Targeting NMDA Receptors in Emotional Disorders: Their Role in Neuroprotection. *Brain Sci.* 2022 Sep 30;12(10):1329. doi: 10.3390/brainsci12101329.
- Wickline, J.L., Smith, S., Shin, R., Odfalk, K., Sanchez, J., Javors, M., Ginsburg, B., & Hopp, S.C. (2023). L-type calcium channel antagonist isradipine age-dependently decreases plaque associated dystrophic neurites in 5XFAD mouse model. *Neuropharmacology.* 2023 Apr 1;227:109454. doi: 10.1016/j.neuropharm.2023.109454. Epub 2023 Feb 3. PMID: 36740015; PMCID: PMC9987839.
- Xu, J., Chen, T.Y., Tai, C.H., & Hsu, S.H. (2023). Bioactive self-healing hydrogel based on tannic acid modified gold nano-crosslinker as an injectable brain implant for treating Parkinson's disease. *Biomater Res.* 2023 Feb 8;27(1):8. doi: 10.1186/s40824-023-00347-0.
- Yan, R., Cai, H., Cui, Y., Su, D., Cai, G., Lin, F., & Feng, T. (2023). Comparative efficacy and safety of monoamine oxidase type B inhibitors plus channel blockers and monoamine oxidase type B inhibitors as adjuvant therapy to levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Neurol.* 2023 Apr;30(4):1118-1134. doi: 10.1111/ene.15651.

- Yang, X., Zhang, Y., Xu, H., Luo, X., Yu, J., Liu, J., & Chang, R.C. (2016). Neuroprotection of Coenzyme Q10 in Neurodegenerative Diseases. *Curr Top Med Chem*, 2016;16(8):858-66.
- Yanlei, L., Weiqiang, C., Huixiong, D., Tian, L., Zhenning, L., Xueer, L., Zelin, Z., Xiaoxuan, C., Jiangtao, S., & Kangsheng, L. (2022). TGF- β 1 Protects Trauma-injured Murine Cortical Neurons by Upregulating L-type Calcium Channel Cav1.2 via the p38 Pathway. *Neuroscience*. Volume 492, 2022, Pages 47-57, ISSN 0306-4522, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.04.010>.
- Zengin, E.N., Kayır, S., Doğan, G., Zengin, M., Akdağlı Ekici, A., Yalvaç, M., Ayaz, E., Özcan, O., Karaca, O., Yağan, Ö., & Alagöz, A. (2022). Neuroprotective effects of amantadine for experimental acute carbon monoxide poisoning. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Oct;26(19):6919-6927. doi: 10.26355/eurrev_202210_29872.
- Zhang, Y. Yang, M., Yuan, Q., He, Q., Ping, H., Yang, J., Zhang, Y., Fu, X. & Liu, J. (2022). Piperine ameliorates ischemic stroke-induced brain injury in rats by regulating the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 295, 115309. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115309>.

BÖLÜM 13

PERİFERİK SİNİR YARALANMALARINDA CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

Dr. Oğuzhan UZLU¹
Doç. Dr. Ali YILMAZ²

¹ Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD, Ordu, Türkiye.
oguzhanuzlu@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-7328-9536

² Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD, Ordu, Türkiye.
draliyilmaz@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5378-4409

1. GİRİŞ

Periferik sinir sistemi, merkezi sinir sisteminin fonksiyonunu vücudun çeşitli bölgelerine ileten geniş bir sinir ağıdır. Bilateral olarak spinal korddan çıkan, motor nöronları içeren ventral köklerden ve duyuşal nöronları içeren dorsal köklerden oluşur. Bu kökler aksonlar ile hedef organ ile iletişimi tamamlar. Periferik sinirler travmalar ile kolayca hasar görebilecek hassas yapılardır ve diğer dokuların aksine periferik sinir rejenerasyonu yavaş ve eksiktir (Lopes ve ark., 2022; Grinsell ve ark., 2014). Travmatik periferik sinir yaralanmaları (PSY), yılda 100.000'de 13-23 insidans ile fonksiyon bozuklukları ve kalıcı sakatlıklara yol açabilen önemli bir sağlık sorunudur (Modrak ve ark., 2020; Sullivan ve ark., 2016). Tüm travma hastalarının yaklaşık %3'ü PSY'den etkilenmektedir (Modrak ve ark., 2020). PSY hangi sinirin etkilendiğine ve yaralanmanın şiddetine bağlı olarak geniş semptomlar grupları olabilir (Menorca ve ark., 2013).

Genellikle motorlu araç kazaları, laserasyonlar ve penetran yaralanmalar, düşmeler, kırıklar, ateşli silah yaralanmaları, peroperatif iatrojenik yaralanmalar, iske mi, ezilme ve traksiyon yaralanmaları sonucunda meydana gelir (Modrak ve ark., 2020; Lopes ve ark., 2022; Sullivan ve ark., 2016; Temiz ve ark., 2021; Trejo, 2018). Birincil hasar uygulanan doğrudan kuvvetler tarafından oluşurken ikincil hasar iskemik vasküler hasar kaynaklıdır (Sullivan ve ark., 2016). Yaralanmalar çoğunlukla üst ekstremitelerde meydana gelir ve genç hastalarda daha yaygındır (Grinsell ve ark., 2014). Yaralanmalar sonucunda kısmi ya da tam kuvvet ve duyu kaybına, fiziksel yetersizliklere ve nöropatik şikayetlere neden olabilen duyuşal ve motor fonksiyon kayıpları meydana gelebilir (Lopes ve ark., 2022; Grinsell ve ark., 2014).

Periferik sinirlerin myelin kılıf yapısını, yenilenme ve onarım aşamalarını gözlemek anormal myelin kılıfın neden olduğu nörolojik patogenezi anlamaya yardımcı olur (Liu ve ark., 2019, Ozer ve ark., 2018). Merkezi sinir sistemi aksine periferik sinir sistemindeki schwann hücreleri, dejenerasyon, remiyelinizasyon ve aksonal büyüme periferik sinir sisteminin onarımını mümkün kılar (Modrak ve ark., 2020). Hasar gören sinirin sağlam lifleri, boşluğun boyutu, nöroma ve skar dokusu oluşumuna göre rejenerasyon şekillenir (Grinsell ve ark., 2014). Aksonlar reinnervasyon ve distal motor son plaklara ulaşmak için günde 1-3mm arasında yavaş bir ilerleme kaydeder. Bu

nedenle kendiliğinden olan rejenerasyon süreci zaman alır (Lopes ve ark., 2022).

Modern teşhis uygulamaları ve mikrocerrahi tekniklere rağmen periferik sinir onarımı sonrasındaki fonksiyonel iyileşme tatmin edici düzeyde değildir. Bu nedenle fonksiyonel iyileşmeye katkı sunmak ve yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç vardır (Modrak ve ark., 2020; Lopes ve ark., 2022). Sinir yaralanması ve iyileşmesi konusundaki gelişmeler cerrahlara yeni tedavi yöntemlerini geliştirmeleri konusunda yol göstermektedir (Menorca ve ark., 2013). Sinir onarımında temel amaç; yeniden innervasyon ile motor, duyu ve otonomik aksonların distal yönlendirilmesini sağlayarak minimal lif kaybı ile yeniden innervasyonun sağlanmasıdır. Yaralanma sonrası cerrahi tedavi uygulanan hastaların yarısından azında iyi ve mükemmel duyu ve motor işlev sonuçları elde edilir (Grinsell ve ark., 2014).

2. PERİFERİK SİNİR ANATOMİSİ

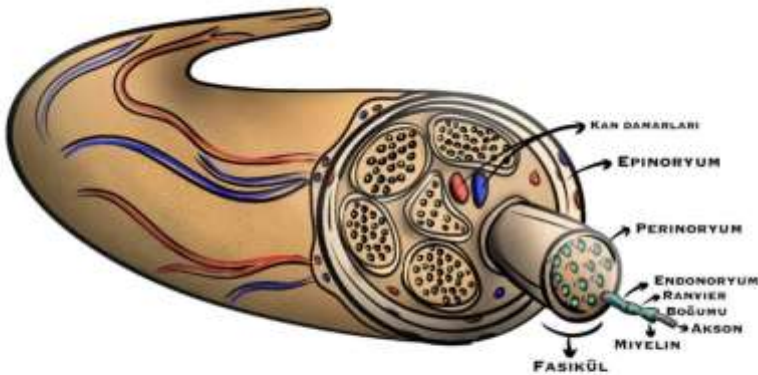
Periferik sinir üç tip hücre oluşturur. Bunlar nöronal hücreler, glial hücreler ve stromal hücrelerdir. Motor, duyu ve otonomik fonksiyonları vücudun geri kalanına iletimden sorumludur. Efferent nöronlar (motor, otonomik) merkezi sinir sisteminden dentritler ile sinyalleri alır ve asetilkolin nörotransmitteri ile iletimi gerçekleştirir. Afferent (duyu) nöronlar dentritleri aracılığı ile özelleşmiş hücrelerden aldıkları sinyali spinal korddaki internöronlara ve beyine iletir (Menorca ve ark., 2013).

Beyin ve spinal kordda esas glial hücreler oligodendrositlerdir. Periferik sinirlerin esas glial hücreleri Schwann hücreleridir. Miyelinkli ve miyelinsiz Schwann hücreleri, perisinaptik ve uydu Schwann hücreleri olmak üzere 4 tip Schwann hücresi mevcuttur (Liu ve ark., 2019). Schwann hücrelerinin dış yüzeylerinde neurilemma olarak adlandırılan sürekli bazal membran içeren rejeneratif yeteneğe sahip bir doku bulunur (Podsednik ve ark., 2022). Schwann hücreleri periferik sinirleri laminin açısından zengin miyelin tabaka ile kaplar ve sinir büyüme faktörünün salgılanması ile rejenerasyonu destekler (Menorca ve ark., 2013; Lopes ve ark., 2022). Akson boyunca Ranvier düğümleri iletim hızını iyonik transver bölgelerini sınırlayarak artırır. Sıçrama şeklindeki saltatuar iletimi sağlar. En hızlı iletime sahip yoğun miyelinli büyük motor nöronlar olan Tip A α ardından afferent kas içciklerindeki Tip A β 'dir. Yavaş

iletimli nöronlar miyelinsiz olan ağrı ve sıcaklığın iletiminden sorumlu Tip C nöronlardır (Menorca ve ark., 2013).

Nöronların çevresinde stromal bağ dokusu destek görevi görür (Menorca ve ark., 2013). Periferik sinirlerde kan akışını ve kapiller dilatasyonunu modüle eden mikrohemoastazdan sorumlu perisitler bulunur (Lopes ve ark., 2022).

Aksonları çevreleyen en derin yapı endonöryumdur. İnce mikro damarlar içerir ve esnek bir yapıya sahiptir. Ardından bu yapıyı perinöryum çevreleyerek fasikülleri ayırır. Arasında bulunan epifasiküler epinöryum ve sinir gövdesini çevreleyen epinöral epinöryum periferik siniri oluşturur (Menorca ve ark., 2013; Lopes ve ark., 2022; Grinsell ve ark., 2014). Epinöryum sinir genişlemesine izin veren areolar bağ dokusunu içerir. Fasiküllerin beslenmesinden sorumlu kan damarlarını da içerir (Resim1). Periferik sinirin mekanik koruması çevre anatomik yapılar ve siniri çevreleyen bu yapılar tarafından sağlanır. Epinöryumun onarım için mikrocerrahi teknik açısından önemli bir rolü vardır (Lopes ve ark., 2022).



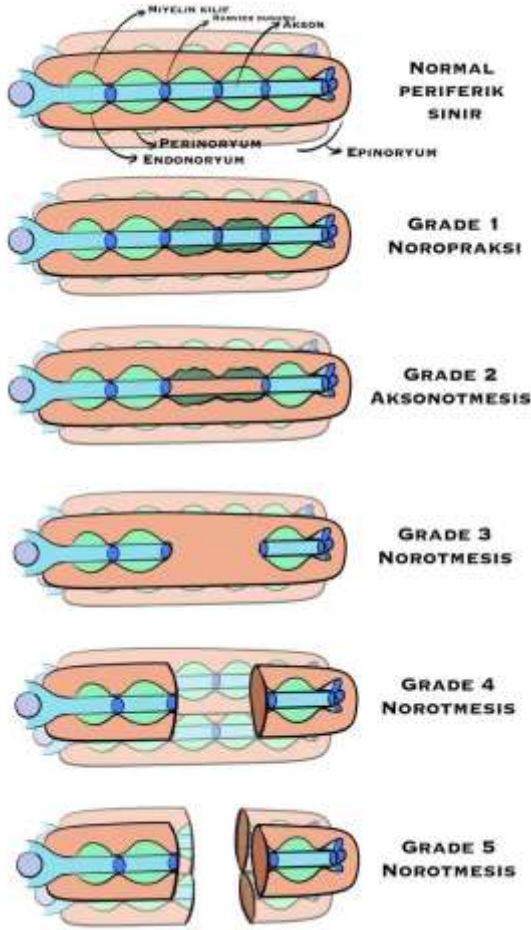
Resim 1. Tipik periferik sinir anatomisinin şematik gösterimi

3. PATOFİZYOLOJİ

Yaralanma boyutunu açıklayan sınıflandırmalar klinisyenlere hastaların semptomlarını ve prognozunu ilişkilendirmek için ortak bir dil sağlamaktadır. Seddon ve Sudderland'in sınıflamaları bu amaçla yaygın olarak kullanılır

(Menorca ve ark., 2013). Seddon 1943 yılında sinir hasarını tanımlamak için; nöropraksi, aksonotmesis, nörotmesis olgularını içeren bir sınıflama gerçekleştirdi. Sunderland 1951 yılında bu sınıflamayı genişletti (Sullivan ve ark., 2016).

Seddon, aksonlardaki ve bağ dokusundaki yaralanmalar ve demiyelinizasyon varlığına göre 3 grup tanımlamıştır. Nöropraksi olarak adlandırılan en hafif yaralanmanın olduğu grup aksonlar ve bağ dokusunda zarar olmadan demiyelinizasyonu tanımlar. Hafif traksiyon ve ya kompresyon sonucunda iletim hızında azalma ile sonuçlanır. Aksonotmesis olarak adlandırılan sonraki seviye travmalarda sinirin bağ dokusunun devamlılığını koruduğu ancak aksonların doğrudan zarar gördüğü durumu kapsar. Ayırt edici özelliği Wallerian Dejenerasyonun ortaya çıkmasıdır. Nörotmesis en ciddi yaralanma şeklini ifade eder ve sinirin devamlılığının bütünüyle bozulduğu durumu tanımlar. Sudderland bu sınıflamayı genişleterek 1 ile 5 arasında değerlendirilen bir skorlama geliştirmiştir. 1. Derece Seddon'un Nöropraksi tanımına; 5. Derece Nörotmesis tanımına karşılık gelir. 2. Derece endonöral tüp hasarı olmaksızın izole akson hasarını, 3. Derece fasiküllerin devamlılıklarının korunduğu intrafasiküler yapıların düzensiz olduğu endonöryum hasarını, 4. Derece sadece epinöryumun karunduğu fasikül ve perinöryum hasarını tanımlar (Resim 2) (Menorca ve ark., 2013;Modrak ve ark., 2020; Lopes ve ark., 2022). Mackinnon ve Dello tarafından mikst tip yaralanmaları tanımlayan 6. Derece olarak sınıflandırılan bir tanım eklenmiştir (Lopes ve ark., 2022).



Resim 2. Seddon ve Sunderland'e göre periferik sinir yaralanmasının sınıflandırılması

PSY sonucunda rejenerasyon süreci yaralanmanın dercesine, yaralanan fasikül sayısına, tam ya da kısmi yaralanma olup olmaması durumuna, yaralanmanın yerine, hastayla ilgili diğer faktörlere bağlı olarak değişir (Menorca ve ark., 2013). İmmun hücre infiltrasyonu, aksonal büyüme, fenotip transformasyonu, ve rejenerasyonu içeren süreç hasarlanmanın hemen ardından başlar. Makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri ve Schwann hücreleri onarım mekanizmasında rol oynar (Lopes ve ark., 2022). Rejenerasyon süreci nöron ile

yaralanma bölgesi arasında distal ve proksimal uçlarda, sinir hücresinin gövdesinde olmak üzere birçok seviyede gerçekleşen bir süreçtir.

End organ deinnervasyonu oluştuğunda 3 temel reinnervasyon gerçekleşir. Bunlar yaralı aksonun yeniden büyümesi, remiyeliniasyon, bozulmamış aksonlar tarafından kollateral dallanmasıdır. Kollateral dallanma aksonların %20-30 hasarında oluşan durumdur. Yaralanmanın ilk 4 gününde başlar ve iyileşme tamamlanana kadar sürer. Daha fazla aksonun etkilendiği durumlarda iyileşme aksonal rejenerasyon ile sağlanır. Bu süreçte Wallerian dejenerasyon, aksonal rejenerasyon ve end organ reinnervasyonu gerçekleşir (Menorca ve ark., 2013; Modrak ve ark., 2020).

Wallerian dejenerasyon, reinnervasyon öncesi aksonun elverişli hale gelme sürecidir. Yaralanmayı takiben 24-48 saat içerisinde başlar, hücre zarının bütünlüğünün kaybı ve aksonal hücre iskeletinin bozulmasını içerir (Menorca ve ark., 2013; Grinsell ve ark., 2014). Bu süreç duysal nöronlar için ortalama 11. günde, motor nöronlar için 7.-9. günlerde tamamlanır (Modrak ve ark., 2020).

Sürecin devamında distal parçada apoptoz süreci başlar. Proksimal parçadaki değişiklikler yaralanmanın şiddetiyle doğrudan ilişkilidir (Menorca ve ark., 2013). Aksonal parçalanma ve kalıntıların uzaklaştırılmasından sonra proksimal ve distal uçlar arasında enflamatuvar hücrelerin hedeflerine doğru yönelmesine kılavuzluk etmek üzere, başarılı aksonal rejenrasyon için kritik öneme sahip olan Bunge bantları oluşur (Lopes ve ark., 2022; Grinsell ve ark., 2014).

Aksonal rejenerasyon en uzak Ranvier boğumundan başlar. Nodal filizler büyüme konisine dönüşür. Yönlendirici sinyallere yanıt vererek uzamaya devam eder (Gordon, 2020; Grinsell ve ark., 2014). Bu süreçte bir reseptöre ya da endonöral tüpe ulaşmayan aksonlar düzensiz yumaklar oluşturan ve nöropatik şikayetlere sebep olan nöromalar oluşabilir (Grinsell ve ark., 2014, Desai ve ark., 2019).

4. TEDAVİ

PSY, yaralanmanın tipine ve derecesine bağlı kendiliğinden iyileşebilen ve iyileştirilemeyen hasarları içeren geniş bir spektruma yayılmıştır. Cerrahi karar vermeden önce bu hasarın boyutunun belirlenmesi, yaralanma bölgesindeki skar dokusunun mevcudiyeti, proksimal ve distal uçların tespiti

için klinik muayene ve elektrodiagnostik yöntemler kullanılmalıdır. Görüntüleme modaliteleri bu konuda minimal katkı sunabilir (Pan ve ark., 2020).

Periferik sinir hasarının cerrahi onarımı için kullanılan 3 ana strateji vardır. Bunlar uç uca anastomoz, yapay ve otolog sinir naklidir (Liu ve ark., 2019). Periferik sinir transferi, daha az hayati role sahip donör sinirin feda edilerek kritik öneme sahip felçli uzuvlarının işlev kayıplarını yerine koymak için bir kurtarma olarak yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Tüm bu yöntemlerde reinnervasyon amaçlanmasına karşın tam sinir rejenerasyonun tamamlanması durumunda bile normal duyu veya motor fonksiyon sağalanamayabilir (Shen ve ark., 2022).

4.1. Primer Sinir Onarımı

Travmaya uğrayan sinirin birbirine 1 cm'den daha yakın olması durumunda primer onarım mümkün olmaktadır (Podsednik ve ark., 2022; Nuelle ve ark., 2022). Bu yöntem her iki ucun epinöryumunun mikro sütur ile yaklaştırılmasını kapsar. Başarılı bir onarım için minimal gerilim ve debridman sağlanarak, fasiküllerin en uygun konumda eşleştirilmesi oldukça önemlidir (Nuelle ve ark., 2022). Bu yöntem için süturla onarım ilk seçenek olsa da yabancı cisim reaksiyonlarına neden olması açısından son yıllarda fibrin yapıştırıcılar da bu aşamada kullanılabilmektedir. Fibrin yapıştırıcıların mekanik dirençleri konusundaki çalışmalar sürmektedir (Podsednik ve ark., 2022; Trejo, 2018).

4.2. Greft Yardımlı Onarım ve Sinir Yönlendirme Kanalları

Travma bölgesindeki sinir uçları arasında yeterli yakınlığın bulunmaması nedeni ile oluşabilecek yüksek gerilimden dolayı primer sinir onarımına uygun olmayan vakalar için greft yardımlı tamir uygulanır. Amaç; filizleri hedef sinire yönlendirmek, siniri rejenerasyon esnasında fibrotik dokulardan ve mekanik etkenlerden korumak ve bu yolda nörotropik maddelerin yoğunlaşmasını sağlamaktır. Bu teknik her iki ucu mikro sütur ile bir tüp yardımı ile yaklaştırmayı içerir. Tüplerin içeriğinde; kollajen, otojen damarlar, poliglikolik asit, glukozaminoglikan kondroitin-6-sülfat, kaprolaktondan yapılmış maddeler bulunabilir (Nuelle ve ark., 2022; Trejo, 2018; Pan ve ark., 2020). Biyobozunur kanallar içerisine yerleştirilen

magnezyum metal lifler periferik sinir rejenerasyonunu desteklediği ve rehberlik ettiği uygulamalar da mevcuttur (Vennemever ve ark., 2015).

4.3. Sinir Otogrefti

İleri düzeyde hasara sahip yaralanmalarda oluşan boşluğu tamamlamak ve reinnervasyonu sağlamak için vücutta donör olarak kullanıldığında işlev kaybının minimal olduğu sinir greftine ihtiyaç duyulur (Nuelle ve ark., 2022; Mokarram ve ark., 2017; Pan ve ark., 2020). Bu yöntemin avantajı canlı nöral dokunun kullanılması ve immun reddin olmamasıdır (Nuelle ve ark., 2022; Trejo, 2018). En büyük dezavantajı donör bölgedeki işlevin kaybıdır. Yeterli çapa sahip olmayan donör sinirler gruplar halinde nakledilebilir (Nuelle ve ark., 2022). Endonöral tüpleri içermesinin yanı sıra vasküler ağa sahip olması, destek hücreleri içermesi ve iskelet görevi görmesi başarı oranını artırmaktadır (Pan ve ark., 2020). Brakiyal plexus hasarlarında kontralateral c7 kökü kullanılabilir. Proksimal peroneal sinir, tibial siniri ve distal peroneal sinirin onarımında kullanılabilir (Jiang ve ark., 2017).

4.4. Periferik Sinir Allogreftleri (PSA)

Segmental kayıpları olan yaralanmalarda otojen greftlerle benzer mekanizmada kullanılan PSA'lar immun reddler, konaktaki Wallerian Dejenerasyon ve aksonların yavaş rejenerasyonu nedeni ile klinik olarak kullanımında sınırlılıklar ortaya çıkmaktadır . Literatürde immun yanıtları azaltmak için hem sistemik hem lokal immunsupresyonu içeren çalışmalar mevcuttur (Bittner ve ark., 2022; Kornfeld ve ark., 2021)

4.5. Aselüler Sinir Allogrefti (ANG)

Doku uyumsuzluğunun önüne geçmek amacıyla hücre kalıntıları ve büyüme inhibitörlerinden arınmış olan sinir dokusunun travmaya uğramış iki uca rehberlik edecek bir yapı iskeletine dönüştürülmesinde kullanılan yöntemdir. Sinir otogreftine göre avantajı donör sahadaki işlev kaybının ortadan kaldırılmasıdır. Aselüler dokular hücreler ve aktif rejenerasyon yeteneklerine sahip olmamasına karşın ideal bir iskelet yapısı ile rejenerasyona rehberlik eder. Hücresizleştirme için radyasyona maruz bırakma, donma çözülme döngüleri, liyofilizasyon, kriyoprezervasyon, deterjan bazlı solusyonlar gibi yöntemler kullanılır (Nuelle ve ark., 2022; Pan ve ark., 2020).

4.6. Tasarlanmış Sinir Greftleri (TENG)

Kritik boyuttaki (4 cm'den uzun) defektin olduğu durumlarda başarısızlık oranı artan aselüler greftlere alternatif olarak üretilen TENG'ler biyoaktif materyaller, kök hücreler, nörotrofik faktörlerle desteklenmiş ANG versiyonlarıdır. Donör işlev kaybının önüne geçilmesi açısından otogreftlere alternatif bir yöntem olarak geliştirilmiştir (Podsednik ve ark., 2022).

4.7. Tendon Transpozisyonu

Şiddetli radial sinir hasarında el bileğinin ve parmakların ekstansiyon hareketinde kusur görülür. Normalde bilek fleksiyonunun sorumlusu Fleksor carpi ulnaris tendonu transpozisyonu sayesinde sinir onarım yönteminin başarısız olduğu vakalarda fonksiyonun geri kazanımı sağlanabilir. Peroneal sinir hasarında posterior tibial kasın transpozisyonu kullanılabilir. Tendon transpozisyonları sonrasında ters yönde hareketler görülebilir. Eğitim periyotları sonunda işlevlerin uygun biçimde geri kazanılması sağlanır (Wilson 2019, Jiang ve ark., 2017).

Periferik sinirlerin tedaviye verdikleri yanıt için birçok etken rol oynamaktadır. Sinirin yenilenmesi için alması gereken yol uzadıkça iyileşme oranı ve hızı azalır. 15 mm'den daha kısa olan yaralanmalar 50 mm'den uzun yaralanmalara göre belirgin derecede yüksek iyileşme oranlarına sahiptir. Üst ekstremité yaralanmaları alt ekstremitéye göre daha yüksek oranda iyileşme yüzdesine sahiptir. Laserasyon tipi yaralanmalar ve nöroma reaksiyonları, patlama ve ateşli yaralanmalar gibi komplike durumlardan daha iyi iyileşme sonuçları göstermektedir. 65 yaş üzerindeki hastalarda iyileşme oranlarında daha genç yaş grubuna göre düşüş mevcuttur (Grinsell ve ark., 2014; Podsednik ve ark., 2022, Safa ve ark., 2020).

Periferik sinir cerrahisindeki geçmiş tecrübeler ve yüksek orandaki başarısızlıklar umutsuzluğa yol açsa da yeni gelişen teknikler sayesinde işlev kayıplarının önüne geçilmesi konusunda yol alınmıştır (Garazzo, 2019).

KAYNAKÇA

- Bittner, G. D., Bushman, J. S., Ghergherehchi, C. L., Roballo, K. C. S., Shores, J. T., & Smith, T. A. (2022). Typical and atypical properties of peripheral nerve allografts enable novel strategies to repair segmental-loss injuries. *Journal of neuroinflammation*, 19(1), 60.
- Desai, K., Warade, A. C., Jha, A. K., & Pattankar, S. (2019). Injection-related iatrogenic peripheral nerve injuries: Surgical experience of 354 operated cases. *Neurology India*, 67(Supplement), S82–S91.
- Garozzo D. (2019). Peripheral nerve injuries and their surgical treatment: New perspectives on a changing scenario. *Neurology India*, 67(Supplement), S20–S22.
- Gordon T. (2020). Peripheral Nerve Regeneration and Muscle Reinnervation. *International journal of molecular sciences*, 21(22), 8652.
- Grinsell, D., & Keating, C. P. (2014). Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. *BioMed research international*, 2014, 698256.
- Jiang, B. G., Han, N., Rao, F., Wang, Y. L., Kou, Y. H., & Zhang, P. X. (2017). Advance of Peripheral Nerve Injury Repair and Reconstruction. *Chinese medical journal*, 130(24), 2996–2998.
- Kornfeld, T., Borger, A., & Radtke, C. (2021). Reconstruction of Critical Nerve Defects Using Allogenic Nerve Tissue: A Review of Current Approaches. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3515.
- Liu, B., Xin, W., Tan, J. R., Zhu, R. P., Li, T., Wang, D., Kan, S. S., Xiong, D. K., Li, H. H., Zhang, M. M., Sun, H. H., Wagstaff, W., Zhou, C., Wang, Z. J., Zhang, Y. G., & He, T. C. (2019). Myelin sheath structure and regeneration in peripheral nerve injury repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(44), 22347–22352.
- Lopes, B., Sousa, P., Alvites, R., Branquinho, M., Sousa, A. C., Mendonça, C., Atayde, L. M., Luís, A. L., Varejão, A. S. P., & Maurício, A. C. (2022). Peripheral Nerve Injury Treatments and Advances: One Health Perspective. *International journal of molecular sciences*, 23(2), 918.

- Menorca, R. M., Fussell, T. S., & Elfar, J. C. (2013). Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. *Hand clinics*, 29(3), 317–330.
- Modrak, M., Talukder, M. A. H., Gurgenshivili, K., Noble, M., & Elfar, J. C. (2020). Peripheral nerve injury and myelination: Potential therapeutic strategies. *Journal of neuroscience research*, 98(5), 780–795.
- Mokarram, N., Dymanus, K., Srinivasan, A., Lyon, J. G., Tipton, J., Chu, J., English, A. W., & Bellamkonda, R. V. (2017). Immunoengineering nerve repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(26), E5077–E5084.
- Nuelle, J. A. V., Bozynski, C., & Stoker, A. (2022). Innovations in Peripheral Nerve Injury: Current Concepts and Emerging Techniques to Improve Recovery. *Missouri medicine*, 119(2), 129–135.
- Ozer, H., Bozkurt, H., Bozkurt, G., & Demirbilek, M. (2018). Regenerative potential of chitosan-coated poly-3-hydroxybutyrate conduits seeded with mesenchymal stem cells in a rat sciatic nerve injury model. *The International journal of neuroscience*, 128(9), 828–834. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1435536>
- Pan, D., Mackinnon, S. E., & Wood, M. D. (2020). Advances in the repair of segmental nerve injuries and trends in reconstruction. *Muscle & nerve*, 61(6), 726–739.
- Podsednik, A., Cabrejo, R., & Rosen, J. (2022). Adipose Tissue Uses in Peripheral Nerve Surgery. *International journal of molecular sciences*, 23(2), 644.
- Safa, B., Jain, S., Desai, M. J., Greenberg, J. A., Niaccaris, T. R., Nydick, J. A., Leversedge, F. J., Megee, D. M., Zoldos, J., Rinker, B. D., McKee, D. M., MacKay, B. J., Ingari, J. V., Nesti, L. J., Cho, M., Valerio, I. L., Kao, D. S., El-Sheikh, Y., Weber, R. V., Shores, J. T., ... Buncke, G. M. (2020). Peripheral nerve repair throughout the body with processed nerve allografts: Results from a large multicenter study. *Microsurgery*, 40(5), 527–537.
- Shen J. (2022). Plasticity of the Central Nervous System Involving Peripheral Nerve Transfer. *Neural plasticity*, 2022, 5345269.
- Sullivan, R., Dailey, T., Duncan, K., Abel, N., & Borlongan, C. V. (2016). Peripheral Nerve Injury: Stem Cell Therapy and Peripheral Nerve Transfer. *International journal of molecular sciences*, 17(12), 2101.

- Temiz, Ç., Yaşar, S., & Kırık, A. (2021). Surgical treatment of peripheral nerve injuries: Better outcomes with intraoperative NAP recordings. Periferik sinir yaralanmalarının cerrahi tedavisi: İntraoperatif NAP ile daha iyi sonuçlar. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES*, 27(5), 510–515.
- Trejo J. L. (2018). Advances in the Ongoing Battle against the Consequences of Peripheral Nerve Injuries. *Anatomical record (Hoboken, N.J. : 2007)*, 301(10), 1606–1613.
- Vennemeyer, J. J., Hopkins, T., Hershcovitch, M., Little, K. D., Hagen, M. C., Minter, D., Hom, D. B., Marra, K., & Pixley, S. K. (2015). Initial observations on using magnesium metal in peripheral nerve repair. *Journal of biomaterials applications*, 29(8), 1145–1154.
- Wilson T. J. (2019). Novel Uses of Nerve Transfers. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 16(1), 26–35.

BÖLÜM 14

SANTRAL SİNİR SİSTEMİNDE BEYİN OMURİLİK SIVISI DİNAMİĞİ

Doç. Dr. Ali YILMAZ¹
Dr. Zeliha Çulcu GÜRCAN²

¹ Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD, Ordu, Türkiye, draliyilmaz@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5378-4409

² Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD, Ankara, Türkiye, culcuzeliha@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6564-1963

1. GENEL BİLGİLER

Beyin omurilik sıvısı (BOS) sürekli sirkülasyon halinde bulunan, plazma lipidlerini içermeyen ve plazmaya göre glikoz ve protein içeriği oldukça düşük olan şeffaf bir sıvıdır. Ventriküller ve canalis centralis aracılığıyla beyin ve omuriliğin iç yüzeyinde dolaşımına devam ederken subaraknoid boşluk ve sisternler aracılığıyla bu yapıların dışını sarar. Hipotalamus hormonlarının, nörotransmitterlerin ve immün sistem hücrelerinin transportunu sağlayarak efektör organa ulaşmalarına yardımcı olur (Ghosh ve ark., 2022; Johanson ve ark., 2008).

Tablo 1. BOS Biyokimyasal Analizi Normal Değerleri

Osmolalite (mOsm/L)	280-300
pH	7.4
Sodyum (mEq/L)	135-150
Potasyum (mEq/L)	2.0-3.5
Kalsiyum (mmol/L)	1.0-1.4
Magnezyum (mmol/L)	1.2-1.5
Glikoz (mg/dL)	50-80

Beyin ve BOS' un özgül ağırlıkları arasında yaklaşık % 4 kadar az bir fark vardır ve beyin BOS içinde neredeyse askıda kalarak yüzer. Bu sayede mekanik etkilere karşı tampon görevi görür ve çok şiddetli olmayan travmalarda parankimal yapı ve BOS bir bütün olarak hareket ederek travma kuvvetinin etkisi dağıtmış olurlar (Guyton ve Ark., 2013).

Normal BOS basıncı yetişkinde 7-20 mm-Hg ve infantlarda 3-4 mm-Hg'dır ancak ölçüm sistolik kan basıncından , respiratuar sikludan, abdominal basınçtan ve hastanın postüründen etkilenebildiğinden optimal ölçüm için lomber ya da ventriküler girişim sonrası birkaç dakika beklenmelidir (Vorkapic ve ark., 2015). Alınan BOS örneğinde $0-5/m^3$ lenfosit veya monosit olabileceği gibi lökosit bulunmaması gerekmektedir.

BOS üretimi ve emilimi kusursuz bir denge halindedir ve bu dengenin bozulduğu durumlarda oluşan patolojilerin hayati sonuçları olabileceğinden bu sirkülasyonun basamaklarını bilmek tarih boyunca önemli olmuştur. 1732 yılında Swedenborg ‘De Cerebri Lymphate’ isimli eserinde BOS’un dolaşım yolunu kabaca tanımlamıştır (Squires ve ark., 1940). BOS’un ventriküllerden sisternlere hareketi ilk yapılan çalışmalarda “bulk flow” teorisi ile açıklanmıştır. Bu teori 1960’ lı yıllarda Welch ve Friedman’in araknoid granülasyonların mekanik valf görevi gördüklerini ortaya atmasıyla çıkmıştır. Bu teoriye göre BOS koroid pleksuslarda yapılmakta ve araknoid granülasyonlarda emilmekteydi ve BOS’ un ventriküler sistemden araknoid granülasyonlara hareketini ve emilimini sağlayan güç üretimi ve absorpsiyonu yapılan yerler arasındaki basınç farkıdır (McComb, 1983). Bu veriler ışığında kontrast madde ve işaretli radyoizotop verilerek yapılan görüntülemelerle de dolaşım paterni hakkında daha detaylı bilgilere ulaşılmıştır. Günümüzde ise ‘cine phase contrast MRİ’ sekansı ile non invaziv olarak BOS’ un akışını ve hareket yönünü saptayabiliyoruz. Bu görüntüleme hızlı bir şekilde ardışık görüntüler alarak bize BOS dinamiği hakkında detaylı bilgi sağlayabilmektedir.

2. BOS ÜRETİMİ

Toplam BOS hacmi 125ml (90-150) olup bu miktarın yaklaşık yarısı ventriküllerde yarısıysa spinal ve kranial subaraknoid boşluktur. BOS üretim hızı 0.35 ml/dk yani günlük yaklaşık 500 ml’ dir (Brinker ve ark., 2014). Üretimi sirkadiyen ritimde olup gece 02:00’ de en yüksek hızdayken 18:00’ de en düşük üretim hızına sahiptir. Yaş ilerledikçe BOS üretim hızı azalır (Begg, 2001).

BOS’un 2/3’ ü ventriküllerde bulunan koroid pleksuslarda üretilmektedir. Geriye kalan 1/3’ lük kısmı ventrikül iç yüzeyinde bulunan epandimal hücrelerden, araknoid zarlardan ve daha az bir miktarıysa serebral dokunun kendisinden ve spinal sinir kılıflarından üretilmektedir (McComb, 1992). BOS üretimini etkileyen faktörler arasında koroid pleksusların perfüzyonunu etkilemesi sebebiyle ilk sırada serebral kan akımı bulunmaktadır ancak BOS üretim hızını değiştirmemektedir. Enfeksiyon durumlarında BOS üretimi azalacağı gibi antidiüretik hormon (ADH) gibi bazı hormonların artışıyla BOS üretimi artabilmektedir.

Koroid pleksuslar embriyolojik gelişim sırasında ventriküllerin iç yüzünü döşeyen iki pia mater tabakasının bir araya gelerek oluşturduğu vasküler bir yapı olan tela choroideanın ventrikül boşluğuna bakan yüzünün tekrar bir epitel tabakasıyla örtülmesiyle meydana gelen 3 tabakalı yapılardır. Lateral ventriküllerin temporal boynuzunda, üçüncü ventrikülün posteriyor bölümünde ve 4. ventrikülün tavanında bulunurlar (Ulfig, 2002).

Koroid pleksuslarda lümen ile epitel arasında +5mV elektriksel potansiyel farkı vardır. Koroid pleksusların dış yüzeyini kaplayan epitel tabakasındaki sodyum iyonları aktif transportla hücre içine pompalanırken pozitif yüklerinden dolayı içeri klor iyonlarını da alırlar ve bu klor iyonlarıyla birlikte osmotik basıncın artmasına, ependimal hücrelerde bulunan aquaporinlerden hücre içine su geçmesine yani BOS üretiminin artmasına sebep olurlar (Johanson ve ark. 2010). Bu sebeple sodyum transportunu engelleyen ilaçların kullanımında BOS üretimi azalır.

3. BOS DOLAŞIMI

Lateral ventriküllerde üretilen BOS foramen interventricularelerden (Foramen Monro) üçüncü ventriküle geçer. Her iki diensefalon arasında bulunan üçüncü ventriküle gelen ve burada üretilen BOS aquaduktus serebri aracılığıyla dördüncü ventriküle ulaşır. 4. ventriküle gelen BOS ise apertura mediana (Foramen Magendie) ve apertura lateralisler (Foramen Luschka) aracılığıyla sisterna magnaya (serebellomedullar sistern) ulaşır. Canalis centralis 4. ventrikülün devamıdır ve medulla spinalisin merkezinde yer alır (Welch, 2003). Emilimi çoğunlukla venöz sinüslere drene olan araknoid granülasyonlar sayesinde olurken daha az bir kısmı olfaktor mukoza ve kraniyal sinirlerin (optik, trigeminal, fasial ve vestibulokohlear sinirlerin) kılıflarında bulunan lenfatik sistemle olur (Speake ve ark., 2001). BOS Virchow-Robin perivasküler boşlukları aracılığıyla interstisyel sıvıyla iletişimde. Bu sekresyon ve absorpsiyon dengesi sayesinde sistemdeki tüm BOS her gün yaklaşık 3 kez değişmiş olur.

Klasik BOS sirkülasyonu bu şekilde düşünülse de 2008 yılında Slobodan Oreskovic' in ortaya koyduğu teorisinde BOS' un sadece ventriküler sistemde ve subaraknoid boşlukta değil beyin dokusunun interstisyel boşluğunda bulunduğunu ve hem sekresyonunun hem absorpsiyonunun tüm BOS dolaşım yolu boyunca devam ettiğini öne sürmüştür (Oreskovic ve ark.,

2014). Çalışmalara halen devam edilmekte olup henüz BOS dinamiği tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak bu sirkülasyonun herhangi bir basamağında aksama olması durumunda sistemde BOS artışına bağlı hidrocefali gelişir. Tahmini hidrocefali prevalansı %1-1.5' dir.

Etiyolojisine göre obstrüktif (non komünikan) ve non - obstrüktif (komünikan) olarak ikiye ayrılır :

1. Obstrüktif hidrocefali (non komünikan) : BOS akımının edinsel ya da kalıtsal herhangi bir nedenle engellenmesine bağlı olarak lateral ve üçüncü ventriküllerde genişleme olması durumudur. Bu grupta karşımıza sıklıkla aquaduct stenozuna bağlı görülen triventriküler hidrocefali çıkmaktadır. Aquaduct stenozu konjenital hidrocefali olgularının %70' inden sorumludur.

Galen veni anevrizması gibi vasküler patolojiler ya da özellikle 3. ventrikülde , pineal bölgede ya da posteriyor fossada oluşan yer kaplayıcı lezyonlar da obstrüktif hidrocefali nedenleridir.

2. Non obstrüktif hidrocefali (komünikan) : BOS akımını engelleyen bir patoloji yoktur ancak BOS sekresyonunda artma ya da daha sıklıkla emiliminde oluşan yetersizlik sebebiyle dolaşımdaki BOS miktarının artması ve bütün ventriküllerin genişlemesidir. Sıklıkla subaraknoid kanamaya veya enfeksiyona sekonder karşımıza çıkar. Koroid pleksus papilloma/karsinomasında BOS sekresyonunda artışına bağlı hidrocefali gelişirken menenjit , meningeal karsinomatosis ya da subaraknoid hemoraji sonrası emilim yetersizliği durumu söz konusudur(Chen ve ark., 2017; Koleva ve ark., 2023)

Dandy Walker malformasyonu serebellar vermis agenezisinin eşlik ettiği posteriyor fossada kistik yapı ve foramen Magendie ile Luschka'larda atreziyle tanımlanan bir malformasyondur. Bu hastalığa %85 hidrocefali eşlik eder ve obstrüktif ya da non obstrüktif tipte olabilir (Spennato ve ark., 2011).

Hidrosefalinin etyolojik sebebine göre ayırt edilmesi tedavi planlamasını değiştirebileceğinden radyolojik tetkiklerle tanının belirlenmesi hayati önem taşımaktadır. Bu sebeple invaziv girişim yapılmadan önce kraniyal görüntüleme mutlaka yapılmalıdır. Direkt grafide hastanın yaşıyla da ilişkili olarak dövülmüş bakır manzarası ve sütürlerde ayrışma hatta geç başvurularda genişlemiş sella görülebilir. Kraniyal USG tekrar edilebildiği ve radyasyon maruziyeti olmadığından özellikle 6 ayın altındaki çocuklarda tercih edilebilir olsa da 4.ventrikül hakkında bilgi vermemesi sebebiyle şüphe durumunda

mutlaka BT görülmelidir. Radyolojik görüntülemelerle tanı netleştirildikten sonra uygun tedavi yöntemiyle fazla BOS' un dolaşımdan uzaklaştırılması gerekir (Greitz, 2004; Barkovich, 2012).

4. HİDROSEFALİDE CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Eksternal Ventriküler Drenaj (EVD): Acil müdahale gerektiren akut hidrocefali durumunda herhangi bir sebepten şant yerleştirilemiyorsa ya da BOS' un enfekte olması durumu söz konusuysa eksternal ventriküler drenaj yerleştirilir. Drenaj sisteminin dış ortamla da bağlantısı olduğundan BOS' un enfekte olmadığı görüldükten sonra hastanın ihtiyacı devam ediyorsa ivedilikle şanta geçilmelidir (McDowell ve ark., 2016).

Endoskopik Third Ventikülostomi (ETV): Endoskop yardımıyla 3. ventrikülün interpedinküler sisterne ağzlaştırılması yöntemidir. Bu sayede mekanik bir sistem yerleştirilmeden BOS sirkülasyonu devam eder. BOS emiliminin normal olduğu hastalarda aquadukt ya da daha yukarısında bir obstrüksiyon varsa başarı şansı %90' lara ulaşmaktadır.

Şant yerleştirilmesi : Fazla BOS' un yolunun değiştirilerek vücuttaki başka bir bölgeye yönlendirilmesi esasına dayanır. 20. yüzyılın başlarından beri çeşitli materyaller kullanılarak şant yapımı denenmiş ancak esas olarak 1949' da Nulsen ve Spitz'in tasarladıkları basınca duyarlı tek yönlü sistemlerle ilerleme katedilmiştir. Günümüzde en çok kullanılan sistem ventriküloperitoneal olsa da distal ucun atriuma ve plevraya yerleştirilmesi de söz konusudur. BOS miktarını azaltmakta başarılı bir yöntemdir ancak mekanik bir alete bağımlılık sebebiyle komplikasyonlarıyla sık karşılaşılır (Drake ve ark., 1998).

Hidrocefali tedavisindeki amaç hiçbir zaman radyolojik olarak normal boyutlarda ventrikül elde etmek değil kafa içi basıncı düşürerek serebral dokuda oluşabilecek hasarı önlemektir.

KAYNAKÇA

- Arthur C. Guyton, John E. Hall. Guyton Fizyoloji. (Çev. Ümit Şensoy) Nobel Tıp Kitabevleri, 2013.
- Barkovich, A. J., & Raybaud, C. (2012). Pediatric neuroimaging. Lippincott Williams & Wilkins.
- Bergsneider M. (2001). Evolving concepts of cerebrospinal fluid physiology. *Neurosurgery clinics of North America*, 12(4), 631–vii.
- Brinker, T., Stopa, E., Morrison, J., & Klinge, P. (2014). A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids and barriers of the CNS*, 11, 10. <https://doi.org/10.1186/2045-8118-11-10>
- Chen, S., Luo, J., Reis, C., Manaenko, A., & Zhang, J. (2017). Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *BioMed research international*, 2017, 8584753. <https://doi.org/10.1155/2017/8584753>
- Drake, J. M., Kestle, J. R., Milner, R., Cinalli, G., Boop, F., Piatt, J., Jr, Haines, S., Schiff, S. J., Cochrane, D. D., Steinbok, P., & MacNeil, N. (1998). Randomized trial of cerebrospinal fluid shunt valve design in pediatric hydrocephalus. *Neurosurgery*, 43(2), 294–305. <https://doi.org/10.1097/00006123-199808000-00068>
- Ghosh A, Pinter JD. Cerebrospinal Fluid. [Updated 2022 Feb 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
- Greitz D. (2004). Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurgical review*, 27(3), 145–167. <https://doi.org/10.1007/s10143-004-0326-9>
- Johanson, C. E., & Duncan, J. A. (2010). The blood-brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier. In *Neuroscience in Medicine* (pp. 625-643). Humana Press
- Johanson, C. E., Duncan, J. A., 3rd, Klinge, P. M., Brinker, T., Stopa, E. G., & Silverberg, G. D. (2008). Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal fluid research*, 5, 10. <https://doi.org/10.1186/1743-8454-5-10>
- Koleva M, De Jesus O. Hydrocephalus. [Updated 2023 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.

- McComb J. G. (1983). Recent research into the nature of cerebrospinal fluid formation and absorption. *Journal of neurosurgery*, 59(3), 369–383. <https://doi.org/10.3171/jns.1983.59.3.0369>
- McComb J. G. (1992). Cerebrospinal fluid physiology of the developing fetus. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 13(2), 595–599.
- McDowell, M. M., Grand, W., Heros, R. C., et al. (2016). External Ventricular Drainage Placement: A Comprehensive Review. *Neurocritical Care*, doi:10.1007/s12028-015-0212-y.
- Orešković, D., & Klarica, M. (2014). A new look at cerebrospinal fluid movement. *Fluids and barriers of the CNS*, 11, 16. <https://doi.org/10.1186/2045-8118-11-16>
- Speake, T., Whitwell, C., Kajita, H., Majid, A., & Brown, P. D. (2001). Mechanisms of CSF secretion by the choroid plexus. *Microscopy research and technique*, 52(1), 49–59. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20010101\)52:1<49::AID-JEMT7>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20010101)52:1<49::AID-JEMT7>3.0.CO;2-C)
- Spennato, P., Mirone, G., Nastro, A., Buonocore, M. C., Ruggiero, C., Trischitta, V., Aliberti, F., & Cinalli, G. (2011). Hydrocephalus in Dandy-Walker malformation. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 27(10), 1665–1681. <https://doi.org/10.1007/s00381-011-1544-4>
- Squires A. W. (1940). Emanuel Swedenborg and the Cerebrospinal Fluid. *Annals of medical history*, 2(1), 52–63.
- Ulfig, N. (2002). The choroid plexus: An immunohistochemical and structural analysis. *Advances in Anatomy, Embryology, and Cell Biology*, 165(III-X), 1-86.
- Vorkapic P, Sarikcioglu L. Intracranial pressure and influencing factors: physiology, monitoring, and clinical implications. *J Neurosci Nurs*. 2015;47(1):29-36. doi:10.1097/JNN.0000000000000104
- Welch, K. (2003). The cerebrospinal fluid circulation and its physiological significance. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 15(3), 229-236.

BÖLÜM 15

SİNESTEZİ: OLAĞANDIŞI ALGISAL DENEYİMLER

Doç. Dr. Ali ASLAN¹
Dr. Ayşegül SARIAYDIN²

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye.
draslan@yahoo.com, Orcid ID: 0000-0002-9674-5618

² Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Ordu, Türkiye.
dr.aysegulsariaydin@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-7231-2519

GİRİŞ

Yüz yılı aşkın bir zamandır bilimsel tanımı yapılmış olan sinestezi, genellikle ayrı ayrı deneyimlenen beş duyudan ikisinin veya daha fazlasının istemsiz ve otomatik olarak bir araya geldiği özel bir durumdur (Gennaro RJ., 2021; Mylopoulos ve Ro, 2013).

Sinestezi tanısı için belirlenmiş kriterler yoktur. Bir yönüyle halüsinasyonlara benzerlik gösterse de bu fenomenin karakteristik özelliği; belirli bir uyarana karşı tutarlı bir şekilde, güvenilir bir cevabın otomatik olarak ortaya çıkmasıdır (Ward ve ark., 2005; Kirschner ve Nikolić, 2017; Sollberger, 2013). Bu cevaplar sinestezik bireylerde, saksafon sesini dinlerken dalgalanan şekiller görmek, “A” harfini parlak kırmızı, badem kokusunu ise “soluk mavi” olarak algılamak olabilir (Bottini ve ark., 2022).

Sinestezi ailesel geçiş (Hubbard ve Ramachandran, 2005), beyin hasarı (Ro ve ark., 2007), duyuusal kayıplar (Afra ve ark., 2009) ve ilaç kullanımı (Luke ve Terhune, 2013) gibi nedenlerle ortaya çıkabilir.

Sinestezinin renk-tat, görme, koku-tat, uzamsal-dizi, kişiselleştirme, kayan bant, ayna-duysal, işitme-hareket sinestezisi başta olmak üzere 150’nin üzerinde türü tanımlanmıştır. Buna rağmen sinestezi hakkında bilinenler buz dağının görünen kısmı kadardır. Dolayısıyla beynin bu olağandışı algısal deneyimlerini içeren sinestezi fenomeninin anlaşılması, beynin karmaşık doğasının aydınlatılmasında önemli bir kilometre taşı olabilir.

1. SİNESTEZİ EPİDEMİYOLOJİSİ

İlk sinestezi vakası 1812 yılında Georg Tobias Ludwig Sachs tarafından belgelenmiştir (Jewanski ve ark., 2009). İlk araştırmalar, sinestezinin ailesel geçiş gösterdiğini ve kadınlarda erkeklerden daha yaygın olduğunu ileri sürmüştür (Baron-Cohen ve ark., 1996).

Sinestezi prevalansının araştırıldığı bir çalışmada, 648 katılımcının %9,9’unda en az bir sinestezi türü tespit edildi. Sinestezik çağrışımlar, kadınlarda (%13,8) erkeklere (%4,7) kıyasla daha yaygın bulundu (Poerio ve ark., 2022). Yapılan bir diğer prevalans çalışmasında ise, 500 katılımcının %4,4’ünde sinestezi saptandı (Simner ve ark., 2006).

Sinestezinin çocuk popülasyonundaki prevalansına ilişkin geniş kapsamlı çalışmalar ve net sayısal veriler bulunmamaktadır. Ancak Simner ve ark; 6-7 yaş arası 615 çocuğun katılımıyla gerçekleştirdikleri bir çalışmada, çocuklardaki sinestezi prevalansını %1,3 olarak gözlemlediler (Simner ve ark., 2009).

2. SİNESTEZİNİN BİLİŞSEL ETKİLERİ

Yapılan birçok araştırmaya göre sinestezili bireylerin normal kişilere kıyasla daha iyi bilişsel yeteneklere sahip olduğu gözlenmiştir (Rothen ve ark., 2012; Hubbard ve ark., 2011).

Sinestezinin bilişsel işlevler üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, kontrol grubuna kıyasla sinestezik bireylerin; tanıma, tanımlama, akıcılık, hafıza ve sinyal algılamada istatistiksel olarak daha başarılı olduğu bulundu (Rothen ve ark., 2020).

Rinaldi ve ark., 6-10 yaş arası çocuklarda 3387 katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada, sinestezik çocukların kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha güçlü hafızaya, yaratıcılığa, daha iyi uzamsal işlemeye, daha hızlı bilgi işlem hızına ve daha yüksek kelime dağarcığına sahip olduğunu buldular (Rinaldi ve ark., 2020).

Başka bir çalışmada Simner ve ark., kontrollere kıyasla sinestezik bireylerde IQ'nun yükseldiğini gösterdiler (Simner ve ark., 2009).

3. SİNESTEZİ TÜRLERİ VE SINIFLANDIRILMASI

Sinestez, mekanizması net olmayan benzersiz bir deneyimdir ve literatürde 150'den fazla sinestez türü bildirilse de kaç farklı sinestez türü olduğuna net bir cevap vermek zordur (Rezaei ve ark., 2022).

Novich ve ark. 19133 sinestezik bireyin katıldığı bir çalışmada, kişilerin en çok deneyimlediği 22 sinestez türünü gösterdiler (Novich ve ark., 2011).

Ward ve Simner'in yaptığı bir diğer çalışmada ise, en yaygın görülen (prevalans>%20) 24 sinestez türü saptandı. Bu türler; Dil-Renk, Uzay Kümesi, Görselleştirilmiş Hisler, Dil-Tat, Koku-Tat, Dil-Temas ve Kişiselleştirme olarak 7 grupta sınıflandırılmıştır. Kayan bant, Ayna dokunuş, İşitme-Hareket sinestezileri diğer tip sinestezilerle gruplandırılmamıştır (Ward ve Simner, 2022).

3.1. Renk-Tat, Sözcük-Tat Sinestezisi

Sinestetik tat duyumlarının oluşabilmesi için, uyarı yokluğunda tat korteksini aktive edecek dil tarafından üretilen spontan nöral aktivite gereklidir. Yani, renk izleniminin sinestetik bir süreçle eşzamanlı bir tat üretebilmesi için tat tomurcuklarındaki hücrelerin kendiliğinden aktive olması gerekir (Craver- Lemley ve Reeves, 2019). Yoshida ve ark. fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, dilde bulunan tat reseptörlerinin %82'sinin spontan olarak aktive olduğunu gösterdiler (Yoshida ve ark., 2006). Farelerde sinestetik duyumsamanın olup olmadığı bilinmemekle birlikte insanlarda gözlemlenen tat sinestezinin temelinde bu spontan aktivitenin rol alabileceği düşünülmektedir.

Craver-Lemley ve Reeves bir olgu sunumunda, 27 yaşında bir kadının renk-tat sinestezisi yaşadığını bildirdiler. Farklı renkleri farklı tatlar (tatlı, ekşi, acı, baharatlı, metalik gibi) şeklinde algılayan kadında bazı renklere baktığında ise ağzında zımpara kağıdı gibi dokunma hissi olduğu ve bu duyumsamanın ilgili renge baktığı süre boyunca devam ettiği belirlendi (Craver- Lemley ve Reeves, 2019).

Sözcüksel-tatsal (ST) sinestezisi olan kişiler ise belirli sesleri ve kelimeleri duyduklarında ağızlarında tat duyumları yaşarlar. Bazı durumlarda ST sinestezisi olan kişiler; okudukları, konuştukları, duydukları ve hatta düşündükleri her kelimenin tadına varırlar (Ward ve ark., 2005; Ipser ve ark., 2020). Jones ve ark. yaptıkları bir fonksiyonel MRI çalışmasında, sözcüksel-tatsal sinestezik bireylerin sinestezik duyumları indükleyen kelimeler gösterildiğinde kontrol grubundan farklı olarak özellikle sol ön insula gibi beyin bölgelerinin de aktiflendiğini gösterdiler (Jones ve ark., 2011).

3.2. Görme Sinestezisi

Grafik-renk sinestezisi; harflerin, rakamların veya tüm kelimelerin farklı ve otomatik renklere sahip olarak deneyimlendiği bir durumdur (Simner ve ark., 2006). Grafik-renk sinestezisi teorileri, ya grafiklerin işlenmesinde yer alan bölgeler ile rengin algılanmasında yer alan bölgeler arasında doğrudan bağlantı olduğunu veya parietal korteks gibi üçüncü bir bölge aracılığıyla dolaylı bağlantı olduğunu varsaymaktadır (Ward, 2015).

Smees ve ark. 2037 çocuğun katıldığı bir çalışmada, grafik-renk sinestezili çocukların yaşitlarına kıyasla kelime dağarcığı testlerinde daha iyi performans gösterdiklerini ancak sayısal ve matematiksel işlevlerde daha az başarılı olduklarını buldular (Smees ve ark., 2019).

3.3. Koku-Tat Sinestezisi

Koku kaynaklı herhangi bir tat artışının derecesi, koku verici maddenin ağız boşluğuna yayılma derecesi ile ilişkili olsa da koku duyusunun başka bir duyu olan tat duyusuna neden olması, bazı araştırmacılar tarafından evrensel bir sinestezisi biçimi olarak kabul edilmiştir (Stevenson ve Tomiczek, 2007; Spence, 2016).

Spence, gıdayla ilgili koku alma uyarılarının bazen gıdalarda ilişkilendirildikleri temel tadın algısal niteliklerini üstlenebileceğini öne sürdü. Bunu da vanilya çekirdeğinin tadının acı olmasına rağmen vanilya kokusunun tatlı olarak algılanmasıyla ilişkilendirdi. Ayrıca Spence, bazı koku- tat alma sinestezilerinde (KTS) duyumsanan tadın, algısal benzerliğin çapraz işlenmesiyle gerçekleşebileceğini belirtti (Spence, 2022).

Slocombe ve ark., gıda maddesinin kendi yüzeyinin veya sunulan servis tabağının dokusunun algılanan tadı etkileyip etkilemediğini araştırdılar. Sonuçta, pürüzlü bir yüzeye sahip katı yiyecekler, pürüzsüz olana kıyasla daha ekşi olarak derecelendirildi. Ancak gıdaların tat değerlerinin sunulan servis tabağının dokusundan etkilenmediği gözlemlendi (Slocombe ve ark., 2016).

Stevenson ve ark., KTS mekanizmasını araştırmak için, beyindeki anteromedial temporal lob (AMTL) ve orbitofrontal korteks (OFC) rezeksiyonu yapılan kişilerin dahil edildiği bir çalışma yaptılar. AMTL grubunda, tat tanıma ve tat yoğunluğunu algılamada bozukluk izlenmesine rağmen, koku kaynaklı tatların algılanmasında bir bozulma olmadı. OFC grubundaki hastalarda ise hem tat almada hem de koku kaynaklı tat almada bozukluklar gözlemlendi (Stevenson ve Miller, 2013).

Koku duyusunun korunduğu fokal insular lezyonları olan 7 hasta incelendiğinde; iki hastada tat alma eksikliği oluşmasına rağmen, koku kaynaklı tat algısında herhangi bir bozulma izlenmedi. Bu bulgular, insula'nın tat alma ve tat yoğunluğunun algılanmasının yanı sıra koku kaynaklı tat sinestezine de aracılık ettiğini göstermektedir (Stevenson ve ark., 2015).

3.4. Uzamsal Dizi Sinestezisi

Uzamsal dizi sinestezisi (UDS) olan kişiler; sayıları, günleri, ayları veya harfleri düşündüklerinde otomatik olarak dizielerin net ve sabit zihinsel görüntülerini görürler (Ward, 2013).

Makioka, haftanın günlerinin zihinsel temsillerini incelediği bir çalışmada, zihinsel görüntülerin kişiden kişiye farklılık gösterdiğini ancak şekillerin UDS'li olan ve olmayan bireylerde benzer olduğunu buldular. Bu sonuçlar uzamsal ve sıralı temsiller arasındaki etkileşimlerin, kendi kendini organize eden öğrenmenin etkisinde geliştiği hipotezini desteklemektedir (Makioka, 2021).

Simner ve ark. yaptıkları bir çalışmada, UDS'li bireylerin kontrollere kıyasla dünyadaki siyasi olayların tarihlerini hatırlamada daha başarılı olduklarını ve UDS'li kişilerin kendi yaşamlarına ilişkin daha çok otobiyografik bilgi hatırladıklarını gözlemlediler (Simner ve ark., 2009). Petersen ve ark. UDS'nin uzamsal navigasyon performansına etkisini araştırdıkları bir çalışmada, UDS'li bireylerin kontrollerden daha iyi performans sergilediğini gösterdiler (van Petersen ve ark., 2020). UDS'li bireylerdeki beyinde oluşan ek kodlama ve imgelemeler bilginin geri çağırılmasını kolaylaştırıp hafıza üzerine olumlu katkılar yapmaktadır (Rothen ve ark., 2012).

3.5. Kişiselleştirme Sinestezisi

Kişiselleştirme sinestezili (KS) kişiler; harfler, sayılar, günler, aylar gibi terimleri çeşitli sosyal düzenlere sahip kişilikler olarak algırlar. Örneğin; KS'li bir kişi, A harfini orta yaşlı bir iş adamı olarak veya 7 rakamını saf bir genç kız olarak deneyimleyebilir (Simner ve Hubbard, 2006).

Simner ve ark., 12 KS'li kadını dahil ettikleri bir difüzyon MR çalışmasında, KS'li bireylerle kontrol grubunun beyinlerini inceleyip beyaz cevher mikro yapısını karşılaştırdılar. KS'li bireylerin, sol pre/postcentral gyrus, dorsal kortikospinal yol, sol üst korona radiata, korpus kallozumun kuyruğu, gövdesi ve sol tarafında azalmış fraksiyonel anizotropi (FA) izlediler. Azalmış FA izlenen bu beyin bölgeleri bilişsel kişiselleştirmede rol alan yapıları içermektedir (Simner ve ark., 2016).

Matsuda ve ark., sinestezik olmayan 9-12 yaş aralığındaki 151 çocuğu ve 55 yetişkini dahil ettikleri bir çalışmada, sinestezik olmayan bireylerin sayıları kişileştirmeye yönelik eğilimlerini incelediler. Sayı kişileştirmesinin zamansal tutarlılık, sayı kişileştirme sıklığı ve kişilik tanımlarının çeşitliliği açısından gelişim boyunca yaşa bağlı olarak değiştiğini gözlemlediler. Yaşı küçük olan çocuklar yaşça büyük olan çocuklara ve yetişkinlere göre sayıları kişileştirmeye daha fazla eğilimliydi ve bu fark yetişkinlerle kıyaslandığında daha da belirgindi (Matsuda ve ark., 2018). KS'nin yeni bir sinestezisi türü olarak tanımlanması son yirmi yılda gerçekleşmiştir ve aydınlatılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (Plassart ve White, 2017).

3.6. Kayan Bant Sinestezisi

Kayan bant sinestezisi (KBS) ilk olarak Francis Galton tarafından, kişilerin söylenen her kelimeyi zihinlerinde yazılı olarak görmesi şeklinde tanımlanmıştır (Galton, 1883).

Holm ve ark. 425 Norveçli yetişkinin katılımıyla gerçekleştirdikleri bir çalışmada, KBS prevalansını %1,4 olarak buldular (Holm ve ark., 2015). Chun ve Hupe ise 3743 kişiden oluşan bir Fransız popülasyonunda yaptıkları bir çalışmada KBS prevalansını %7 olarak bildirdiler (Chun ve Hupe, 2013).

Hauw ve ark. yaptıkları bir fonksiyonel MR çalışmasında KBS'ye sahip kişide, konuşmanın algılanmasında görevli olan perisylvian alanlara ek olarak Görsel Kelime Şekil Alanı (Visual Word Form Area) da dahil olmak üzere okuma ile ilgili olan sol oksipitotemporal bölgenin kontrollere kıyasla daha aktif olduğunu gösterdiler (Hauw ve ark., 2022).

3.7. Ayna-Duyusal Sinestezisi

Ayna-duyusal sinesteziye (ADS) sahip bireyler, başka birine dokunulduğunu veya bir başkasının acı çektiğini gördüklerinde kendi bedenlerinde dokunma veya acı hissederler (Banissy ve Ward, 2007).

Banissy ve ark. 567 kişinin katılımıyla yaptıkları bir çalışmada, ADS prevalansını %1,6 olarak buldular (Banissy ve ark., 2009).

Blakemore ve ark. yaptıkları bir fonksiyonel MRI çalışmasında, somatosensoriyal korteksin normal kişilerde sadece kendi vücutlarına dokunulduğunda aktive olduğu gözlemlenildi. Ancak ADS'li bireyde somatosensoriyel korteks bir başkasına dokunulduğunda da aktive oldu ve aktivasyon eşiği de kontrol grubuna göre daha düşüktü. Ek olarak ADS'li kişide, sol premotor korteks ve anterior insular korteks de aktive oldu (Blakemore ve ark., 2005).

Ward ve ark., ADS'li kişilerin empati yeteneğinin daha gelişmiş olduğunu gösterdiler. Bunun da yüz ifadelerini daha iyi okuma becerisiyle ilişkili olduğunu gözlemlenildi (Ward ve ark., 2018).

3.8. İşitme-Hareket Sinestezisi

İşitme hareket sinestezisi (İHS) ilk olarak 2008 yılında Saenz & Koch tarafından yeni bir sinestezi türü olarak tanımlandı (Saenz ve Koch, 2008). Belirli bir düzen ve ritim içerisinde sessiz bir şekilde hareket eden nesnelerle bağlantılı zihinde işitsel duyular yaşanması İHS olarak adlandırılır (Laeng ve ark., 2021).

Rothen ve ark., 221 kişinin katılımıyla gerçekleştirdikleri bir çalışmada, İHS prevalansını %4,2 olarak buldular (Rothen ve ark., 2017).

Laeng ve ark. yaptıkları bir fonksiyonel MR çalışmasında, İHS'li bireylerin beyinlerinde superior ve inferior colliculusun subkortikal multisensör alanlarında yapısal değişiklikler gözlemlenildi. İHS'li kişilerde beyindeki harekete duyarlı bölgelerin yanı sıra temporal ve oksipital bölgeler ile beyincikte de aktivasyon olduğunu saptadılar (Laeng ve ark., 2021).

SONUÇ

Sinestezi bir diğer ifadeyle olağandışı algısal deneyimler, toplum tarafından çok az bilinse de her 20 kişiden 1-2'si sinesteziktir. 150'nin üzerinde sinestezi türü tanımlansa da ilerleyen zamanlarda daha yeni sinestezi türleri eklenebilir. Bir hastalık olarak görülmeyen bu fenomen hakkında yapılan çalışmaların kısıtlılığı nedeniyle altında yatan fizyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Gelişen teknolojinin de etkisiyle yakın zamanda yapılan elektrofizyolojik ve görüntüleme yöntemleri ile kontrol gruplarına göre beyinde ve nöronal bağlantılarda bazı farklılıklar saptanmıştır. Bu farklılıklar,

daha iyi bir hafıza, daha yüksek IQ, gelişmiş empati yeteneği gibi birtakım avantajlar da sağlayabilir. Hayatı standardın dışında deneyimleyen sinestezik bireylerin ayırt edilip yeteneklerini daha iyi kullanabilecekleri işlere yönlendirilmeleri, içinde yaşadıkları topluma daha faydalı olacaklarını düşündürmektedir.

KAYNAKÇA

- Afra, P., Funke, M., & Matsuo, F. (2009). Acquired auditory-visual synesthesia: A window to early cross-modal sensory interactions. *Psychology research and behavior management*, 2, 31–37. <https://doi.org/10.2147/prbm.s4481>
- Banissy, M. J., Cohen Kadosh, R., Maus, G. W., Walsh, V., & Ward, J. (2009). Prevalence, characteristics and a neurocognitive model of mirror-touch synaesthesia. *Experimental brain research*, 198(2-3), 261–272. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1810-9>
- Banissy, M. J., & Ward, J. (2007). Mirror-touch synesthesia is linked with empathy. *Nature neuroscience*, 10(7), 815–816. <https://doi.org/10.1038/nn1926>
- Baron-Cohen, S., Burt, L., Smith-Laittan, F., Harrison, J., & Bolton, P. (1996). Synaesthesia: prevalence and familiarity. *Perception*, 25(9), 1073–1079. <https://doi.org/10.1068/p251073>
- Blakemore, S. J., Bristow, D., Bird, G., Frith, C., & Ward, J. (2005). Somatosensory activations during the observation of touch and a case of vision-touch synaesthesia. *Brain : a journal of neurology*, 128(Pt 7), 1571–1583. <https://doi.org/10.1093/brain/awh500>
- Bottini, R., Nava, E., De Cuntis, I., Benetti, S., & Collignon, O. (2022). Synesthesia in a congenitally blind individual. *Neuropsychologia*, 170, 108226. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2022.108226>
- Chun, C. A., & Hupé, J. M. (2013). Mirror-touch and ticker tape experiences in synesthesia. *Frontiers in psychology*, 4, 776. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00776>
- Craver-Lemley, C., & Reeves, A. (2019). Taste Modulator Influences Rare Case of Color-Gustatory Synesthesia. *Brain sciences*, 9(8), 186. <https://doi.org/10.3390/brainsci9080186>
- Galton, F. (1883). *Inquiries into human faculty and its development*. Macmillan.
- Gennaro R. J. (2021). Synesthesia, hallucination, and autism. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 26(4), 797–809. <https://doi.org/10.2741/4918>

- Hauw, F., El Soudany, M., Rosso, C., Daunizeau, J., & Cohen, L. (2022). Seeing speech: The cerebral substrate of tickertape synesthesia. *bioRxiv*, 2022-09.
- Holm, S., Eilertsen, T., & Price, M. C. (2015). How uncommon is tickertaping? Prevalence and characteristics of seeing the words you hear. *Cognitive neuroscience*, 6(2-3), 89–99. <https://doi.org/10.1080/17588928.2015.1048209>
- Hubbard, E. M., Brang, D., & Ramachandran, V. S. (2011). The cross-activation theory at 10. *Journal of neuropsychology*, 5(2), 152–177. <https://doi.org/10.1111/j.1748-6653.2011.02014.x>
- Hubbard, E. M., & Ramachandran, V. S. (2005). Neurocognitive mechanisms of synesthesia. *Neuron*, 48(3), 509–520. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.10.012>
- Ipsier, A., Ward, J., & Simner, J. (2020). The MULTISENSE Test of Lexical-Gustatory Synaesthesia: An automated online diagnostic. *Behavior research methods*, 52(2), 544–560. <https://doi.org/10.3758/s13428-019-01250-0>
- Jewanski, J., Day, S. A., & Ward, J. (2009). A colorful albino: the first documented case of synaesthesia, by Georg Tobias Ludwig Sachs in 1812. *Journal of the history of the neurosciences*, 18(3), 293–303. <https://doi.org/10.1080/09647040802431946>
- Jones, C. L., Gray, M. A., Minati, L., Simner, J., Critchley, H. D., & Ward, J. (2011). The neural basis of illusory gustatory sensations: two rare cases of lexical-gustatory synaesthesia. *Journal of neuropsychology*, 5(2), 243–254. <https://doi.org/10.1111/j.1748-6653.2011.02013.x>
- Kirschner, A., & Nikolić, D. (2017). One-shot Synesthesia. *Translational neuroscience*, 8, 167–175. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2017-0023>
- Laeng, B., Flaaten, C. B., Walle, K. M., Hochkeppler, A., & Specht, K. (2021). "Mickey Mousing" in the Brain: Motion-Sound Synesthesia and the Subcortical Substrate of Audio-Visual Integration. *Frontiers in human neuroscience*, 15, 605166. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.605166>
- Luke, D. P., & Terhune, D. B. (2013). The induction of synaesthesia with chemical agents: a systematic review. *Frontiers in psychology*, 4, 753. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00753>

- Makioka S. (2021). Idiosyncratic spatial representations of the days of the week in individuals without synesthesia. *Cognition*, 207, 104500. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2020.104500>
- Matsuda, E., Okazaki, Y. S., Asano, M., & Yokosawa, K. (2018). Developmental Changes in Number Personification by Elementary School Children. *Frontiers in psychology*, 9, 2214. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02214>
- Mylopoulos, M. I., & Ro, T. (2013). Synesthesia: a colorful word with a touching sound?. *Frontiers in psychology*, 4, 763. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00763>
- Novich, S., Cheng, S., & Eagleman, D. M. (2011). Is synaesthesia one condition or many? A large-scale analysis reveals subgroups. *Journal of neuropsychology*, 5(2), 353–371. <https://doi.org/10.1111/j.1748-6653.2011.02015.x>
- Plassart, A., & White, R. C. (2017). Théodore Flournoy on synesthetic personification. *Journal of the history of the neurosciences*, 26(1), 1–14. <https://doi.org/10.1080/0964704X.2015.1077542>
- Poerio, G. L., Ueda, M., & Kondo, H. M. (2022). Similar but different: High prevalence of synesthesia in autonomous sensory meridian response (ASMR). *Frontiers in psychology*, 13, 990565. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.990565>
- Rezaei Kalat, A., Jafarzadeh Esfehiani, R., & Farid Hosseini, F. (2022). Experiencing Pain or Orgasm with Color Synesthesia: A Rare Case in a Young Previously Healthy Male. *Iranian journal of psychiatry*, 17(2), 243–246. <https://doi.org/10.18502/ijps.v17i2.8915>
- Rinaldi, L. J., Smees, R., Carmichael, D. A., & Simner, J. (2020). Personality profile of child synaesthetes. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 12(1), 162–182. <https://doi.org/10.2741/E865>
- Ro, T., Farnè, A., Johnson, R. M., Wedeen, V., Chu, Z., Wang, Z. J., Hunter, J. V., & Beauchamp, M. S. (2007). Feeling sounds after a thalamic lesion. *Annals of neurology*, 62(5), 433–441. <https://doi.org/10.1002/ana.21219>
- Rothen, N., Bartl, G., Franklin, A., & Ward, J. (2017). Electrophysiological correlates and psychoacoustic characteristics of hearing-motion synaesthesia. *Neuropsychologia*, 106, 280–288. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.08.031>

- Rothen, N., Berry, C. J., Seth, A. K., Oligschläger, S., & Ward, J. (2020). A single system account of enhanced recognition memory in synaesthesia. *Memory & cognition*, 48(2), 188–199. <https://doi.org/10.3758/s13421-019-01001-8>
- Rothen, N., Meier, B., & Ward, J. (2012). Enhanced memory ability: Insights from synaesthesia. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 36(8), 1952–1963. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.05.004>
- Saenz, M., & Koch, C. (2008). The sound of change: visually-induced auditory synesthesia. *Current biology : CB*, 18(15), R650–R651. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.06.014>
- Simner, J., Glover, L., & Mowat, A. (2006). Linguistic determinants of word colouring in grapheme-colour synaesthesia. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 42(2), 281–289. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70353-8](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70353-8)
- Simner, J., Harrold, J., Creed, H., Monro, L., & Foulkes, L. (2009). Early detection of markers for synaesthesia in childhood populations. *Brain : a journal of neurology*, 132(Pt 1), 57–64. <https://doi.org/10.1093/brain/awn292>
- Simner, J., & Hubbard, E. M. (2006). Variants of synesthesia interact in cognitive tasks: evidence for implicit associations and late connectivity in cross-talk theories. *Neuroscience*, 143(3), 805–814. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.08.018>
- Simner, J., Mayo, N., & Spiller, M. J. (2009). A foundation for savantism? Visuo-spatial synaesthetes present with cognitive benefits. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 45(10), 1246–1260. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.07.007>
- Simner, J., Mulvenna, C., Sagiv, N., Tsakanikos, E., Witherby, S. A., Fraser, C., Scott, K., & Ward, J. (2006). Synaesthesia: the prevalence of atypical cross-modal experiences. *Perception*, 35(8), 1024–1033. <https://doi.org/10.1068/p5469>
- Simner, J., Rehme, M. K., Carmichael, D. A., Bastin, M. E., Sprooten, E., McIntosh, A. M., Lawrie, S. M., & Zedler, M. (2016). Social responsiveness to inanimate entities: Altered white matter in a 'social synaesthesia'. *Neuropsychologia*, 91, 282–289. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.08.020>

- Slocombe, B. G., Carmichael, D. A., & Simner, J. (2016). Cross-modal tactile-taste interactions in food evaluations. *Neuropsychologia*, 88, 58–64. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.011>
- Smees, R., Hughes, J., Carmichael, D. A., & Simner, J. (2019). Learning in colour: children with grapheme-colour synaesthesia show cognitive benefits in vocabulary and self-evaluated reading. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 374(1787), 20180348. <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0348>
- Sollberger, M. (2013). Rethinking synesthesia. *Philosophical Psychology*, 26(2), 171-187.
- Spence, C. (2016). Oral referral: On the mislocalization of odours to the mouth. *Food Quality and Preference*, 50, 117-128.
- Spence C. (2022). Searching for perceptual similarity within, and between, the (chemical) senses. *i-Perception*, 13(5), 20416695221124154. <https://doi.org/10.1177/20416695221124154>
- Spence, C. (2022). Why should vanilla be the most liked smell. *Nature Food*.
- Stevenson, R. J., & Miller, L. A. (2013). Taste and odour-induced taste perception following unilateral lesions to the anteromedial temporal lobe and the orbitofrontal cortex. *Cognitive neuropsychology*, 30(1), 41–57. <https://doi.org/10.1080/02643294.2013.776526>
- Stevenson, R. J., Miller, L. A., & McGrillen, K. (2015). Perception of odor-induced tastes following insular cortex lesion. *Neurocase*, 21(1), 33–43. <https://doi.org/10.1080/13554794.2013.860175>
- Stevenson, R. J., & Tomiczek, C. (2007). Olfactory-induced synesthesias: a review and model. *Psychological bulletin*, 133(2), 294–309. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.2.294>
- van Petersen, E., Altgassen, M., van Lier, R., & van Leeuwen, T. M. (2020). Enhanced spatial navigation skills in sequence-space synesthetes. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 130, 49–63. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.04.034>
- Ward J. Cognitive neuroscience of synesthesia: Introduction to the special issue. *Cogn Neurosci*. 2015;6(2-3):45-7. doi: 10.1080/17588928.2015.1055238. PMID: 26274902.
- Ward J. (2013). Synesthesia. *Annual review of psychology*, 64, 49–75. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143840>

- Ward, J., Schnakenberg, P., & Banissy, M. J. (2018). The relationship between mirror-touch synaesthesia and empathy: New evidence and a new screening tool. *Cognitive neuropsychology*, 35(5-6), 314–332. <https://doi.org/10.1080/02643294.2018.1457017>
- Ward J, Simner J. How do Different Types of Synesthesia Cluster Together? Implications for Causal Mechanisms. *Perception*. 2022 Feb;51(2):91-113. doi:10.1177/03010066211070761. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35040670; PMCID: PMC8811335.
- Ward, J., Simner, J., & Auyeung, V. (2005). A comparison of lexical-gustatory and grapheme-colour synaesthesia. *Cognitive neuropsychology*, 22(1), 28–41. <https://doi.org/10.1080/02643290442000022>
- Yoshida, R., Shigemura, N., Sanematsu, K., Yasumatsu, K., Ishizuka, S., & Ninomiya, Y. (2006). Taste responsiveness of fungiform taste cells with action potentials. *Journal of neurophysiology*, 96(6), 3088–3095. <https://doi.org/10.1152/jn.00409.2006>

BÖLÜM 16

SPONDİLODİSKİTİS

Dr. Öğr. Üyesi Güven KILIÇ¹

¹ Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Düzce, Türkiye. gvnklc07@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-5050-7908

GİRİŞ

Spondilodiskitis, vertebra corpusunun enfeksiyonu (Spondilit) ile intervertebral disk alanın enfeksiyonunu (diskitis) içine alan, etyolojisinde bakteriler, mantarlar ve parazitlerin rol aldığı genel bir başlıktır. Sınıflandırılması çok farklı şekillerde yapılmakla beraber, en sık neden olan etkenler göz önüne alınarak, spesifik ve nonspesifik (piyojenik) enfeksiyonlar şeklinde tanımlanırlar (Kapeller vd., 1997). Ancak piyojenik spondilodiskit olgularında ajanın hemen her zaman tespit edilememesi ve artan invanziv girişimler nedeni ile primer piyojenik spondilodiskit (spontan gelişen) ve iyatrojenik (yapılan girişimler sonrası) piyojenik spondilodiskit başlıkları altında alt bir sınıflandırmaya ihtiyaç duyulmuştur (Dufour vd., 2005).

1. PRİMER PİYOJENİK SPONDİLODİSKİT

1.1. Görülme Sıklığı

Spondilodiskitin görülme sıklığı yaşla birlikte artar, bu oran 40-50 yaş erkeklerde daha belirgindir (Skaf vd., 2010). Görülme yüzdesi %3-5 olmasına rağmen, 5. dekattan sonra en sık görülen üçüncü osteomyelit tablosudur (Gouliouris vd., 2010).

Günümüzde sıklığının giderek artmasının nedenleri arasında beklenen yaşam süresinin uzaması, yapılan enstrümantasyonlu veya enstrümantasyonsuz spinal cerrahi, tanısal invanziv girişimler, intravenöz (İV) ilaç kullanımı, immünsüpresif kullanımı, diyaliz kateteri ve tanı yöntemlerindeki gelişmeler sayılabilir.

1.2. Etyopatogenez

Spondilodiskitte etken mikroorganizma alana hematogen, komşuluk veya direk olarak ulaşabilir. Eskiden hematogen yolla yayılım ilk sırada yer alırken sonrasında gelişen girişimsel tanı yöntemleri ve yapılan spinal cerrahilere bağlı olarak bugün direk yayılım ön plana geçmiştir (Jiménez-Mejías vd., 1999).

Spondilodiskit çoğunlukla tek bir mikroorganizmanın neden olduğu bir tablodur. Avrupa'daki olguların yarısından fazlasına *Staphylococcus aureus*, ardından *Escherichia coli* (%11-25) gibi gram-negatif etkenler neden olurken (Doutchi vd., 2015; Kehrer vd., 2014; Fantoni vd., 2012), akdeniz ülkeleri ve

Orta Doğu'dan gelenlerde ise bursella akılda tutulmalıdır (Eren Gök vd., 2014).

Yine genitoüriner işlemler sonrası en çok gram negatif etkenler görülürken, diyabet, bağışıklığı baskılanmış hastalar ve İV ilaç kullanımında ise *Escherichia coli*, *Proteus* ve *Pseudomonas* ön planda izlenir.

Tüm tanısal gelişmelere rağmen halen %37 gibi büyük bir oranda enfeksiyon kaynağı bulunamaz (Skaf vd., 2010). Primer piyojenik spondilodiskit genellikle akciğer, mesane veya deri enfeksiyonlarının hematojen yayılımından kaynaklanır (Cheung ve Luk, 2012). Erişkinlerde daha çok anterior vertebra korpusunun subkondral bölgesinden başlar, buradan vertebra gövdesine ve disk aralığına yayılarak avasküler olan intervertebral alanda tahribat ile mesafenin daralmasına neden olur. Çocuklarda ise 15 yaşına kadar diskin vasküler olması nedeni ile spondilodiskit ilk olarak hematojen yolla disk aralığından başlar. Spondilodiskit sıra ile en çok lomber torakal ve servikal bölgede izlenir. Komşu veya uzak birden fazla disk aralığını tutması nadir olup genelde tüberküloz gibi nonpiyojenik enfeksiyonlar da izlenir (Çırak, 2014).

1.3. Risk Faktörleri

Spondilodiskitte risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, diyabet, alkolizm, immün yetmezlik, yetersiz beslenme, İV ilaç kullanımı, malignite, uzun süreli steroid kullanımı ile kronik böbrek yetmezliği sayılabilir (Reihsaus vd., 2000; Forestier vd., 2006).

1.4. Tanı

Hastalığın tanısında ayrıntılı bir anamnez, fizik muayene, laboratuvar değerlerinin yanında görüntüleme ve primer odağın tespitine yönelik çalışmalar esastır.

1.4.1. Klinik Bulgular

Hastaların en çok görülen şikayeti etkilenen bölgede özellikle hareketle provake olan ağrıdır. Etkilenen spinal segment üzerinde perküsyonda duyarlılık ve paravertebral kas grubunda spazm çoğu kez ağrıya eşlik eder. Ağrı alt ekstremiteye, batına, genital bölgeye yayılabilir. Bel ağrısı çoğu kişide görülse de akşamları artması ve beraberinde ateş olması durumunda

spondilodiskit tanısı mutlaka akılda tutulmalıdır. Ancak ateş yüksekliği bakteriyal nedenlerde bile çoğu kez nadir izlenir (Babic ve Simpfendorfer, 2017).

Kemik destüksiyonu ve gelişen epidural apselere bağlı motor defisitler izlenebilir, enfeksiyona bağlı spinal kord basıları ön kısım da görüleceği için çoğu kez motor kusurlar ile karşımıza çıkar (Skaf vd., 2010).

Nörolojik bulgular tutulan segmentin yeri ve tutulumun ağırlığına göre çok geniş bir yelpaze içinde dağılabilir. Hastalığın klinik bulgularının ve semptomlarının ayırt edici olmaması ve semptomların çok yavaş ilerlemesi tanı ve tedavide gecikmelere yol açan başlıca nedenlerdendir.

1.4.2. Laboratuvar

Kanda lökosit, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) rutin olarak bakılmalıdır. Lökosit çoğu kez normal veya ılımlı bir artış gösterirken, CRP ise hastaların %98'inde artmış olarak izlenir. Enfeksiyonun ilk döneminde bu inflamatuvar değerler artmış iken tablonun kronikleştiği zaman aralığında normal olarak izlenebilir (Cheung ve Luk, 2012; Cramer vd., 2003).

Buna ek olarak, tek başına CRP yükselmesi yanıltıcı olabilir. Bu nedenle, ESH ve lökosit artışına eşlik eden bir CRP artışı ve enfeksiyon ile tutarlı klinik semptomların (sırt ağrısı ve ateş gibi) bir arada bulunması spinal enfeksiyonun tespitinde çok daha önemlidir.

CRP ayrıca, ESH'nın aksine klinik iyileşmeden sonra hızla normalleştiği için antimikrobiyal tedaviye yanıtın takibinde ESH'a göre çok daha yararlı bir belirteçdir (Babic ve Simpfendorfer, 2017).

Tedavi sırasında düşen ESH'nın artması başarısız kalındığının işaretidir (Gasbarrini vd., 2005; Hopkinson vd., 2001).

Yine özellikle antibiyotik vermeden önce minimum 2 defa kan kültürü alınması, %70 oranında etkenin üretilmesine olanak sağlar (Nolla vd., 2002).

Kan kültürü yanında tüberküloz ve mantar içinde kültürler alınmalıdır. Antibiyotik tedavisi uygulanmaya başlanmış ve üzerinden 48 saat geçmesine rağmen üreme olmamışsa etkenin tanısı için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bakılabilir (Herren vd., 2017).

Arka arakaya yapılan iki kan kültürü sonucu üreme yoksa Bilgisayarlı Tomografi (BT) yardımı ile ince iğne biyopsisi yapılır. Ancak en güvenilir

method cerrahi yöntem kullanılarak yapılan açık biyopsidir. Nitekim başarı oranı %93'e kadar çıkmaktadır (Gras vd., 2014).

Histolojik incelemede lökositlerin oluşu piyojenik enfeksiyonu, granülom izlenmesi ise tüberküloz veya bursellayı işaret eder. Spondilodiskit için klinik ile görüntüleme spesifik ve kültürde de etken patojen üretilmişse, iğne biyopsisine gerek yoktur (Larson vd., 2012).

Biyopsi ile malignite, dejenerasyon ayrımı da yapılabilir.

1.4.3. Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri tanının yanında tedavi takibinde de kullanılır.

1.4.3.1. Röntgen-BT

Röntgen ve BT'de disk mesafesinde azalma, son plaklarda düzensizlik, vertebra gövdesinde çökme, kifoz ve instabilite izlenebilir (Cornett vd., 2016; Boody vd., 2015). Röntgende bu görüntülerin belirginleşmesi haftalar alabilirken, BT'de ise daha erken ve daha belirgin izlenebilir. Yine BT kontrastlı çekilerek, paraspinal apseler gözlenebilir (Enoch vd., 2008; Gasbarrini vd., 2012).

1.4.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Spondilodiskit tanısında, özellikle ilk dönemlerde MRG altın standart yöntemidir. MRG'de T1 görüntülerinde diskin ve etkilenen vertebra corpusunun hipointens, T2'de ise hiperintes olduğu görülür. Kontrastlı MRG ile yapılan çekimlerde etkilenen alanda diskin ve uç plakların kontrast tuttuğu izlenerek, apse formasyonları daha net ayırt edilebilecektir. Yine kontrast verilerek çekilen MRG ile modic dejenerasyon ve tümör ayrımı da yapılabilir.

1.4.3.3. Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT)

PET-BT ise spondilodiskit ve modic tip 1 ayrımında daha etkin bir role sahip olup aynı zamanda MRG kullanımının kontrendike olduğu koşullarda kullanılabilme avantajına sahiptir. Ayrıca PET-BT piyojenik spondilodiskit ile tüberküloz spondilodiskitin ayrımında daha üstündür. Bununla beraber vertebral osteomyelit, neoplazi ve travma nedeniyle oluşan kemik iliği ödemi ayırt etmede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle ikisinden de faydalanma önemlidir (Skaf vd., 2010; Herren vd., 2017).

Enfeksiyonu tespit etmede diğer etkili bir yöntem birlikte kullanıldığında duyarlılığı %86'ya kadar çıkaran teknesyum 99m-galyum 67 sitrat sintigrafisidir.

1.5. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda spinal neoplaziler, vertebral dejenerasyonlar, tüberküloz spondilosititi ve nonenfeksiyöz inflamatuvar disk hastalıkları düşünülmelidir.

Enfeksiyonun disk aralığından başlayıp son plaklara yayılması, kemikte tahribat ve intervertebral alanda yükseklik kaybı yapması piyojenik vertebral osteomyelit için karakteristik iken tüberkülozda daha çok vertebra cismi etkilenip, paravertebral apse kolleksiyonları izlenir. Neoplazilerde ise T2'de hipointens bir görüntü olup, çoğu kez pedikül ve arka elemanlar etkilenmiş disk aralığı korunmuştur (Hopkinson vd., 2001; Kourbeti vd., 2008; Tyler, 2008).

1.6. Tedavi

Spontan spondilodiskit, tanı alanındaki gelişmeler ve ortalama yaşam süresindeki uzamalara paralel olarak son yıllarda daha sık karşımıza çıkmaktadır. Bu da spondilodiskit tedavisinin önemini artırmıştır. Güncel antimikrobiyal tedavi ile birlikte cerrahi ve radyolojik alanındaki ilerlemeler, bu hastalığın morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde azaltmıştır.

Spondilodiskit tedavisinin amacı etken mikroorganizmayı en kısa sürede tespit ederek uygun tedavi yöntemleri ile enfeksiyonu ortadan kaldırmak, omurganın işlevselliğini eski haline getirmek ve ağrıyı azaltmaktır.

Yapılan çalışmalar konservatif tedavi ile cerrahi tedavinin birbirine karşı belirgin bir üstünlük sağlamadığını, hatta konservatif tedavideki düşük mortalite ve morbidite oranı nedeniyle kesin endikasyon yoksa konservatif yaklaşımın ilk seçenek olarak seçilmesi gerektiğini bildirilmektedir (Giordan vd., 2019).

1.6.1. Antibiyotik Tedavisi

Antibiyotik tedavisi, tablo gerektirmedikçe (nötropeni veya sepsisli hastalar) etken mikroorganizma tespit edilene kadar verilmemelidir (Grados vd., 2007).

Ancak gerek acil durumlar da, gerekse etkenin tespitinin her zaman mümkün olmaması nedeniyle kan kültürlerinden sonra geniş spektrumlu bir antibiyotik ile ampirik tedavi uygulanmalıdır (Legrand vd., 2006). Cottle'a göre, siprofloksasin ve klindamisin kombinasyonlu bir antibiyotik rejimi kullanılabilir, çünkü birlikteliği hem stafilokokal hem de Gram-negatif etkenleri kapsar, ayrıca kemik ile disk dokusuna iyi penetrasyonu vardır (Finger vd., 2019). Öte yandan, yapılan bir başka çalışma ise sadece penisilin veya birinci kuşak sefalosporinin ampirik tedavi olarak kullanımını önermektedir. Çok daha geniş spektrumlu antibiyotikleri ise (üçüncü kuşak sefalosporinler) sadece immün sistemi yetersiz kişiler ile İV ilaç kullananlarda önermektedir (Cheung ve Luk, 2012).

Kültür negatif spondilodiskit hastalarında ise en sık suçlanan etkenlere yönelik antibiyotikler (*S. aureus*, streptokok ve *E. coli*) seçilmelidir (Kehrer vd., 2015). Sonuç olarak en doğru yaklaşım; klinik olarak uygun hastalarda, etken tespit edildikten sonra direnç/duyarlılık durumu göz önüne alınarak biyoyararlanım ve kemiğe geçişi uygun olan antibiyotiklerin seçilmesidir.

Dört haftadan daha kısa zamanlı antibiyotik uygulaması, ciddi oranda nüks ile neticelenebilir (Legrand vd., 2006). Klinik bulguların kaybolması ve yaklaşık 4 hafta sonra normal değerlere ulaşılan CRP seviyesi ile ESH'nın %50 düşmesi enfeksiyonun iyileşeceğine işarettir (Berbari vd., 2015; Osenbach vd., 1990).

Beklenen klinik düzelme ile kan değerlerindeki normalleşme izlenmez ve oral antibiyotiğe duyarlılık yoksa İV tedavi 6 haftaya uzatılabilir. Yine de sonuç alınmazsa apse formasyonları düşünülüp MRG ile değerlendirilmelidir. Ancak 4 haftalık İV tedavi sonrası sonuç alınırsa oral tedavi ile devam edilir. Klinik ve takip edilen enfeksiyon parametrelerindeki tam düzleme ile oral tedavi sonlandırılır. Hastalarda akut evrede oluşan ağrı için immobilizasyon sonrasında ise spinal instabilite ve ağrı için korse ile mobilizasyon önerilmektedir (Finger vd., 2019).

1.7. Cerrahi Tedavi

Konservatif tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda, hastalığın iyileşmesini sağlamak, spinal deformite, segmental instabilite ve nörolojik defisitleri önlemek için füzyonlu veya füzyonsuz spinal kanalın

dekompresyonu- debridmanı, ultrason veya BT eşliğinde drenajı gibi farklı cerrahi yöntemler kullanılabilir.

Spondilodiskitin cerrahi tedavisinde dekompresif tedaviye ileri düzey instabilite ve kifoz gibi bir neden olmaksızın füzyon eklenmesi konusu net değildir. Bazı çalışmalar sadece dekompresyonun instabiliteyi artıracağını ifade etse de, diğer bir grup ise aktif enfeksiyon döneminde kullanılacak bir füzyonun tabloyu daha kötüleştireceğini ifade etmektedir (Lee vd., 2022).

2. POSTOPERATİF DİSKİTİS

2.1. Epidemiyoloji İnsidansı ve Risk Faktörleri

Spinal cerrahi sonrası cerrahi alanda enfeksiyon oranı %1 ile %6 aralığındadır. İnsidans'ı, cerrahinin nedenine, yerine, tekniğine, enstrümantasyon kullanıp kullanılmamasına, eşlik eden hastalıklara göre değişebilir.

Diskektomi yapılan olgularda enfeksiyon oranı %2'nin altında gözlenirken, alet kullanılanlar da bu oran %10'lara kadar ulaşmaktadır. Bugün için ise spinal cerrahi işlemlerine bağlı enfeksiyon oranı %2 civarındadır (Win, 2011).

Sonuç olarak, enstrümantasyon kullanılan, daha fazla kan kaybı ile seyreden geniş paravertebral kas dokusunun diseke edildiği uzun süreli ameliyatlarda enfeksiyon oranı yüksek olacaktır (Cizik vd., 2012).

Anterior yaklaşımlarda daha iyi kanlanma ve daha az kas dokusu diseksiyonu olduğu için posterior spinal cerrahiye kıyasla enfeksiyon oranı düşüktür. Ayrıca spinal yaralanması olan hastalarda cerrahi alanda ki doku hasarı, nekrozu ve toplanan kana bağlı enfeksiyon oranı artmıştır.

Spinal tümörlerde, cerrahi öncesi radyasyon verilmesi gerekiyorsa, yapılacak cerrahi 2 ay kadar ertelenmelidir. Çünkü radyasyon tedavisi enfeksiyona yol açarak iyileşmeyi geciktirir. Yine cerrahiden sonra radyasyon tedavisi de 3 hafta kadar ertelenmelidir (Attenello ve Todd Allen, 2019).

Risk faktörleri arasın da sigara, alkol, diyabet, obezite, yetersiz beslenme, immün sistemin baskılanmış olması, steroid kullanımı gibi etkenlerin yanı sıra cerrahiye özgün enstrümantasyonlu spinal cerrahi, uzun segment spinal cerrahi, daha fazla yumuşak doku diseksiyonu, ameliyat süresinin uzaması, ameliyata ki fazla personel sayısı, artan sayıda kan transfüzyonu, revizyon cerrahisi, koter kullanımı gibi nedenler de sayılabilir.

2.2. Sınıflandırılması ve Etken Mikroorganizmalar

Omurga cerrahisi sonrası görülen enfeksiyonlar yerleşim yerine ve başlangıç zamanına göre sınıflandırılabilir. Eğer enfeksiyon fasyanın altında ise derin, üstünde ise yüzeysel enfeksiyon olarak tanımlanırken, erken ve geç başlangıçlı enfeksiyon tanımlanmasında ise zaman açısından bir fikir birliği yoktur. Buna rağmen, 1 aydan önce ortaya çıkan enfeksiyonlar erken, sonrasındaki enfeksiyonlar ise geç başlangıçlı olarak kabul edilebilir (Hedge vd., 2012). Bu sınıflandırmalar hem klinik belirti ve bulguları hem de tedavi şeklini etkiler.

Erken ve gecikmiş dönem enfeksiyonları farklı mekanizmalarla ortaya çıkabilir. Viola ve arkadaşları, erken dönem enfeksiyonlarının kötü yara iyileşmesinden kaynaklandığını ifade etmişlerdir. Kullanılan enstrümantasyonlar ise bir enfeksiyon nedeni olmaktan çok, patojenler için bir yerleşim yeri olarak geç başlangıçlı enfeksiyona yol açabilirler (Viola vd., 1997; Shiono vd., 2016).

Etken patojen olarak erken başlangıçlı dönemde genel de yüksek virülanlı mikroorganizmalar ön planda iken, geç başlangıçlı enfeksiyonlar da ise düşük virülanlılar sorumlu tutulur. Yapılan çalışmalarda en sık olarak *Staphylococcus aureus* ve *Propioni bacterium acnes* tespit edilirken, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Klebsella* diğer etkenler arasında sayılabilir (Hegde vd., 2012; Clarck ve Shufflebarger, 1999).

Düşük virülanlı patojenlerin üretilmesi için, özellikle de *Propioni bacterium acnes* de uzun zamanlı hücre kültürüne ihtiyaç duyulur (Muschik vd., 2004).

2.3. Tanı

2.3.1. Klinik Bulgular

Yukarda da ifade edildiği gibi spinal cerrahi sonrası klinik belirti ve bulgular enfeksiyonun yeri ve başlangıç zamanına göre değişiklik arz eder. Yüzeysel yerleşimli enfeksiyonlar cerrahi alanda ağrı, hassasiyet, şişlik, eritem ve akıntı ile ortaya çıkarken, derin yerleşimli enfeksiyonlarda ise devam eden ağrı, yüzeye ulaşmışsa akıntı, psödoartroz ve nörolojik bulgular görülebilir. Ateş ve diğer sistemik bulgular nadirdir.

Yine derin yerleşimli enfeksiyonlarda özellikle de insizyon yeri sağlam dikilmişse cilt tamamen normal izlenebilir (Muschik vd., 2004; Jönsson vd., 1991).

2.3.2. Laboratuvar Bulguları

Hastalarda lökosit, ESH ve CRP hem tanı hem de tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde mutlaka bakılmalıdır. Ancak erken cerrahi sonrası bu değerler enfeksiyon olmadan da yüksek seyredebilir. ESH cerrahiden 4 gün sonra pik yaparak, 2 ile 4 hafta yüksek seyredebilir. CRP ise operasyondan sonraki 3. günde pik yapar ve ESH'ına göre daha çabuk bir düşüş göstererek ortalama 2 hafta da normale gelir (Rubinstein vd., 1994; Gömleksiz ve Özer, 2014).

Doğal olarak enfeksiyonun takibinde CRP çok daha hassas bir kan değeridir, ameliyattan sonra 2 hafta geçmiş ve hala ESH ile CRP yüksek seyrediyorsa muhtemel bir enfeksiyona işaretir.

Geç başlangıçlı enfeksiyonlarda CRP ve ESH'nın normal ve normale yakın olması, kliniğin yavaş ve geç dönemde oluşması nedenleri ile tanı güçleşebilir (Clarck ve Shufflebarger, 1999).

Etkin bir tedavi için patojenin tespiti önemlidir. İnsizyon yerinden alınan örnekler çoğunlukla deri florası ile kontamine oldukları için şüphe ile yaklaşılmalıdır. Ancak yine de buradan örnek alınacaksa alan temizliği yapılmalıdır. BT yardımı ile kültür alınacağı gibi cerrahi işlem sırasında da kültür alınabilir, yara yeri temizliği yapılırken mutlaka birçok noktadan örnek alınıp uygun besi yerlerine ekim gerekir. Hastada ateş ve sistemik bulgular var ise antibiyotik verilmeden önce aerobik ve anaerobik kan kültürleri çalışılmalıdır.

2.3.3. Görüntölme Yöntemleri

2.3.3.1. Röntgen-BT

Spinal cerrahi sonrası özellikle erken dönemde; endplatelerdeki düzensizliği, disk mesafesindeki daralmayı, spinal deformiteyi göstermede röntgenin faydası sınırlıdır. Ancak BT ile kemik yapılar daha iyi değerlendirilip, verilecek kontrast ile de apse formasyonları ortaya konulabilir.

2.3.3.2. MRG

MRG ise takip ve tedavi de en etkili görüntüleme yöntemidir. T1'de hipointensite, T2'de ise disk aralığında, vertebra corpusunda, etkilenen alandaki yumuşak dokuda yoğun kontrast tutulumuna bağlı olarak hiperintensite izlenir. Bunlara eşlik eden disk aralığında azalma, endplatlerdeki destrüksiyon ile apse formasyonu da tanıyı destekler.

Alet kullanılan cerrahilerde MRG'de görüntü net değildir. Bu olgularda echo, fast, spine ve gadolinium sekanslı çekimler yapılabilir. Yine füzyonlu bir spinal cerrahi sonrası arkada sıvı toplanması varsa kontrastlı BT'nin tercih edilmesi uygun olacaktır (Ateş, 2016).

2.4. Tedavi

Gerek yüzeysel ve derin yerleşimli, gerekse erken veya geç başlangıçlı tüm olgularda etken patojen üretilinceye kadar geniş spektrumlu bir antibiyotik ile önce İV sonrasında ise oral tedavi sağlanmalı, tedavinin etkinliği laboratuvar, klinik ve görüntüleme ile takip edilmelidir.

Yüzeysel yerleşimli enfeksiyonlarda antibiyotik tedavisi ile birlikte insizyon ve drenaj yeterli olabilirken, derin yerleşimli enfeksiyonlarda ise daha agresif davranılır.

Eğer epidural alanda apse kolleksiyonu mevcut ise antibiyotik tedavisi yeterli iken, apsenin büyük olması, basıya yol açması ve motor defisit ile ortaya çıkması durumunda cerrahi yapılır.

Enstrümantasyon kullanılan cerrahilerde enstrümantasyonun çıkarılıp, çıkarılmaması konusunda bir fikir birliği olmamasına rağmen en önemli belirteçin enfeksiyonun erken veya geç başlangıçlı olması olabilir.

Erken başlangıçlı enfeksiyonlarda antibiyotik tedavisine ek olarak debridman ve irrigasyon yapılır. Sonuç alınmazsa, aynı tedavi protokolü veya enstrümantasyonun çıkarılarak oral antibiyotik ile devam edilmesi yoluna gidilir. Aynı tedaviye rağmen sonuç alınmazsa kesin tedavi olarak enstrümantasyonun çıkarılıp oral tedavi ile devam edilmesi şeklindedir.

Enstrümantasyon kullanılan geç başlangıçlı enfeksiyonlarda ise füzyon önemli bir noktadır. Füzyon yoksa antibiyotik, debridman ve irrigasyon tedavisi yapılır, iyileşme yoksa aynı tedavi tekrarlanabilir. Füzyon varsa ise antibiyotik tedavisi ile birlikte enstrümantasyonlar çıkarılır (Muschik vd., 2004).

Debridman yüzeyden derine doğru canlı doku izleninceye kadar yapılmalı, alandaki tüm yabancı maddeler ve nekrotik dokular temizlenmeli, alan basınçlı su ile yıkanmalıdır (Khanna ve Sabharwal, 2019).

3. TÜBERKÜLOZ SPONDİLODİSKİTİ

3.1. Epidemiyoloji

Tüberküloz, düşük sosyoekonomik koşullar ve farklı sağlık problemlerine bağlı olarak ortaya çıkabilen ciddi bir bulaşıcı hastalıktır. Dolayısıyla belirli coğrafyalarda daha sık görülmekle beraber, tüberküloz için koşulların uygun olduğu, gelişmiş ülkelerin farklı yerlerinde de izlenebilir. Risk faktörleri arasında; yetersiz beslenme, HIV gibi immün sistemi etkileyen tablolar, sigara, alkol, ileri yaş, insanların toplu olarak yaşadığı kötü ortam koşulları, diyabet sayılabilir. Tüberküloz sıklıkla akciğerlerde görülür ve hematogen yolla diğer bölgelere yayılır. Aktif akciğer tüberkülozu olanların %10'unda iskelet sistemi tutulur. İskelet sisteminde ise en çok tutulan yer omurgalardır (Boachie-Adjei ve Squillante, 1996).

3.2. Patofizyoloji

Etken çok büyük oranda mycobacterium kompleksi ailesinden, mycobacterium tuberculosis olarak bilinmektedir. Bu etken akciğerden hematogen, renal alandan ise lenfatik yolla yayılabilirken, nadiren de yakın bölgelerden lokal olarak ve perkütan yolla yayılabilir. Her olguda mümkün olmamasına karşın, Doup ve Badgley 1932 yılında omurganın etkilenme şekline göre vertebral tüberkülozu 3 ana grupta toplamışlardır. Bu gruplar anterior, santral ve paradiskal tutulum şekillerinde tanımlanmıştır (Gorse vd., 1983; Slucky ve Eismont, 1997; Güler ve Palaoğlu, 2014).

En yaygın görülen şekli paradiskal tutulumdur. Paradiskal tutulumda, endplatlerin komşuluğunda başlayan enfeksiyon omurga cisminde yayılarak ciddi hasar yaparken, disk aralığı genelde korunmuştur. Anterior tutulumda ise enfeksiyon, anterior longitudinal ligamanın altından seyrederek birkaç vertebrayı etkileyebilir. Oysa genelde tek vertebra cismini tutan santral tip ise, malign durumlara karıştırılabilen ciddi nörolojik sıkıntılara yol açabilen özelliiktir.

Tüm bu tiplerin dışında çok nadir olarak izlenen yalnızca arka elemanları tutan posterior tipi de vardır (Khanna ve Sabharwal, 2019).

Tüberküloz büyük oranda uç plaklara komşu vertebra cisminin ön kısmından başlar ve zamanla buradaki kemikte destrüksiyona neden olur. Yeterli ve zamanında tedavi edilmezse bu durum kifozla sonuçlanır. Vertebra cisminde ki bu kemik yıkım sıklık sırasına göre; parçalı, osteolitik, subperiosteal ve sklerotik olarak izlenir (Hsu ve Leong, 1984).

3.3. Tanı

3.3.1. Klinik Bulgular

Akciğer tüberkülozunun genelinde görülen iştahsızlık, kilo kaybı, yüksek ateş, gece terlemeleri, yorgunluk gibi semptomların yanı sıra hastalığın yerleştiği organ ve bölgelere ait farklı klinik bulgular da izlenebilir (Hsu ve Leong, 1984).

Örnek olarak akciğer tüberkülozlu bir hastada hemoptizi, balgam ön planda iken renal tüberkülozda ise hematuri ve bel ağrısı sıktır. Yine spinal tüberkülozda farklı nedenlerin, farklı seviyelerde yol açtığı bası ve bunun şiddeti ile orantılı değişik klinik semptomlar ortaya çıkabilir. Bunlara bakacak olursak spinal tüberkülozda %70 oranında izlenen paravertebral apseler (Hsu ve Leong, 1984), servikal bölgede; ses kısıklığı, yutma ve solunum sıkıntısı yaparken (Garcia-Monco, 1999), torakal bölgede; batın ile toraks arasında yapışıklığa yol açar (Gorse vd., 1983; Slucky ve Esimont, 1997; Shetty vd., 2016). Daha alt bölgede ise psoas kasında, sakral bölgede ve uylukta izlenip palpe edilebilirler (Slucky ve Esimont, 1997).

Spinal tüberküloz tanısı zaman alabilir. Klinik bulgulardan tanıya kadar geçen süre eskiden 2 yıl sürebilirken, bugün ise 3-6 ay arasındadır (Su vd., 2010).

Sırt ağrısı hastaların neredeyse tamamında görülen en yaygın klinik bulgudur. Etkilenen bölgede dinlenme ile ortaya çıkan, derecesi kemik yıkımının ve instabilitenin derecesi ile ilişkili olan sırt ağrısı spinal tüberkülozlu hastalar için patognomiktir (Weisz ve Errico, 2000).

Spinal tüberkülozda nörolojik defisitler siyataljiden tetrapeljiye kadar geniş bir yelpazede izlenebilir. Servikal bölge tutulumunda tetrapleji olabilirken, alt bölgelerin lezyonlarında paraparezi, radiküler bulgular ve sfinkter kusurları ön plandadır. Ayrıca nörolojik bulgular 2 ayrı dönem içinde de incelenebilir. Bunlar hastalığın aktif döneminde soğuk apse, granülom, kordun enfeksiyonu, ödemi ve trombozu sonrası oluşan iskemiye ait erken

dönem nörolojik bulguları ile spinal tüberkülozun tedavi edilip iyileşmesinden yıllar sonra ortaya çıkan geç dönem nörolojik bulgulardır. Geç dönem nörolojik bulguların önde gelen nedeni kifotik deformite olmakla birlikte tedavi sonrası oluşan granülasyon dokusu da sorumlu tutulabilir. Ciddi kifotik deformiteleri olmayan hastalar cerrahi dışı tedavi yöntemleri ile yönetilebilirler ancak 60 dereceden büyük kifotik deformitesi varsa artmaya devam edecektir (Hsu ve Leong, 1984).

3.3.2. Laboratuvar Bulguları

CRP, ESH ve lökosit sayımı rutin olarak bakılır, ESH omurga tutulumu olan hastalarda anlamlı derecede artmış izlenirken, tüberküloz kontrol altına alındığında belirgin şekilde düşerek normal veya normale yakın bir değere gelir ve çoğu kez normal değerlerde seyreden bir lökosit değeri de mevcuttur (Güler ve Palaoğlu, 2014).

Yalancı pozitif ve negatif olabilmesi nedeni ile cilt testleri tanı koymadan ziyade yardımcı olarak yapılabilir.

Kesin tanı, açık cerrahi veya yardımcı görüntüleme işlemleri kullanılarak yapılan ince iğne aspirasyonu ile alınan örneğin mikrobiyolojik, histopatolojik ve doku PCR incelemeleri sonrası netleşir (Schluger, 1996).

Hastalığın yoğun olduğu bölgelerde etken izole edilmezse bile yapılan boyama işlemleri ile granülom, langhans tipi dev hücre ve nekroz olması, hastalığın tanısı için yeterli kabul edilebilir tedavi başlanabilir (Lazzeri vd., 2019).

3.3.3. Görüntüleme Yöntemleri

3.3.3.1. Röntgen

Direkt grafiler: Spinal tüberküloza ait röntgen bulguları, %30'u aşan bir kemik kaybı sonrası belirgin hale gelebileceği için, ancak geç dönem de bize yardımcı olabilirler (Ortiz vd., 2021).

Bununla birlikte, radyografiler vertebraların normal diziliminin ve instabilitesinin incelenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir (Johnston vd., 1991).

Direkt grafide; vertebra cismindeki destürike kısımların kortikal kemik haline dönüşmesi, apselerin kaybolması ve kemik yoğunluğunun normale gelmesi hastalığın düzelmesine işaret eder (Smith vd., 1989).

Hastalara iki yön servikal, torakal ve lomber grafiler yanında mutlaka akciğer grafisi de çekilmelidir. Direkt grafilerde vertebranın tutulum şekli, son plaklardaki düzensizlik, vertebra gövdesindeki çökme, apse formları ve nadir de olsa intervertebral disk tutulumu izlenebilir (Garg ve Somvanshi, 2011). Çekilen direkt grafilerde paravertebral ve diğer ilgili bölgelerde kalsifikasyon içeren soğuk apselerin izlenmesi tanı için önemlidir (Schmitz vd., 2000).

3.3.3.2. Radyoizotop Çalışmalar

Gelişmiş görüntüleme yöntemlerinin yapılacağı noktayı tespit etmek ve tedavinin etkinliğini ortaya koyabilmek için radyoizotop çalışmalardan faydalanılır. Bu amaçla son yıllarda hem tanı hem de tedavinin takibinde 18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (18F-FDG PET) kullanılmaya başlanmıştır, bu yöntemde kemik ve yumuşak doku patolojileri metal implantalardan etkilenmeden yüksek kaliteli bir görüntü ile ortaya konmaktadır (Brophey vd., 1995).

3.3.3.3. BT

Direkt grafide görülen; son plaklardaki düzensizlik, vertebra cismindeki trabeküler yapının azalması, corpustaki çökme, hipertrofik sklerotik kemik yapımı, özellikle de paraspinal alandaki apseler ve nadir izlenen disk mesafesindeki azalma BT'de daha erken ve daha detaylı görülür.

Akse formları genelde son plakları tahrip ederek, paraspinal alana geçer, bu sırada kontrastlı BT ile yapılan görüntülemelerde etrafı kontrast ile boyalı hipodens lezyonların görülmesi ve bu lezyonların kalsifikasyonlar içermesi tüberküloz olma ihtimalini artırır (Colmenero vd., 1997; Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine, 1978; Yau vd., 1974; Rajasekaran vd., 2014).

3.3.3.4. MRG

MRG yumuşak dokuya, kemik yapıya, spinal korda ait lezyonları göstermede ve özellikle piyogenik ve tüberküloz spondilodiskiti ayırmada yardımcı olur.

Enfeksiyonun ligament altında yayılması, torasik vertebra da görülmesi, çoklu ve komşu olmayan vertebral tutulum, arka elamanların etkilenebilmesi,

ciddi vertebral cisim harabiyeti ile intervertebral diskin genelde korunması tüberküloz spondilodiskitini düşündürür.

Yine tüberküloz spondilodiskitin de görülen soğuk apselerin kontrastlanması farklı olarak ince duvarlı ve düzenli olup, bu özelliği ile piyojenik apseden ayrılır (Nussbaum vd., 1995). Paravertebral apseler, tüberküloz spondilodiskitin de ancak %13 oranında izlenir. Vertebral tutulumu izlenmeyen epidural granülomu, bu alandaki metastatik bir lezyondan ayırmak mümkün değildir (Esteves vd., 2017). Tüberkülozun vertebralar da atlayarak ilerlemesi, skolyoz, kifoz gibi yapısal deformitelere yol açması nedeni ile tüm vertebra MRG'ı çekilmelidir. MRG' da T1'de hipo, T2'de hiperintens görüntü izlenir. Kontraslı çekim ile Modic dejenerasyon ayırımı da yapılabilir (Dickinson ve Mitchison, 1966).

3.4. Tedavi

3.4.1. Kemoterapi

Spinal tüberkülozda cerrahi endikasyonlara bağlı iken medikal tedavi tanı alan her hastada verilmelidir.

Tüberküloz etkenin yerleştiği yerde çok farklı davranış özellikleri göstermesi ve oluşabilecek ilaç direnci riskini azaltması nedeni ile tedavide çoklu ilaç kullanımı ön plandadır (de Medeiros vd., 2007; World Health Organization, 2017).

Çoklu ilaç kombinasyonunun sayısı ve süresi halen net olmamakla beraber dünya sağlık örgütünün önerisi üzerine, spinal tüberkülozda ilk 2 ay izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol veya streptomisinden oluşan tedaviye 7 ay süresince izoniazid ve rifampisin verilerek tedavi 9 aya tamamlanmalıdır (Jain vd., 2020).

Yapılan kemoterapiye rağmen hastalığın tablosunda bozulma ile istenen düzeyde iyileşme yoksa ilacın süre ve dozu artırılabilir, hatta ek ilaç tabloya dahil edilebilir.

3.4.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavideki amaç, nöral basıyı ortadan kaldırmak, sagittal ve kronal düzlemde normal dizilimi sağlayarak instabiliteyi önlemektir.

Daha öncede belirtildiği gibi spinal tüberkülozun temel tedavisi medikal olup cerrahi girişim endikasyonları şunlardır:

1. Kemoterapiye cevap vermeyen veya solunum problemi, yutma zorluğu, kalçada fleksiyon deformitesine yol açan apse formasyonu
2. İlerleyici veya ciddi nörolojik tablo (parapleji, paralizi)
3. Kemoterapiye rağmen instabilite, ciddi ağrı
4. İlerleyici kifotik deformite

Cerrahi yöntem lezyonun yerleştiği yer göz önüne alınarak farklı şekillerde planlanır.

3.4.2.1. Anterior ve Anterolateral Yaklaşım

Bu yaklaşımla spinal bası ortadan kaldırılarak debridman ve greft koyulmasına olanak sağlayan etkili bir yöntemdir. Allogreft ve otogreft yerleştirilebilir. Ancak allogreftler enfeksiyon, füzyonda gecikme ve greft başarısızlığı nedeni ile otogreftlerin yeterli büyüklükte olmadığı alanlarda tercih edilmelidir (Güler ve Palaoğlu, 2014).

3.4.2.2. Posterior Yaklaşım ile Laminektomi

Sadece posterior alanda yerleşip bası yapan lezyonlarda uygulanır. Bu tür olgularda anteriordan girişim instabilite yapacağından kontrendikedir (Güler ve Palaoğlu, 2014).

3.4.2.3. Posterolateral ve Transpediküler Yaklaşım

Anterior yaklaşımdaki yapılabilecek uzun segment cerrahi işleme bağlı olarak gelişebilecek greft yetmezliği ve deformitede ki artış posterior girişimin eklenmesini gerekli kılabilir. Hatta bazı çalışmalarda sadece posterior yaklaşım ve kemoterapinin tedavide yeterli olduğunu ifade eder. Bütün spinal alanlara ve uzun segment yapılabilmesi, anatomik dizilimin sağlanmasına izin vermesi ve ciddi osteopenik kemiklerde ek desteklenme yöntemlerine olanak sağlaması başlıca avantajlarıdır (Slucky ve Eismont, 1997).

Ayrıca posterior yaklaşımla anteriordan biyopsi de alınabilir ve sınırlı da olsa debridman yapılabilir. Bu yaklaşımın dezavantajı ise enfeksiyonun olmadığı alanlara etkenin taşınması ile yüksek kifotik deformiteli olgulardır (Güler ve Palaoğlu, 2014).

Servikal bölgede nörolojik bulguların erken ortaya çıkması nedeni ile aktif dönemde müdahale önemlidir. Üst servikal bölgede genellikle biyopsi yapılırken, cerrahi tedavi sadece instabilitenin olduğu olgularda tercih edilir.

Alt servikal bölge lezyonlarında ise anteriordan müdahale ile debridman ve füzyon yapılarak kemoterapi verilir (Güler ve Palaoğlu, 2014; Hsu ve Leong, 1984). Cerrahi sonrası boyunluk ve korse kullanım süresi, stabilizasyonun yapılıp yapılmaması ve görüntüleme yöntemlerinde füzyon olup olmaması göz önünde tutularak 1 yıla kadar uzatılabilir (Hsu ve Leong, 1984).

4. BURCELLA OSTEOMİYELITİ

4.1. İnsidansı, Epidemiyolojisi, Etkeni

Burcellosis birçok organ ve sistemi etkileyebilen ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilen bir enfeksiyondur. Etken vücuda girdikten sonra hücreler tarafından alınarak fagosite edilen, gram-negatif, sporsuz, hareketsiz, küçük bir basil olup, özellikle retiküloendotelial sistemde çoğalır (Alışkan, 2008). Burcella osteomiyeliti erkeklerde, küçük ve büyük baş hayvanlarla uğraşın olduğu iş kollarında, kırsal alanda yaşayan popülasyon da çok daha sık izlenir. Bizde görülme oranı 100.000'de 0,59 olarak bulunmuştur (Tekkök vd., 1993). Farklı şekillerde insanı enfekte etmesine karşın en çok pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinden geçişi olur. Dünya genelinde en çok etken *B. melitensis* olup kaynağı küçük baş hayvanlardır. Diğer patojenler arasında; *B. abortus* büyük baş hayvanlarda, *B. suis* domuzlarda, *B. canis* ise köpeklerde daha çok enfeksiyon yaparken insanlarda ise nadiren izlenirler (Young, 2010).

4.2. Tanı

4.2.1. Klinik

Ateş, terleme, halsizlik gibi genel bulguların yanın da, bel ağrısı, hareket kısıtlılığı, siyatalji gibi spinal tutulumla özgün bulgular da izlenebilir. Enfekte ettiği kişinin immünitesine ve etkenin virülansına bağlı olarak ya iyileşir, yada ya da kronikleşebilir ki olguların çoğu şifa ile sonuçlanır. En virülan tipi, *B. Melitensis*dir. Fokal veya diffüz tutulum yapabilir, multiple görülme oranı %9'dur (Alışkan, 2008; Sucu, 2014).

En ciddi ve en yaygın komplikasyonları osteoartiküler sistem de izlenen spondilodiskittir. Spinal burselloz daha çok alt spinal vertebralar da özellikle de L4-L5 omurların da izlenir. Vertebraların etkilenmesi tüberküloz

spondilodiskitin de olduğu gibi birden çok ve komşu olmayan vertebraların tutulumu şeklinde olabilir (Doğanay ve Alp Meşe, 2008; Solera vd., 1999).

Tüberküloz spondilodiskitinden apsenin daha az görülmesi ve yumuşak dokunun daha z etkilenebilmesi ile ayrılırken, piyojenik spondilodiskiten de lomber bölgenin daha çok etkilenebilmesi, ateşin daha ön planda olması, vertebra corpusunun genel yapısının ve etraftaki dokunun nispeten korunması, sakroiliak eklemin daha çok etkilenebilmesi ile ayrılır (Kourbeti vd., 2008).

4.2.2. Laboratuvar

Hastalarda laboratuvar bulgusu olarak lökositoz veya pansitopeni izlenebilir. ESH, CRP ve karaciğer enzimlerinde çok yüksek değerlere çıkmayan bir artış izlenebilir (Franco vd., 2007; Bal vd., 2008). Brusellozun kesin tanısı, yerleştiği alanlardan alınan örneklerden bakterinin elde edilmesi ile olur.

Rose Bengal tarama testidir. Eğer pozitif ise mutlaka serum aglütinasyon testiyle tanı doğrulanır (Franco vd., 2007).

4.2.3. Röntgen-BT

Direkt grafı, hastalığın ilk aşamalarında herhangi bir bulgu vermeyebilir. Direk grafı ve BT'de ilerleyen süreç te özellikle corpusun üst-ön kısmında ki yıkım sonrası osteofit, skleroz ve intervertebral aralıkda ki yükseklik kaybı görüntülenebilir. Ayrıca vakum fenomeni de bu spondilodiskit tablosunda daha sık izlenir (Madkour ve Sharif, 1989).

4.2.4. MRG

MRG, erken dönemde tanıya yardımcı olması, yumuşak doku tutulumu ve kord lezyonlarını daha net ortaya koyması ile tüm spondilodiskit tablolarında olduğu gibi, spinal burcellozda da ön planda tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir (Maiuri vd., 1997). Bruselloza bağlı spinal osteomyelitte görülen MRG bulguları akut ve kronik dönemlerde farklılık gösterir. Akut dönemde, disk ve komşu vertebralar T1'de hipointens, T2'de hiperintens görülürken, kronikleştiğinde ise, T1'de vertebra korpusu homojen olarak izlenir. Tedaviden yaklaşık 45 gün sonra T2'de sinyal intensitesinde azalma izlenir. Kontrast madde verilerek yapılan çekim de T1'de apseler etrafı kontrast tutmuş şeklinde izlenirken yine akut tabloda hem disk hem de

korpus kontrast tutarak homojen boyanır (Harman vd., 2001). Ayrıca tanı ve tedavi takibin de sintigrafiden de faydalanılabilir.

4.3. Tedavi

Tedavide genellikle antibiyotik kombinasyonları ile yol alınır. Ancak instabilite, motor defisit, ve şiddetli ağrı varsa cerrahi eklenebilir.

KAYNAKÇA

- Alışkan, H. (2008). Kültür ve serolojik yöntemlerin insan brusellozu tanısındaki değeri [The value of culture and serological methods in the diagnosis of human brucellosis]. *Mikrobiyoloji Bulteni*, 42(1), 185–195.
- Ateş, Ö. (2016). İyatrojenik Enfeksiyonlar. Özer, A. F., Arslantaş, A., Dalbayrak, S., Solaroğlu, İ., Ateş, Ö, içinde *Temel Spinal Cerrahi* (s.973-980), İzmir: İntertıp Yayınevi.
- Attenello, J., Todd Allen, R. (2019). Postoperative spine infections. *Seminars in Spine Surgery*, 31(4), 100754
- Babic, M., & Simpfendorfer, C. S. (2017). Infections of the Spine. *Infectious Disease Clinics of North America*, 31(2), 279–297.
- Bal, A., Gürçay, E., Ünlüsoy, D., Çınar, C., & Çakıcı, A. (2008). Brusellozda kas iskelet sistemi komplikasyonları. *Balkan Medical Journal*, 2008(1), 20-25.
- Barbari, E. F., Kanj, S. S., Kowalski, T. J., Darouiche, R. O., Widmer, A. F., Schmitt, S. K., ... & Osmon, D. R. (2015). 2015 infectious diseases society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clinical Infectious Diseases*, 61(6), e26-e46.
- Boachie-Adjei, O., & Squillante, R. G. (1996). Tuberculosis of the spine. *The Orthopedic Clinics of North America*, 27(1), 95–103.
- Boody, B. S., Jenkins, T. J., Maslak, J., Hsu, W. K., & Patel, A. A. (2015). Vertebral Osteomyelitis and Spinal Epidural Abscess. *Journal of Spinal Disorders and Techniques*, 28(6), E316-E327.
- Brophey, M., Lamki, L., Barron, B., Chen, P., & Gokaslan, A. (1995). The scintigraphic presentation of Pott's disease. *Clinical Nuclear Medicine*, 20(2), 191–193.
- Cheung, W. Y., & Luk, K. D. (2012). Pyogenic spondylitis. *International Orthopaedics*, 36(2), 397–404.
- Cizik, A. M., Lee, M. J., Martin, B. I., Bransford, R. J., Bellabarba, C., Chapman, J. R., & Mirza, S. K. (2012). Using the spine surgical invasiveness index to identify risk of surgical site infection: a multivariate analysis. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 94(4), 335–342.
- Clarck, C. E., & Shufflebarger, H. L. (1999). Late-developing infection in instrumented idiopathic scoliosis. *Spine*, 24(18), 1909–1912.
- Colmenero, J. D., Jiménez-Mejías, M. E., Sánchez-Lora, F. J., Reguera, J. M., Palomino-Nicás, J., Martos, F., García de las Heras, J., & Pachón, J. (1997). Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: a

- descriptive and comparative study of 219 cases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 56(12), 709–715.
- Cornett, C. A., Vincent, S. A., Crow, J., & Hewlett, A. (2016). Bacterial Spine Infections in Adults: Evaluation and Management. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 24(1), 11–18.
- Cramer, J., Haase, N., Behre, I., & Ostermann, P. A. (2003). Spondylitis und spondylodisitis. *Trauma und Berufskrankheit*, 5, 336-341.
- Çırak, B. (2014). Piyojenik spondilodiskitiste tedavi, Zileli, M., Özer, A. F., içinde Omurilik ve Omurga Cerrahisi (s.1103-1110) İzmir: İntertıp Yayınevi.
- de Medeiros, R. S. D., Abdo, R. C. T., Paula, F. C. D., Narazaki, D. K., Correia, L. D. S., Araújo, M. P. D., ... & Barros Filho, T. E. P. D. (2007). Treatment of spinal tuberculosis: conservative or surgical?. *Acta Ortopédica Brasileira*, 15, 128-131.
- Dickinson, J. M., & Mitchison, D. A. (1966). In vitro studies on the choice of drugs for intermittent chemotherapy of tuberculosis. *Tubercle*, 47(4), 370-380.
- Doğanay, M., & Alp Meşe, E. B. (2008). In: Wilke Topçu, A., Söyletir, G., Doğanay, M., editors. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* (s.897-909). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
- Doutchi, M., Seng, P., Menard, A., Meddeb, L., Adetchessi, T., Fuentes, S., Dufour, H., Stein, A. (2015). Changing trends in the epidemiology of vertebral osteomyelitis in Marseille, France. *New Microbes and New Infections*, 7, 1-7.
- Dufour, V., Feydy, A., Rillardon, L., Redondo, A., Le Page, L., Bert, F., Belmatoug, N. & Fantin, B. (2005) Comparative Study of Postoperative and Spontaneous Pyogenic Spondylodiscitis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 34, 766-771.
- Enoch, D. A., Cargill, J. S., Laing, R., Herbert, S., Corrah, T. W., & Brown, N. M. (2008). Value of CT-guided biopsy in the diagnosis of septic discitis. *Journal of Clinical Pathology*, 61(6), 750–753.
- Eren Gök, S., Kaptanoğlu, E., Celikbaş, A., Ergönül, O., Baykam, N., Eroğlu, M., Dokuzoğuz, B. (2014). Vertebral osteomyelitis: clinical features and diagnosis. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(10), 1055-60.
- Esteves, S., Catarino, I., Lopes, D., & Sousa, C. (2017). Spinal tuberculosis: rethinking an old disease. *J Spine*, 6(1), 358.
- Fantoni, M., Trecarichi, E. M., Rossi, B., Mazzotta, V., Di Giacomo, G., Nasto, L. A., Di Meco E and Pola, E. (2012). Epidemiological and clinical features of pyogenic spondylodiscitis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16(Suppl 2), 2-7.

- Finger, G., Cecchini, A. M. D. L., Sfreddo, E., Cecchini, F. M. D. L., Lunardi, L. W., Nascimento, T. L. D., & Falavigna, A. (2019). Protocolo Investigativo E Terapêutico De Espondilodiscite: Resultados De Um Serviço De Neurocirurgia. *Coluna/Columna*, 18, 138-143.
- Forestier, E., Sordet, C., Cohen-Solal, J., Remy, V., Javier, R. M., Kuntz, J. L., & Sibilia, J. (2006). Bone and joint infection due to *Streptococcus pneumoniae* in two immunocompetent adults. *Joint Bone Spine*, 73(3), 325-328.
- Franco, M. P., Mulder, M., Gilman, R. H., & Smits, H. L. (2007). Human brucellosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 7(12), 775-786.
- Garcia-Monco J. C. (1999). Central nervous system tuberculosis. *Neurologic Clinics*, 17(4), 737-759.
- Garg, R. K., & Somvanshi, D. S. (2011). Spinal tuberculosis: a review. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 34(5), 440-454.
- Gasbarrini, A. L., Bertoldi, E., Mazzetti, M., Fini, L., Terzi, S., Gonella, F., Mirabile, L., Barbanti Brødano, G., Furno, A., Gasbarrini, A., & Boriani, S. (2005). Clinical features, diagnostic and therapeutic approaches to haematogenous vertebral osteomyelitis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 9(1), 53-66.
- Gasbarrini, A., Boriani, L., Salvadori, C., Mobarec, S., Kreshak, J., Nanni, C., Zamparini, E., Alberghini, M., Viale, P., & Albisinni, U. (2012). Biopsy for suspected spondylodiscitis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16 Suppl 2, 26-34.
- Giordan, E., Marton, E., Scotton, G., & Canova, G. (2019). Outcomes and risk factors for spontaneous spondylodiscitis: Case series and meta-analysis of the literature. *Journal of Clinical Neuroscience*, 68, 179-187.
- Gorse, G. J., Pais, M. J., Kusske, J. A., & Cesario, T. C. (1983). Tuberculous spondylitis. A report of six cases and a review of the literature. *Medicine*, 62(3), 178-193.
- Gouliouris, T., Aliyu, S. H., Brown, N. M. (2010). Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(Suppl 3), 11-24.
- Gömlüksiz, C., Özer A. F. (2014). Postoperatif diskitis ve tedavisi, Zileli, M., Özer, A. F., içinde Omurilik ve Omurga Cerrahisi (s.1111-1120), İzmir: İntertıp Yayınevi.
- Grados, F., Lescure, F. X., Senneville, E., Flipo, R. M., Schmit, J. L., & Fardellone, P. (2007). Suggestions for managing pyogenic (non-tuberculous) discitis in adults. *Joint Bone Spine*, 74(2), 133-139.
- Gras, G., Buzele, R., Parienti, J. J., Debiais, F., Dinh, A., Dupon, M., Roblot, F., Mulleman, D., Marcelli, C., Michon, J., & Bernard, L. (2014).

- Microbiological diagnosis of vertebral osteomyelitis: relevance of second percutaneous biopsy following initial negative biopsy and limited yield of post-biopsy blood cultures. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 33(3), 371–375.
- Güler, Ü. Ö., Palaoğlu, S. (2014). Omurga Tüberkülozu, Zileli, M., Özer, A. F., içinde Omurilik ve Omurga Cerrahisi (s.1121-1132), İzmir: İntertıp Yayınevi.
- Harman, M., Unal, O., Onbaşı, K. T., Kiymaz, N., & Arslan, H. (2001). Brucellar spondylodiscitis: MRI diagnosis. *Clinical Imaging*, 25(6), 421–427.
- Hegde, V., Meredith, D. S., Kepler, C. K., & Huang, R. C. (2012). Management of postoperative spinal infections. *World Journal of Orthopedics*, 3(11), 182–189.
- Herren, C., Jung, N., Pishnamaz, M., Breuninger, M., Siewe, J., & Sobottke, R. (2017). Spondylodiscitis: Diagnosis and Treatment Options. *Deutsches Arzteblatt International*, 114(51-52), 875–882.
- Hopkinson, N., Stevenson, J., & Benjamin, S. (2001). A case ascertainment study of septic discitis: clinical, microbiological and radiological features. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 94(9), 465–470.
- Hsu, L. C., & Leong, J. C. (1984). Tuberculosis of the lower cervical spine (C2 to C7). A report on 40 cases. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 66(1), 1–5.
- Jain, A. K., Rajasekaran, S., Jaggi, K. R., & Myneedu, V. P. (2020). Tuberculosis of the spine. *JBJS*, 102(7), 617-628.
- Jiménez-Mejías, M. E., de Dios Colmenero, J., Sánchez-Lora, F. J., Palomino-Nicás, J., Reguera, J. M., García de la Heras, J., ... & Pachón, J. (1999). Postoperative spondylodiskitis: etiology, clinical findings, prognosis, and comparison with nonoperative pyogenic spondylodiskitis. *Clinical Infectious Diseases*, 29 (2), 339-345.
- Johnston, R. A., Hadley, D. M., & Tarlov, E. (1991). Tuberculosis infection of the thoracic spine. *Neurosurgical Treatment of Disorders of the Thoracic Spine*, 95-109.
- Jönsson, B., Söderholm, R., & Strömquist, B. (1991). Erythrocyte sedimentation rate after lumbar spine surgery. *Spine*, 16(9), 1049–1050.
- Kapeller, P., Fazekas, F., Krametter, D., Koch, M., Roob, G., Schmidt, R., & Offenbacher, H. (1997). Pyogenic infectious spondylitis: clinical, laboratory and MRI features. *European Neurology*, 38(2), 94-98.

- Kehrer, M., Pedersen, C., Jensen, T.G., Lassen, A.T. (2014). Increasing incidence of pyogenic spondylodiscitis: a 14-year population-based study. *The Journal of Infection*, 68(4), 313-20.
- Kehrer, M., Pedersen, C., Jensen, T. G., Hallas, J., & Lassen, A. T. (2015). Increased short- and long-term mortality among patients with infectious spondylodiscitis compared with a reference population. *The Spine Journal*, 15(6), 1233–1240.
- Khanna, K., & Sabharwal, S. (2019). Spinal tuberculosis: a comprehensive review for the modern spine surgeon. *The Spine Journal*, 19(11), 1858–1870.
- Kourbeti, I. S., Tsiodras, S., & Boumpas, D. T. (2008). Spinal infections: evolving concepts. *Current Opinion in Rheumatology*, 20(4), 471–479.
- Larson, D. L., Hudak, K. A., Waring, W. P., Orr, M. R., & Simonelic, K. (2012). Protocol management of late-stage pressure ulcers: a 5-year retrospective study of 101 consecutive patients with 179 ulcers. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 129(4), 897–904.
- Lazzeri, E., Bozzao, A., Cataldo, M. A., Petrosillo, N., Manfrè, L., Trampuz, A., Signore, A., & Muto, M. (2019). Joint EANM/ESNR and ESCMID-endorsed consensus document for the diagnosis of spine infection (spondylodiscitis) in adults. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46(12), 2464–2487.
- Lee, J. J., Sadrameli, S. S., Sulhan, S., Desai, V. R., Wong, M., & Barber, S. M. (2022). The Role of Instrumentation in the Surgical Treatment of Spondylodiscitis and Spinal Epidural Abscess: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *International Journal of Spine Surgery*, 16(1), 61–70.
- Legrand, E., Massin, P., Levasseur, R., Hoppé, E., Chappard, D., & Audran, M. (2006). Stratégie diagnostique et principes thérapeutiques au cours des spondylodiscites infectieuses bactériennes. *Revue du Rhumatisme*, 73(4), 373-379.
- Madkour, M. M., Sharif, H. (1989). *Brucellosis*. Madkour, M. M. içinde *Bone and Joint Imaging* (s.11-28), London: Butterworths.
- Maiuri, F., Iaconetta, G., Gallicchio, B., Manto, A., & Briganti, F. (1997). Spondylodiscitis. Clinical and magnetic resonance diagnosis. *Spine*, 22(15), 1741–1746.
- Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. (1978). Five-year assessments of controlled trials of ambulatory treatment, debridement and anterior spinal fusion in the management of tuberculosis of the spine. *Studies in Bulawayo (Rhodesia) and in Hong Kong*. Sixth report of the Medical Research Council Working Party on

- Tuberculosis of the Spine. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 60-B(2), 163–177.
- Muschik, M., Lück, W., & Schlenzka, D. (2004). Implant removal for late-developing infection after instrumented posterior spinal fusion for scoliosis: reinstrumentation reduces loss of correction. A retrospective analysis of 45 cases. *European Spine Journal*, 13(7), 645–651.
- Nolla, J. M., Ariza, J., Gómez-Vaquero, C., Fiter, J., Bermejo, J., Valverde, J., Escofet, D. R., & Gudiol, F. (2002). Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 31(4), 271–278.
- Nussbaum, E. S., Rockswold, G. L., Bergman, T. A., Erickson, D. L., & Seljeskog, E. L. (1995). Spinal tuberculosis: a diagnostic and management challenge. *Journal of Neurosurgery*, 83(2), 243–247.
- Osenbach, R. K., Hitchon, P. W., & Menezes, A. H. (1990). Diagnosis and management of pyogenic vertebral osteomyelitis in adults. *Surgical Neurology*, 33(4), 266–275.
- Ortiz, A. O., Levitt, A., Shah, L. M., Parsons, M. S., Agarwal, V., Baldwin, K., ... & Corey, A. S. (2021). ACR Appropriateness Criteria® suspected spine infection. *Journal of the American College of Radiology*, 18(11), S488-S501.
- Rajasekaran, S., Kanna, R. M., & Shetty, A. P. (2014). Pathophysiology and Treatment of Spinal Tuberculosis. *JBJS Reviews*, 2(9), e4.
- Reihnsaus, E., Waldbaur, H., & Seeling, W. (2000). Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. *Neurosurgical Review*, 23(4), 175–205.
- Rubinstein, E., Findler, G., Amit, P., & Shaked, I. (1994). Perioperative prophylactic cephazolin in spinal surgery. A double-blind placebo-controlled trial. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 76(1), 99–102.
- Schluger NW. (1996). The polymerase chain reaction in the diagnosis of tuberculosis. In: Rom WN, Garay S (eds.), *Tuberculosis* (s.233-239).. USA: Little Brown and Co.
- Schmitz, A., Källicke, T., Willkomm, P., Grünwald, F., Kandyba, J., & Schmitt, O. (2000). Use of fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in assessing the process of tuberculous spondylitis. *Journal of Spinal Disorders*, 13(6), 541–544.
- Shetty, A., Kanna, R. M., & Rajasekaran, S. (2016). TB spine—Current aspects on clinical presentation, diagnosis, and management options. *Seminars in Spine Surgery*, 28(3), 150-162.
- Shiono, Y., Ishii, K., Nagai, S., Kakinuma, H., Sasaki, A., Funao, H., Kuramoto, T., Yoshioka, K., Ishihama, H., Isogai, N., Takeshima, K., Tsuji, T., Okada, Y., Koyasu, S., Nakamura, M., Toyama, Y., Aizawa,

- M., & Matsumoto, M. (2016). Delayed *Propionibacterium acnes* surgical site infections occur only in the presence of an implant. *Scientific Reports*, 6, 32758.
- Skaf, G.S., Domloj, N. T., Fehlings, M. G., Bouclaous, C. H., Sabbagh, A. S., Kanafani, Z. A. & Kanj, S. S. (2010). Pyogenic spondylodiscitis: an overview. *Journal of Infection and Public Health*, 3 (1), 5-16.
- Slucky, A. V., Eismont, F. J. (1997). Spinal infections. In: Bridwell, K. H., DeWald, R. L., eds. *The Textbook of Spinal Surgery*. 2nd Ed, vol 2 (s.2141-2183), Philadelphia: Lippincott-Raven Pub.
- Smith, A. S., Weinstein, M. A., Mizushima, A., Coughlin, B., Hayden, S. P., Lakin, M. M., & Lanzieri, C. F. (1989). MR imaging characteristics of tuberculous spondylitis vs vertebral osteomyelitis. *American Journal of Roentgenology*, 153(2), 399–405.
- Solera, J., Lozano, E., Martínez-Alfaro, E., Espinosa, A., Castillejos, M. L., & Abad, L. (1999). Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey. *Clinical Infectious Diseases*, 29(6), 1440–1449.
- Su, S. H., Tsai, W. C., Lin, C. Y., Lin, W. R., Chen, T. C., Lu, P. L., Huang, P. M., Tsai, J. R., Wang, Y. L., Feng, M. C., Wang, T. P., & Chen, Y. H. (2010). Clinical features and outcomes of spinal tuberculosis in southern Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 43(4), 291–300.
- Sucu, K. (2014). Omurga ve omurilik enfeksiyonları: etyoloji ve klinik, Zileli, M., Özer, A. F., içinde Omurilik ve Omurga Cerrahisi (s.1087-1102), İzmir: İntertıp Yayınevi.
- Tekkök, I. H., Berker, M., Ozcan, O. E., Ozgen, T., & Akalin, E. (1993). Brucellosis of the spine. *Neurosurgery*, 33(5), 838–844.
- Tyler K. L. (2008). Acute pyogenic diskitis (spondylodiskitis) in adults. *Reviews in Neurological Diseases*, 5(1), 8–13.
- Viola, R. W., King, H. A., Adler, S. M., & Wilson, C. B. (1997). Delayed infection after elective spinal instrumentation and fusion. A retrospective analysis of eight cases. *Spine*, 22(20), 2444–2451.
- Weisz, R. D., & Errico, T. J. (2000). Spinal infections. Diagnosis and treatment. *Bulletin (Hospital for Joint Diseases (New York, N.Y.))*, 59(1), 40–46.
- Winn, H. R. (Ed.). (2011). *Youmans neurological surgery* (Vol. 1). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders.
- World Health Organization (published April 2017, accessed April 22, 2023). Tuberculosis. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. Retrieved from http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/

- Yau, A. C., Hsu, L. C., O'Brien, J. P., & Hodgson, A. R. (1974). Tuberculous kyphosis: correction with spinal osteotomy, halo-pelvic distraction, and anterior and posterior fusion. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 56(7), 1419–1434.
- Young, E.J. (2010). *Brucella species*. In: Mandell, G. L., Bennett, J. E., Dolin, R., eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. (s. 2921-2925). Philadelphia: Churchill Livingstone.

BÖLÜM 17

VEGAN DİYETİN NÖRODEJENERASYONA ETKİSİ

Doç. Dr. Gülay HACIOĞLU¹

¹Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Giresun, Türkiye.
gulayhacioglu@yahoo.com, Orcid ID: 0000-0002-8528-2371

GİRİŞ

Son yıllarda, vegan beslenme dünya çapında popülerlik kazandı. 2021'de yapılan bir ankete göre veganlar Avrupa ülkelerinde nüfusun yaklaşık %2-3'ünü oluşturmaktadır (Katonova ve ark., 2022). Vegan bir diyet tipik olarak meyveler, sebzeler, tam tahıllar, baklagiller, kabuklu yemişler ve çeşitli soya ürünlerinden oluşmaktadır, dolayısıyla C ve E vitaminleri, fitokimyasallar ve diyet lifi gibi daha büyük miktarlarda antioksidan mikro-besinlere karşılık gelmektedir (Craig 2010; Haghighatdoost ve ark., 2017). İnsanların et ve hayvansal ürünler içermeyen diyetler aramasının ana nedenleri ideolojik, dini veya tıbbi olabilir (Miki ve ark., 2020). Bu nedenler arasında, vegan beslenmenin nörodejeneratif bozuklukların önlenmesinde faydalı olabileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır. Nörodejeneratif bozukluklar da dünya çapında yükselişte. 2019'da dünya çapında 50 milyondan fazla insanın demansla yaşadığı tahmin ediliyor ve bu sayının 30 yılda üç katına çıkarak 2050'de 152 milyona ulaşması bekleniyor (Nichols ve ark., 2022).

Batı toplumları, vejetaryen ve vegan gibi bitki bazlı beslenme kalıplarına artan bir ilgi göstermesine karşılık, bu diyetlerin vücut ve beyin üzerindeki potansiyel etkileri hala tartışma konusudur. Bununla birlikte, bitki bazlı diyetlerle bağlantılı bilişsel etkiler hakkındaki girişimsel çalışmalara dayalı çok az bilgi mevcuttur. Bu nedenle, bitki bazlı diyetlerin bilişsel işlevler, zihinsel ve nörolojik sağlık ve ilgili altta yatan mekanizmalar üzerindeki etkisi henüz gösterilmemiştir. Özetle, bitki bazlı diyetlere artan ilgi, obezite, yeme bozuklukları ve ilgili komorbiditelere karşı yeni koruyucu ve terapötik stratejiler geliştirme fırsatını artırmaktadır. Yine de bitki bazlı diyetlerin beyin sağlığı ve bilişsel işlevler üzerindeki varsayılan etkileri ve altta yatan mekanizmalar büyük ölçüde keşfedilmemiş durumdadır ve yeni çalışmaların bu soruları ele alması gerekiyor.

1. VEGAN DİYETİN ALZHEİMER HASTALIĞINA OLASI ETKİSİ

Alzheimer hastalığı (AH), yıkıcı bir nörodejeneratif bozukluk ve yaşlı popülasyonda en yaygın bunama şeklidir. Klinik olarak hastalarda hafıza kaybı ve bilişsel gerilemeye yol açan ilerleyici kognitif beyin fonksiyonları kaybı ile karakterize edilir (Selkoe 2001; Lauer ve ark., 2022). AH'nın histopatolojik ayırt edici özellikleri, hipokampus ve korteks gibi hassas beyin bölgelerinde

hücre dışı nöritik plak ve hücre içi nörofibriler yumakların birikmesidir (Glennner ve Wong, 2012). Hücre dışı nöritik plaklar, büyük bir tip-1 transmembran protein olan amiloid öncü proteininin sıralı proteolitik bölünmesiyle türetilen amiloid- β (A β) adı verilen küçük peptitlerden oluşur (Dyrks ve ark., 1988).

AH'nın başlangıcına hem genetik hem de değiştirilebilir çeşitli risk faktörleri etki etmektedir. Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında ileri yaş (Lindsay ve ark., 2002; Brookmeyer ve ark., 2011), cinsiyet (Zhang ve ark., 1990), ailede demans öyküsü ve genetik yatkınlık (Lindsay ve ark., 2002) yer alır. AH ayrıca depresyon (Green ve ark., 2003), hipertansiyon (Lennon ve ark., 2019), tip 2 diyabet (Profenno ve ark., 2010), obezite (Kivipelto ve ark., 2005), fiziksel hareketsizlik (Beckett ve ark., 2015), düşük eğitim (Lindsay ve ark., 2002) ve sağlıksız beslenme (Samadi ve ark., 2019) ile ilişkilidir. Şu anda AH için bir tedavi olmamasına rağmen, insanlar değiştirilebilir risk faktörlerini ele alarak riski azaltabilirler. AH'yı önlemek için değiştirilebilecek temel yaşam tarzı faktörlerinden biri de diyetdir.

Vegan beslenmenin AH dahil olmak üzere nörodejeneratif bozuklukların önlenmesinde faydalı olabileceğini gösteren kanıtlar vardır. AH'yı önleme ile ilgili olarak vegan diyet, sağlıklı bir kan lipid profiline katkıda bulunan düşük seviyelerde doymuş yağ ve kolesterol içerir. Ayrıca, bilişsel gerilemeyi önlemeye yardımcı olabilecek vitaminler, antioksidanlar ve diyet lifi gibi bitkisel besinler açısından zengindir. Bununla birlikte, mevcut veriler katı veganlığın, vejetaryenlik veya diğer diyetlerle karşılaştırıldığında AH'yı önlemede etkili olup olmadığı konusunda bir değerlendirmeye izin vermiyor. Çünkü, vegan diyet belirli vitaminler ve mikro-besinlerden yoksundur ve beslenme yetersizliklerine neden olabilir. Mikro-besin takviyesi yapmayan veganlar, AH ile bağlantılı olan B12 vitamini, D vitamini ve DHA eksikliklerine daha yatkındır. Bu nedenle, vegan diyetin AH'nın önlenmesi ve/veya ilerlemesi üzerindeki net etkisinin değerlendirilmesi açıklanan tüm olumlu ve olumsuz etkiler dikkate alınarak belirlenmelidir.

Genetik faktörlerin dışında, hipertansiyon, diyabet, obezite ve orta yaştaki yüksek kan lipidleri AH demans riskini artırır (Kivipelto ve ark., 2005; Profenno ve ark., 2010; Marcum ve ark., 2018; Lennon ve ark., 2019). Tüm bu AH risk faktörleri vegan beslenme yoluyla değiştirilebilir; bu nedenle, vegan diyet AH'nın birincil olarak önlenmesine de yardımcı olabilir. Bir bütün olarak

vegan beslenme sağlıklı vücut ağırlığını koruyarak ve kolesterol (Selinger ve ark., 2022), kan şekeri (Dinu ve ark., 2017) ve kan basıncı (Appleby ve ark., 2002) gibi kardiyovasküler risk faktörlerini azaltarak bilişi dolaylı olarak geliştirebilir. Vegan diyetler daha düşük enerji içeriğine sahiptir, bu da onları benimseyen kişilerin diğer diyetleri uygulayanlara göre daha sağlıklı vücut kitle indeksine ve daha düşük obezite oranlarına sahip olmalarını sağlar (Selinger ve ark., 2022). Vegan diyet, polifenoller gibi koruyucu besinlerin alımını artırır (Elorinne ve ark., 2016). Diyet polifenollerini bağırsakta glikoz emilimini inhibe eder, insülin sekresyonunu uyarır ve insüline bağımlı glikoz alımını artırır (Katonova ve ark., 2022). Vegan diyetin glikoz düşürücü etkisi daha yüksek lif içeriğine de bağlanabilir. Çözünür diyet lifi, gastrik boşalmayı yavaşlatarak ve bunun sonucunda glikoz emilimini ve alımını geciktirerek glisemik kontrolü iyileştirir (Pollakova ve ark., 2021). Ek olarak, hem çözünen hem de çözünmeyen lif tüketimi, insülin duyarlılığını artırarak gelişmiş glisemik kontrol ile sonuçlanabilir. Düşük yağlı bir vegan diyet müdahalesi, intramiyoselüler ve hepatoselüler lipid depolanmasının azalmasına ve dolayısıyla insülin duyarlılığının artmasına sebep olur (Kahleova ve ark., 2020).

1.1. Vegan Beslenme ve Beyin Fonksiyonu

Beslenme, yaşlandıkça uygun beyin fonksiyonunu sürdürmede çok önemli bir rol oynar. Bilişsel sağlığı korumak ve bilişsel yaşlanmayı önlemek için bitki bazlı bir diyet tüketmek, düşük riskli ve faydalı bir yaşam tarzı değişikliği olabilir. Vegan beslenme, hayvansal ürünlerden tamamen uzak durur ve vejeteryanlığın daha katı bir versiyonudur. Eti tüketmemeye ek olarak, veganlar süt, yumurta ve bal dahil bir hayvandan yapılan veya türetilen her şeyi ortadan kaldırır (Miki ve ark., 2020). Besinlerin kalitesi ve miktarı takip edilen diyetle değişir. Omnivor diyetlerle karşılaştırıldığında, vegan diyet tipik olarak lif; çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA); A, B1, B6, C ve E vitaminleri; folat, magnezyum, demir ve bakır açısından daha zengindir (Neufingerl ve Eilander, 2021). Tüm bu besinlerin AH patofizyolojisi üzerinde etkisi olabilir. Sebzeler, meyveler, tahıllar, baklagiller, kabuklu yemişler ve tohumlar vegan diyetin büyük bölümünü oluşturur. Birkaç meta-analiz, artan meyve ve sebze tüketiminin yaşlı erişkinlerde demans riskini azaltabileceğini ve bilişsel gerilemeyi yavaşlatabileceğini saptamıştır (Zhou ve ark., 2022). Tersine, düşük

sebze alımı AH demansında daha zayıf biliş ile ilişkilidir (Fieldhouse ve ark., 2020). Bu nedenle, yüksek miktarda meyve ve sebze tüketimi AH'da ikincil koruma görevi görebilir. Ayrıca, meyve ve sebzelerde bulunan fitokimyasallar, vitaminler, mineraller ve lifler, yaşlanma ve demans ile ilişkili patolojik süreçleri azaltarak beyni koruyabilen iyi bilinen antienflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahiptir (Collins ve ark., 2022).

1.2. Enflamasyonun Azaltılması

Enflamasyon AH gelişiminde önemli bir rol oynar. Enflamatuvar kaskadlar, Aß seviyeleri sürekli yüksek olduğunda, mikrogliya aktivasyonu yoluyla doğuştan gelen bağışıklık sistemini harekete geçirerek AH patogeneze katkıda bulunabilir (Heneka ve ark., 2015). AH'lı hastalarda sıklıkla yüksek düzeyde enflamatuvar belirteçler saptanır ve bu belirteçler bilişsel gerileme ile de bağlantılıdır (Passamonti ve ark., 2019). Vegan beslenmenin koruyucu mekanizmalarının bir kısmı, enflamatuvar belirteçlerin azaltılması üzerindeki yararlı etkisine bağlanabilir, böylece AH'ya karşı ikincil koruma görevi görür. Görünüşe göre ete dayalı diyet kalıpları, düşük dereceli enflamasyonun biyo-belirteçleri ile pozitif korelasyon gösterirken, sebze ve meyve bazlı diyetler ters orantılıdır (Barbaresko ve ark., 2013). Diyetin uzunluğu, sistemik enflamasyonu azaltmada önemli bir faktör olabilir. Bu verilere rağmen, vegan diyetin enflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisine ilişkin kanıtlar hala sınırlıdır. Veganlarda enflamatuvar biyo-belirteçleri inceleyen çalışmaların çoğu küçük örneklem boyutlarına sahiptir ve kesitseldir, bu nedenle nedensellik belirlenmemektedir.

1.3. Sindirim Sistemi

Artan sayıda araştırma, bağırsak mikrobiyotasının AH patogenezinde çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Lazar ve ark., 2021; Bairamian ve ark., 2022). Alzheimer hastalarının bağırsak mikrobiyomu bileşimsel olarak farklıdır ve bilişsel fonksiyonları bozulmamış insanlara kıyasla daha az çeşitliliğe sahiptir (Vogt ve ark., 2017). Bağırsak ve beyin arasındaki etkileşimlere sinir sistemi veya kan-beyin bariyerini geçen kimyasal maddeler aracılık eder (Angelucci ve ark., 2019). Disbiyotik bağırsak mikrobiyomu, muhtemelen periferde ve beyinde immün aktivasyonu, sistemik inflamasyonu, Aß agregasyonunu ve insülin direncini teşvik ederek hastalığın ilerlemesine ve alevlenmesine katkıda bulunabilir. Vegan diyet, potansiyel olarak daha sağlıklı

bir bağırsak mikrobiyotası oluşturarak AH'da ikincil bir koruma görevini üstlenebilir. Bağırsak mikrobiyotasını hedefleme ve gıda bazlı tedavi yoluyla bileşimini eski haline getirme yeteneği AH için yeni önleyici ve terapötik seçenekler sağlayabilir. Diyet, bağırsak mikrobiyota ekosistemini etkileyen temel faktörler arasındadır (David ve ark., 2013). Vegan diyet, makro-besin bileşimi açısından omnivor bir diyetten farklıdır. Vegan beslenme çeşidinde protein, toplam yağ ve doymuş yağ alımı daha düşükken, karbonhidrat ve lif alımı daha yüksektir (Bakaloudi ve ark., 2021). Makro-besin dengesi, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirir ve sonuç olarak sağlık üzerinde olumlu veya olumsuz etkisi olabilecek metabolitlerin üretimini etkiler. Vegan diyet, daha çeşitli bir bağırsak mikrobiyomunu ve mikrobiyal türlerin eşit dağılımını teşvik ediyor gibi görünmektedir (Wong ve ark., 2018). Vegan bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği ve stabilitesi, öncelikle daha yüksek oranda kompleks karbonhidrat, lif ve polifenol alımına bağlanır (Bakaloudi ve ark., 2021). Vegan bağırsak mikrobiyotası, düşük dereceli enflamasyonla ilişkili daha az patobiyont içerdiğinden enflamasyonu azaltarak sağlığa yararlı olabilir. Daha koruyucu, daha sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasına yol açıp açmadığına dair hala bazı belirsizlikler vardır. Bireysel cevaplar değişse de, vegan diyetin bağırsak mikrobiyotası için faydalı olabileceği görülüyor. Veganizm potansiyel olarak zararlı metabolitlerin miktarını azaltırken, faydalı metabolitlerin miktarını artırmaktadır (Prochazkova ve ark., 2022).

1.4. Trimetilamin N-Oksit Azalması

Trimetilamin N-Oksit (TMAO), kırmızı et tüketimi ile artan ve nörolojik hastalıklarla bağlantılı olan bir mikrobiyal metabolitin ürünüdür (Wong ve ark., 2018; Tomova ve ark., 2019). Beyinde tau ve Aβ birikiminin TMAO tarafından artırılabilmesi gösterilmiştir. TMAO, Aβ'nın katlanma ve agregasyon durumunu kontrol ederek amiloidojenik plak oluşumunu hızlandırma yeteneğine sahiptir (Katonova ve ark., 2022). Buna göre, Alzheimer hastalarında yüksek beyin omurilik sıvısı TMAO seviyeleri, AH patolojisi ve nörodejenerasyonun biyo-belirteçleri ile pozitif korelasyon göstermiş, bu da TMAO'nun AH patolojisine katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür (Vogt ve ark., 2018). TMAO'nun AH gelişimine katkıda bulunabileceği olası bir mekanizma, nörodejeneratif ve nöroinflamatuvar süreçleri alevlendirmesidir. Ek olarak, TMAO insülin direncini ve AH patofizyolojisi ile ilişkili diğer

metabolik bozuklukları uyararak AH'ye katkıda bulunma potansiyeline sahiptir (Arrona Cardoza ve ark., 2022). Vegan diyetler, plazma ve idrardaki TMAO düzeylerini düşürerek AH'da sekonder koruma görevi görürken, yüksek hayvansal protein içeren diyetler olumsuz bir etkiye sahiptir. Vegan diyetin etkisini araştıran girişimsel bir çalışmada, TMAO seviyeleri vegan diyet tüketildikten sadece sekiz hafta sonra düşmüştür (Argyridou ve ark., 2021).

1.5. Quercetin'in Etkisi

Kronik stres ve depresyon gibi faktörler aslında AH gelişim riskini artırabilir (Green ve ark., 2003). Bu bağlamda, vegan diyetin zihinsel sağlık ve esenliği olumlu yönde etkilediğine ve böylece AH'da birincil koruma işlevi gördüğüne dair bazı kanıtlar vardır. Vegan diyetin depresyon ve/veya anksiyeteyi azaltmadaki etkilerine yönelik olası mekanizmalar bitkisel gıdalarda bulunan quercetin eylemiyle ilişkili olabilir. Quercetin, serotonin, dopamin ve norepinefrin gibi ruh halini düzenleyen nörotransmitterleri parçalayan bir enzim olan monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü olarak görev yapar (Grewal ve ark., 2021). Böylece, bir tür doğal antidepresan gibi davranarak beyindeki serotonin, dopamin ve norepinefrin miktarını artırabilir ve bu etki kaygı ve depresyonu hafifletebilir. Antidepresan özelliklerine ek olarak, AH hayvan modellerinde quercetin'in nöroprotektif etki gösterdiği de saptanmıştır. Quercetin ile tedavi edilen fareler, bilişsel performansta önemli bir gelişme göstermiştir (Zhang ve ark., 2020). Nöroprotektif bir ajan olarak quercetin, A β agregasyonunu ve tauopatiji inhibe eder, oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltır ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör sinyalini artırarak nörojenezi ve nöronal plastisiteyi uyarır (Mehta ve ark., 2017; Paula ve ark., 2019; Ke ve ark., 2020). Tersine, çoğunlukla hayvansal gıdalarda bulunan araşidonik asit, vücutta daha sonra kaygı, stres ve depresyon duyularıyla ilişkilendirilen iltihaplanmayı artırır (Taber ve ark., 1998). Bu nedenle, araşidonik asitten kaçınan ve quercetini artıran bir diyet, kişinin ruh hali üzerinde faydalı bir etkiye sahip olabilir.

2. VEGAN DİYETİN PARKİNSON HASTALIĞINA ETKİLERİ

AH'dan sonra en yaygın ikinci nörodejeneratif bozukluk olan Parkinson hastalığı (PH), popülasyonun 1000'de 1-2'sini etkiler; prevalansı yaşla birlikte artar ve 60 yaş üstü popülasyonun ~%1'ini etkiler (Tysnes ve Storstein, 2017). PH, en belirgin belirtileri bradikinezi, titreme, katılık ve postüral dengesizlik olan bir hareket bozukluğu olarak sınıflandırılır. Ancak, Parkinson hastalarında depresyon, anksiyete, hiposmi, uyku bozuklukları, kognitif bozukluklar ve konstipasyon gibi motor olmayan semptomlar giderek daha fazla dikkat çekmekte ve artık klinik tanıyı destekleyici kriterler arasında yer almaktadır (Klingelhoefer ve Reichmann, 2017). Çeşitli duyarlılık genleri ve çevresel faktörler artan PH riski ile ilişkilidir. Son zamanlarda, PH'yı önlemek veya kontrol etmek için fosfolipit membran öncülerinin alınması ve mikrobiyotaya yönelik tedavi gibi gıda bazlı stratejiler önerilmiştir (Perez-Pardo ve ark., 2017). 2001 yılında, ilgili ekolojik epidemiyolojiyi not eden McCarty, yarı-vegan diyet tüketiminin dopaminerjik nöron kaybını yavaşlatarak PH'yı önlemeye veya kontrol etmeye yardımcı olabileceğini öne sürmüştür (McCarty, 2001). Bazı jeoepidemiolojik veriler, Doğu Asya'daki toplumlarda ve geleneksel diyetleri yarı-vegan olan Sahra altı Afrika'da belirgin şekilde daha düşük yaşa göre ayarlanmış bir PH riskine işaret etmektedir (Williams ve ark., 2018).

2.1. Parkinson Hastalığında Mitokondriyal Disfonksiyon

Sporadik PH'nın tanımlanamayan etiyolojisine rağmen, bu bozuklukta mitokondriyal disfonksiyonun önemli patofizyolojik rolü iyi bilinmektedir (Park ve ark., 2018). Bu süreç PH'da etkilenen 3 ana hücresel yoldan biridir, diğer ikisi proteostaz ve oksidatif/nitroksidatif strestir; ancak üçü birbirine bağlıdır ve birbirlerini birden fazla şekilde güçlendirmektedir (Ganguly ve ark., 2017). PH'nın ayırt edici özelliği olan oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ile sıkı bir şekilde ilişkilidir.

Mitokondriler, son derece dinamik hücre içi organellerdir; mitokondriyal biyogenez ve mitofaji arasındaki uygun denge, hücrelerin yeterli sayıda işlevsel olarak verimli mitokondriye sahip olmasını sağlar. Mitokondriyal kalite kontrol mekanizmalarının başarısızlığı PH gelişimine önemli bir katkı sunmaktadır.

Mitokondriyal elektron taşıma zincirinin disfonksiyonu PH patogeneğinde merkezi bir rol oynar ve oksidatif stres ve mitokondriyal genomdaki değişikliklerle ilişkilidir (Park ve ark., 2018).

Mütevazı protein içeriğine sahip vegan diyetler, özellikle metiyonin ve lizin olmak üzere bazı temel amino asitler yönünden daha düşük olma eğilimindedir (McCarty ve ark., 2009). Ayrıca, vegan diyetler, bazıları dopaminerjik nöronlar için potansiyel olarak toksik olan hayvan yağında birikme eğiliminde olan yağda çözünen kimyasal kirleticilerin içeriğinin az olması nedeniyle PH'ya karşı koruma sağlayabilir. Dahası, tam gıda bitki bazlı diyetler, birçoğu faz 2-indükleyici aktiviteye sahip olan, çeşitli antioksidan enzimlerin ekspresyonunu ve glutasyon sentezini artıran fitokimyasallar açısından zengindir (Gao ve ark., 2012; Jung ve Kim, 2018). Prospektif epidemiyoloji, diyetle artan flavonoid alımlarını daha düşük PH riski ile ilişkilendirmiştir (Gao ve ark., 2012).

2.2. Diyetteki Protein Kısıtlamasının Sonuçları

Protein kısıtlamasının PH'nın hayvan modelleri üzerindeki etkisi çok az çalışılmış gibi görünmektedir. Plazma amino asitlerindeki postprandiyal artışlar levodopanin kan-beyin bariyeri yoluyla taşınmasını kompetitif bir şekilde inhibe ettiğinden, ancak levodopa tedavisine verilen yanıtı iyileştirme stratejisi olarak protein kısıtlı veya bitki bazlı diyetler klinik olarak kısa süreli çalışmalarda incelenmiştir (Cereda ve ark., 2010; Wang ve ark., 2017). Vegan diyet, hepçil diyetlere göre toplam protein bakımından daha düşük olduğundan, bu ilacın kan-beyin bariyeri taşınmasına yardımcı olarak eş zamanlı levodopa tedavisinin etkinliğini artırabilirler (McCarty, 2004).

Parkinson hastalarında spermidinin beyin omurilik sıvısı konsantrasyonları kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (Paik ve ark., 2010). Ticari spermidin nutrasötikleri henüz mevcut değildir, ancak bazı gıdalar bu bileşik açısından nispeten zengindir. Bu konuda öne çıkan gıda ise mısırdır; bir kap (250 g) konserve mısır yaklaşık 60 mg spermidin içermektedir (Zoumas-Morse ve ark., 2007). Mısır tüketimi ve PH riski arasındaki korelasyon araştırması, Japonya'da mısır yetiştirilen bölgelerde PH riskinin azaldığını tespit eden bir sonucu ortaya çıkarmıştır (Moriyama 2001). Sağlıklı yaşam süresinin arttırılmasında otofaji veya mitofajinin rolüyle uyumlu olarak, ileriye dönük bir epidemiyolojik çalışmada diyetle alınan spermidin

tüketiminin toplam ölüm oranıyla ters orantılı olduğu saptanmıştır (Pietrocola ve ark.,2019). Bir amino asit olmasına rağmen sistein, hidrojen sülfür üretimi için bir substrat görevi görerek mitofajiyi teşvik edebilir. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, ek N-asetil sisteinin PH'nın kemirgen modellerinde koruyucu olduğu bulunmuştur (Sharma ve ark., 2007). Bununla birlikte, artan diyet sisteini, mitofaji ihtiyacını azaltarak mitofajiyi azaltma potansiyeline de sahiptir. Sistein, glutatyon sentezi için hız sınırlayıcı substrattır; intra-mitokondriyal glutatyon, mitokondriyal solunum zinciri için antioksidan koruma sağlar ve bu nedenle mitofajiyi tetikleyen mitokondriyal potansiyeldeki düşüşü önleme eğiliminde olabilir. Parkinson hastalarının substansiya nigrasında glutatyon konsantrasyonlarının kontrol konsantrasyonlarına göre düşük olduğu bulunmuştur (Sian ve ark., 1994). Özellikle sistein ve glutatyonun doku konsantrasyonlarının düşme eğiliminde olduğu yaşlılarda, hem glutatyon hem de hidrojen sülfür sentezinin artırılması için düşük proteinli diyetlerin N-asetilsistein ile desteklenmesi önerilebilir (Droge ve ark., 2006).

Bu düşüncelerden türetilebilecek daha genel bir tez, mütevazı protein içeriğine sahip vegan diyetlerin, mitofajiyi indükleyerek mitokondriyal kaynaklı oksidatif stresi en aza indirmeye yardımcı olabileceğidir. Bu nedenle, bu tür diyetler, mitokondriyal oksidatif stresin patojenik bir rol oynadığı bozukluklar aralığında koruyucu olabilir ki, PH bu noktada dikkate değer bir durumdur.

Verimli mitokondriyal fonksiyon, geniş ölçüde dallanmış nöral bağlantıları nedeniyle, mitokondriyal olarak üretilen ATP için son derece yüksek bir gereksinime sahip olan substansiya nigradaki dopaminerjik nöronların düzgün çalışması ve hayatta kalması için büyük önem taşır.

2.3. Diyetteki Kalori Kısıtlamasının Sonuçları

Mattson ve arkadaşları (1999), yetişkin sıçanlarda kalori kısıtlamasının, substansiya nigradaki dopaminerjik nöronlar üzerindeki 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP)'in sitotoksik etkisini azalttığını ve böylece MPTP'nin neden olduğu motor eksiklikleri hafiflettiğini göstermiştir. Mattson ayrıca, kalori kısıtlamasının, farelerin striatumunda ısı şoku proteinleri Hsp70 ve GRP78'in ekspresyonunu indüklediğini; bu proteinlerin daha önce hipoksiye, eksitotoksinlere ve çeşitli diğer stres faktörlerine maruz kalan nöronlara ve diğer hücrelere koruma sağladığı gösterildiğinden (Lowenstein ve

ark., 1991), söz konusu proteinlerin dopaminerjik nöronların hayatta kalması üzerindeki yararlı etkisine aracılık edebileceğini öne sürüyor. Hsp70 ve diğer ısı şoku proteinleri, yeni oluşan peptit zincirlerinin uygun şekilde katlanmasını sağlama işlevi görür, ancak denatüre veya oksitlenmiş proteoliz proteinlerini onarmaya veya hedeflemeye yardımcı olduklarına dair kanıtlar da vardır (Luders ve ark., 2000; Ohtsuka ve Hata, 2000). Kümelenmiş hasarlı proteinlerin hücre içi birikiminin diğer nörodejeneratif durumların yanı sıra, PH'da da önemli bir nöropatik rol oynayabileceğinden şüphelenilmektedir.

Vegan diyet, insülin direncini destekleyen doymuş yağların yanı sıra protein ve belirli esansiyel amino asitler yönünden de nispeten düşüktür, dolayısıyla, hem hepatik insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) sentezini orta derecede azaltarak, hem de IGF-I'i bağlayan proteinlerin hepatik üretimini arttırarak sistemik IGF-I aktivitesini azaltabilir (Allen ve ark., 2000). Kalori kısıtlaması benzer şekilde IGF-I aktivitesini inhibe eder ve bu etki, kalori kısıtlamasının kanserlerin gelişimini ve büyümesini geciktirme kabiliyetinden primer olarak sorumlu olabilir (Kari ve ark., 1999). Her halükârda, kalori kısıtlaması gibi vegan diyetlerin ısı şoku proteinlerinin indüklenmesi yoluyla merkezi dopaminerjik nöronları koruduğunu ve IGF-I aktivitesini baskılayarak bu etkinin ana aracısı olduğunu önermek mantıksız değildir. Bu görüş doğruysa, bunun önemli bir sonucu vardır: vegan beslenme, ısı şoku proteinlerinin koruyucu olduğu bir dizi nörodejeneratif hastalıkta nöron ölümünü yavaşlatabilir. Altta yatan mekanizma basittir: büyüme faktörleri, mitojen aktif protein kinaz aktivitesini uyararak ısı şoku protein ekspresyonunu bastırma eğilimindedir; kalori ve/veya esansiyel amino asitler bakımından orta düzeyde düşük olan diyetler, büyüme faktörü aktivitelerini aşağı çekme, böylece nöronları ve diğer dokuları çeşitli travmatik hasarlardan koruyan ısı-şoku proteinlerini artırma noktasındadır. Bu nedenle, beyinde ısı şoku proteinlerinin ekspresyonunu indükleyen diyetlerin veya güvenli farmasötiklerin PH riskini azaltacağı veya başlangıcını geciktireceğinden şüphelenmek için inandırıcı gerekçeler vardır.

Siyahi Afrikalılar, kırsal Çinliler ve Japonlarda nispeten düşük PH prevalansını ortaya koyan ekolojik epidemiyolojinin yanı sıra, üç yeni vaka kontrol çalışmasının, yaşam boyunca tüketilen vegan veya yarı-vegan diyetlerin PH riskini önemli ölçüde azaltacaktır teziyle tutarlı olduğunu görüyoruz (McCarty, 2001). Hayvansal ürünlerin bu riske aracılık ettiği

biyokimyasal mekanizma açık değildir ve hayvansal yağ tarafından taşınan bileşiklerin, hayvansal protein veya ürünlerin çeşitli bileşenlerinin entegre etkisinin sorumlu olup olmadığı da açık değildir. Farelerde kalori kısıtlamasının ısı şoku proteinlerini indükleyerek merkezi dopaminerjik nöronları nörotoksinlerden koruduğu gösterildiğinden, vegan diyetlerin substansiya nigrayı benzer bir şekilde koruduğunu önermek mantıklıdır. Ancak PH, mezensefalondaki dopaminerjik nöronlar birer birer öldükçe ağırlaşan, kademeli ilerleyen bir hastalık olduğu için, vegan diyetin kalan canlı nöronların ölüm oranını yavaşlatacağını ve böylece ilerlemeyi geciktireceğini ummak mantıksız değildir. Bununla birlikte, kardiyovasküler hastalık, Parkinson hastaların çoğunda ölüm nedeni olduğundan (Ben-Shlomo ve Marmot; 1995), nörolojik sendrom üzerindeki etkisinden bağımsız olarak da vegan diyet önerilebilir.

3. VEGAN BESLENMENİN BEYİN ÜZERİNDEKİ OLASI ZARARLI ETKİLERİ

Vegan diyet kısıtlayıcıdır ve daha az yiyecek seçeneğine sahiptir, bu da çeşitli besin eksiklikleri riskini artırır. Mikro-besin kaynağı ile ilgili olarak son zamanlarda yapılan iki sistematik inceleme, et yiyenlerin ve veganların besin alımı arasında önemli farklılıklar bulmuştur. Veganizm, B2, B3, B12 ve D vitaminlerinin; omega-3 doymamış yağ asitlerinin; iyot, kalsiyum, selenyum ve çinko minerallerinin düşük alımı ile ilişkilendirilmiştir (Bakaloudi ve ark., 2021; Neufingerl ve Eilander, 2021).

3.1. B12 Vitamini Eksikliği

B12 vitamininin bilinen tek doğal kaynağı hayvansal gıda ürünleri (et, kümes hayvanları, balık, yumurta, süt vb.) olduğundan ve bitkilerde kobalamin bağımlı enzimler bulunmadığından, katı vejetaryenler ve veganların eksikliği önlemek için B12 vitamini takviyesi yapmaları tavsiye edilir (Obeid ve ark., 2019). B12 vitamini eksikliği, AH gibi nörodejeneratif hastalık riskindeki artışla yakından bağlantılıdır. Bu bağlantı göz önüne alındığında, vegan veya vejetaryen diyet uygulayan bireylerde yeterli düzeyde B12 vitamini çok önemlidir. Dahası, bitki bazlı diyetler ile bilişsel işlev arasında da nedensel bir bağlantı olup olmadığı sorusu ortaya çıkıyor. Şimdiye kadar, böyle bir nedensel bağlantıyı veya olası altta yatan mekanizmaları bildiren girişimsel çalışma yoktur (Medawar ve ark., 2019). Bu nedenle, veganlarda ve vejetaryenlerde

bilinen ve yaygın B12 vitamini eksikliğinin, hayvansal ürün içermeyen yaşam tarzıyla ilişkili olumlu beslenme yönlerinden daha fazla ağırlıklandırılması gerektiği konusunda spekülasyon yapılabilir. Bir yandan, mikro-besin takviyesi yapmayan çoğu vegan veya vejetaryen, AH ile ilgili olumsuz yönler açısından B12 vitamini eksikliğinden etkilenir. Öte yandan, bitki bazlı diyetlere, örneğin düşük doymuş yağ veya kolesterol seviyeleri nedeniyle sağlıklı bir kan lipid profili eşlik eder. AH patolojisinin diyabet, obezite, insülin direnci veya kardiyovasküler hastalıklar ile güçlü bir şekilde bağlantılı olduğu göz önüne alındığında, beslenme müdahalelerini içeren önleme stratejilerinin AH'nın önlenmesinde yararlı olduğu tartışılmaktadır. Omega-3 yağ asitleri veya antioksidanlar açısından yüksek olan ve aynı zamanda doymuş yağ asitleri veya hayvanlardan elde edilen proteinlerin alımını azaltan bitki bazlı diyetler özellikle uygundur (Pistollato ve ark., 2018). Son zamanlarda 16.000'den fazla katılımcının katıldığı bir kohort çalışması, kırmızı et tüketiminin artan bilişsel bozukluk riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Et alımı, katılımcıların orta yaşlarında (45-74 yaş) ölçüldü ve daha sonraki yaşamlarında (61-96 yaş) bilişsel bozulma riski tespit edildi. Yazarlar, en düşük çeyreğe kıyasla en yüksek kırmızı et çeyreği ile ilişkili bilişsel bozulma riskinin arttığını bildirdiler. İlginç bir şekilde, balığa odaklanan diyet, bilişsel bozulma risklerinin azalmasıyla ilgili bir sonuç ortaya koydu (Jiang ve ark., 2020).

Biyokimyasal düzeyde hem bitki, hem de hayvan bazlı diyetleri benimseyen omnivorlarda plazma toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol veya triasilgliserol seviyeleri gibi daha yaygın risk faktörleri bildirilmiştir. Bu risk faktörlerine, örneğin artmış vücut kitle indeksi veya yüksek kan basıncı gibi başka riskli durumlar da eşlik edebilir (Li, 2011). Bu bağlamda, vegan/vejetaryen beslenme hipertansiyon, böbrek hastalıkları, kardiyovasküler veya demans gibi çok sayıda hastalığın önlenmesinde faydalı olabilir. Bitki bazlı diyetin bu yararlı özelliklerine paralel olarak, aynı zamanda B12 vitamini eksikliğini de dikkate alarak, yetişkin Kanadalılar üzerinde yakın zamanda yapılan bir araştırma, sağlıklı bir beslenme yaklaşımı olarak bitki ve hayvan bazlı proteinli gıdalardan oluşan dengeli bir diyet önermiştir (Fabek ve ark., 2021).

3.2. D Vitamini Eksikliği

D vitamini eksikliği her zaman vegan diyetle anılmaz, ancak doğal olarak D vitamini sağlayan bitki besinleri az olduğu için, vegan beslenme genellikle diğer diyet türlerine kıyasla, daha düşük D vitamini alımı ile ilişkilidir (Bakaloudi ve ark., 2021). Veganlar arasında daha düşük D vitamini seviyeleri, hayvansal gıdaların D vitamininin ana kaynakları olduğu düşünüldüğünde şaşırtıcı değildir. Bununla birlikte D vitamini, güneş ışığına maruz kaldıktan sonra deride de sentezlenebilir veya diyet takviyesi olarak alınabilir. D vitamininin merkezi sinir sistemi (MSS) için iyi bilinen bir nöroprotektif etkisi vardır; bu nedenle eksikliği potansiyel olarak AH gelişiminde rol oynayabilir. D vitamininin MSS'deki nöroprotektif rolü, nörotrofik faktör üretiminin artması, A β klirensi, oksidatif stres mekanizmaları, nöronal kalsiyum homeostazı ve immün modülasyon dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olabilir (Kalueff ve ark., 2004). Buna göre, gözlemsel çalışmalarda kandaki düşük D vitamini konsantrasyonları kognitif bozukluk ve demans ile ilişkilendirilmiştir (Kalra ve ark., 2020; Liu ve ark., 2022). Bu nedenle, vegan diyet ilişkili D vitamini eksikliği, AH gelişimi için potansiyel risk faktörü olarak görülebilir (Chai ve ark., 2019).

3.3. Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri Eksikliği

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (n-3 PUFA'lar) olarak sınıflandırılan α -linolenik (ALA), eikosapentaenoik (EPA) ve dokosaheksaenoik asitler (DHA), vegan diyetle birincil yağ kaynağını oluşturur (Bakaloudi ve ark., 2021). Esansiyel yağ asidi ALA en yaygın bitki bazlı kaynaktır. Bununla birlikte, EPA ve DHA, öncelikle deniz ürünlerinde ve balık yağında bulunur ve bu da onları veganlar için kısıtlayıcı hale getirir. EPA ve DHA, ALA'dan dönüştürülebilir ve bu nedenle esansiyel kabul edilmez. İnsanlar genellikle ALA'yı DHA ve EPA'ya zayıf bir şekilde dönüştürür (Burns-Whitmore ve ark., 2019). Çoğu çalışma, veganların diyetinde DHA veya EPA'nın düşük olduğunu veya hiç olmadığını göstermektedir (Neufingerl ve Eilander, 2021); ancak bunun klinik önemi bilinmemektedir, çünkü vejetaryenler DHA eksikliğinin klinik belirtilerini göstermezler (Saunders ve ark., 2013).

N-3 PUFA'ların AH üzerinde olumlu etkileri mevcuttur. Bu koruyucu rol çeşitli mekanizmalara bağlı olabilir; artan A β klirensi, artan nörotrofik ve nöroprotektif faktörler ve anti-inflamatuvar mekanizmalar (Yanai, 2017).

Transtiretin, A β 'yi bağlayan ve toksisitesini engelleyen bir proteindir. 12 aylık uzun randomize kontrollü bir çalışmada, Alzheimer hastalarında n-3 PUFA takviyesinin plazma transtiretinini artırdığı bulunmuştur (Faxén-Irving ve ark., 2013). Amiloidojenik ve amiloidojenik olmayan amiloid öncü protein işleme oranını, amiloidojenik olmayana doğru kaydırma kabiliyeti sayesinde DHA, A β üretimini ve salımını etkili bir şekilde azaltmıştır (Grimm ve ark., 2011). Ek olarak, n-3 PUFA'ların beyin kaynaklı nörotrofik faktörün üretimini uyardığı ve aynı anda in vitro proinflatuar sitokinlerin ekspresyonunu baskıladığı bildirilmiştir (Hjorth ve ark., 2013).

DHA ve EPA takviyelerinin kullanımı şu anda veganlarda tavsiye edilmektedir; bununla birlikte bu tavsiyeye uymak, özellikle olası yan etkilerle ilgili olarak daha fazla araştırma gerektirmektedir, çünkü yüksek plazma n-3 PUFA düzeylerinin artmış prostat kanseri riski ile ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar mevcuttur (Brasky ve ark., 2013).

SONUÇLAR VE GELECEKTEKİ YÖNELİMLER

Artan sayıda insan, hayvansal ürünleri diyetlerinden çıkarmayı veya azaltmayı seçiyor. AH patolojisinin diyabet, obezite, insülin direnci veya kardiyovasküler hastalıklar ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu göz önüne alındığında, beslenme müdahaleleri gibi önleyici stratejiler nörodejeneratif bozukluk riskini azaltmaya yardımcı olabilir. Fakat, bu etkiyi doğrulamak için geniş çaplı, uzun vadeli araştırmalara ihtiyaç vardır ve vegan beslenmenin uzun vadeli etkileri henüz araştırılmamıştır. Vegan diyet belirli vitaminler ve mikro-besinlerden yoksundur ve bazı beslenme eksikliklerine neden olabilir. Mikro-besin takviyesi yapmayan veganlar nörodejenerasyon ile bağlantılı olan B12 vitamini, D vitamini ve DHA eksikliklerine daha yatkındır. Tersine, vegan diyet, sağlıklı bir kan lipid profiline katkıda bulunan düşük seviyelerde doymuş yağ ve kolesterol içerir. Ayrıca, bilişsel gerilemeyi önlemeye yardımcı olabilecek vitaminler, antioksidanlar ve diyet lifi gibi bitkisel besinler açısından da zengindir.

Bugüne kadar elde edilen veriler, katı veganlığın beyin sağlığı için yararlı olup olmadığı, vejeteryanlığı veya ara sıra et tüketimini içeren diyetlerle karşılaştırıldığında nörodejeneratif hastalık riski teşkil edip etmediği konusunda bir değerlendirmeye izin vermiyor. Bitki bazlı gıdaların artırılması, bilişsel sağlığı olumlu yönde etkileyebilir ve belki de AH'yı önleyebilir.

Bununla birlikte, vegan diyetin biliş üzerindeki etkilerine dair kanıt bulmak zordur. Veganizmi diğer popüler diyetlerle karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar ve prospektif kohort çalışmaları azdır. Şu ana kadar sağlanan kanıtlar, vegan diyetin nörodejenerasyonun önlenmesi ve/veya ilerlemesi üzerindeki net etkisinin, burada açıklanan tüm olumlu ve olumsuz etkiler dikkate alınarak tespit edilmesi gerektiğini göstermektedir. Nörodejeneratif bozukluklarda vegan diyetle ilgili gelecekteki çalışmaların, herhangi bir olumlu etkiyi optimize etmek için belirli mikro-besinlerle takviye edilmesi önerilir.

KAYNAKÇA

- Allen, N. E., Appleby, P. N., Davey, G. K., & Key, T. J. (2000). Hormones and diet: low insulin-like growth factor-I but normal bioavailable androgens in vegan men. *British journal of cancer*, 83(1), 95–97. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1152>
- Angelucci, F., Cechova, K., Amlerova, J., & Hort, J. (2019). Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 16(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1494-4>
- Appleby, P. N., Davey, G. K., & Key, T. J. (2002). Hypertension and blood pressure among meat eaters, fish eaters, vegetarians and vegans in EPIC-Oxford. *Public health nutrition*, 5(5), 645–654. <https://doi.org/10.1079/PHN2002332>
- Argyridou, S., Davies, M. J., Biddle, G. J. H., Bernieh, D., Suzuki, T., Dawkins, N. P., Rowlands, A. V., Khunti, K., Smith, A. C., & Yates, T. (2021). Evaluation of an 8-Week Vegan Diet on Plasma Trimethylamine-N-Oxide and Postchallenge Glucose in Adults with Dysglycemia or Obesity. *The Journal of nutrition*, 151(7), 1844–1853. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab046>
- Arrona Cardoza, P., Spillane, M. B., & Morales Marroquin, E. (2022). Alzheimer's disease and gut microbiota: does trimethylamine N-oxide (TMAO) play a role? *Nutrition reviews*, 80(2), 271–281. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab022>
- Bairamian, D., Sha, S., Rolhion, N., Sokol, H., Dorothée, G., Lemere, C. A., & Krantic, S. (2022). Microbiota in neuroinflammation and synaptic dysfunction: a focus on Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 17(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00522-2>
- Bakaloudi, D. R., Halloran, A., Rippin, H. L., Oikonomidou, A. C., Dardavesis, T. I., Williams, J., Wickramasinghe, K., Breda, J., & Chourdakis, M. (2021). Intake and adequacy of the vegan diet. A systematic review of the evidence. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(5), 3503–3521. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.11.035>

- Barbaresko, J., Koch, M., Schulze, M. B., & Nöthlings, U. (2013). Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutrition reviews*, 71(8), 511–527. <https://doi.org/10.1111/nure.12035>
- Beckett, M. W., Ardern, C. I., & Rotondi, M. A. (2015). A meta-analysis of prospective studies on the role of physical activity and the prevention of Alzheimer's disease in older adults. *BMC geriatrics*, 15, 9. <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0007-2>
- Ben-Shlomo, Y., & Marmot, M. G. (1995). Survival and cause of death in a cohort of patients with parkinsonism: possible clues to aetiology? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 58(3), 293–299. <https://doi.org/10.1136/jnnp.58.3.293>
- Brasky, T. M., Darke, A. K., Song, X., Tangen, C. M., Goodman, P. J., Thompson, I. M., Meyskens, F. L., Jr, Goodman, G. E., Minasian, L. M., Parnes, H. L., Klein, E. A., & Kristal, A. R. (2013). Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(15), 1132–1141. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt174>
- Brookmeyer, R., Evans, D. A., Hebert, L., Langa, K. M., Heeringa, S. G., Plassman, B. L., & Kukull, W. A. (2011). National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(1), 61–73. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.11.007>
- Burns-Whitmore, B., Froyen, E., Heskey, C., Parker, T., & San Pablo, G. (2019). Alpha-Linolenic and Linoleic Fatty Acids in the Vegan Diet: Do They Require Dietary Reference Intake/Adequate Intake Special Consideration? *Nutrients*, 11(10), 2365. <https://doi.org/10.3390/nu11102365>
- Cereda, E., Barichella, M., Pedrollo, C., & Pezzoli, G. (2010). Low-protein and protein-redistribution diets for Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a systematic review. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 25(13), 2021–2034. <https://doi.org/10.1002/mds.23226>
- Chai, B., Gao, F., Wu, R., Dong, T., Gu, C., Lin, Q., & Zhang, Y. (2019). Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's

- disease: an updated meta-analysis. *BMC neurology*, 19(1), 284. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1500-6>
- Collins, A. E., Saleh, T. M., & Kalisch, B. E. (2022). Naturally Occurring Antioxidant Therapy in Alzheimer's Disease. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(2), 213. <https://doi.org/10.3390/antiox11020213>
- Craig W. J. (2010). Nutrition concerns and health effects of vegetarian diets. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 25(6), 613–620. <https://doi.org/10.1177/0884533610385707>
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J., & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559–563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>
- Dinu, M., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Sofi, F. (2017). Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(17), 3640–3649. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1138447>
- Dröge, W., Kinscherf, R., Hildebrandt, W., & Schmitt, T. (2006). The deficit in low molecular weight thiols as a target for antiageing therapy. *Current drug targets*, 7(11), 1505–1512. <https://doi.org/10.2174/1389450110607011505>
- Duan, W., & Mattson, M. P. (1999). Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *Journal of neuroscience research*, 57(2), 195–206. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19990715\)57:2<195::AID-JNR5>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19990715)57:2<195::AID-JNR5>3.0.CO;2-P)
- Dyrks, T., Weidemann, A., Multhaup, G., Salbaum, J. M., Lemaire, H. G., Kang, J., Müller-Hill, B., Masters, C. L., & Beyreuther, K. (1988). Identification, transmembrane orientation and biogenesis of the amyloid A4 precursor of Alzheimer's disease. *The EMBO journal*, 7(4), 949–957. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1988.tb02900.x>

- Elorinne, A. L., Alfthan, G., Erlund, I., Kivimäki, H., Paju, A., Salminen, I., Turpeinen, U., Voutilainen, S., & Laakso, J. (2016). Food and Nutrient Intake and Nutritional Status of Finnish Vegans and Non-Vegetarians. *PloS one*, 11(2), e0148235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148235>
- Fabek, H., Sanchez-Hernandez, D., Ahmed, M., Marinangeli, C. P. F., House, J. D., & Anderson, G. H. (2021). An examination of contributions of animal- and plant-based dietary patterns on the nutrient quality of diets of adult Canadians. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 46(8), 877–886. <https://doi.org/10.1139/apnm-2020-1039>
- Faxén-Irving, G., Freund-Levi, Y., Eriksdotter-Jönghagen, M., Basun, H., Hjorth, E., Palmblad, J., Vedin, I., Cederholm, T., & Wahlund, L. O. (2013). Effects on transthyretin in plasma and cerebrospinal fluid by DHA-rich n- 3 fatty acid supplementation in patients with Alzheimer's disease: the OmegAD study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 36(1), 1–6. <https://doi.org/10.3233/JAD-121828>
- Fieldhouse, J. L. P., Doorduijn, A. S., de Leeuw, F. A., Verhaar, B. J. H., Koene, T., Wesselman, L. M. P., Schueren, M. V., Visser, M., Rest, O. V., Scheltens, P., Kester, M. I., & Flier, W. M. V. (2020). A Suboptimal Diet is Associated with Poorer Cognition: The NUDAD Project. *Nutrients*, 12(3), 703. <https://doi.org/10.3390/nu12030703>
- Ganguly, G., Chakrabarti, S., Chatterjee, U., & Saso, L. (2017). Proteinopathy, oxidative stress and mitochondrial dysfunction: cross talk in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Drug design, development and therapy*, 11, 797–810. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S130514>
- Gao, X., Cassidy, A., Schwarzschild, M. A., Rimm, E. B., & Ascherio, A. (2012). Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson disease. *Neurology*, 78(15), 1138–1145. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824f7fc4>
- Glenner, G. G., & Wong, C. W. (2012). Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. 1984. *Biochemical and biophysical research communications*, 425(3), 534–539. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.08.020>

- Green, R. C., Cupples, L. A., Kurz, A., Auerbach, S., Go, R., Sadovnick, D., Duara, R., Kukull, W. A., Chui, H., Edeki, T., Griffith, P. A., Friedland, R. P., Bachman, D., & Farrer, L. (2003). Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Archives of neurology*, 60(5), 753–759. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.5.753>
- Grewal, A. K., Singh, T. G., Sharma, D., Sharma, V., Singh, M., Rahman, M. H., Najda, A., Walasek-Janusz, M., Kamel, M., Albadrani, G. M., Akhtar, M. F., Saleem, A., & Abdel-Daim, M. M. (2021). Mechanistic insights and perspectives involved in neuroprotective action of quercetin. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 140, 111729. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111729>
- Grimm, M. O., Kuchenbecker, J., Grösgen, S., Burg, V. K., Hundsdörfer, B., Rothhaar, T. L., Friess, P., de Wilde, M. C., Broersen, L. M., Penke, B., Péter, M., Vigh, L., Grimm, H. S., & Hartmann, T. (2011). Docosahexaenoic acid reduces amyloid beta production via multiple pleiotropic mechanisms. *The Journal of biological chemistry*, 286(16), 14028–14039. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.182329>
- Haghighatdoost, F., Bellissimo, N., Totossy de Zepetnek, J. O., & Rouhani, M. H. (2017). Association of vegetarian diet with inflammatory biomarkers: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Public health nutrition*, 20(15), 2713–2721. <https://doi.org/10.1017/S1368980017001768>
- Heneka, M. T., Golenbock, D. T., & Latz, E. (2015). Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nature immunology*, 16(3), 229–236. <https://doi.org/10.1038/ni.3102>
- Hjorth, E., Zhu, M., Toro, V. C., Vedin, I., Palmblad, J., Cederholm, T., Freund-Levi, Y., Faxen-Irving, G., Wahlund, L. O., Basun, H., Eriksdotter, M., & Schultzberg, M. (2013). Omega-3 fatty acids enhance phagocytosis of Alzheimer's disease-related amyloid- β 42 by human microglia and decrease inflammatory markers. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 35(4), 697–713. <https://doi.org/10.3233/JAD-130131>
- Jiang, Y. W., Sheng, L. T., Pan, X. F., Feng, L., Yuan, J. M., Pan, A., & Koh, W. P. (2020). Meat consumption in midlife and risk of cognitive impairment in old age: the Singapore Chinese Health Study. *European*

- journal of nutrition*, 59(4), 1729–1738. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02031-3>
- Jung, U. J., & Kim, S. R. (2018). Beneficial Effects of Flavonoids Against Parkinson's Disease. *Journal of medicinal food*, 21(5), 421–432. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.4078>
- Kahleova, H., Petersen, K. F., Shulman, G. I., Alwarith, J., Rembert, E., Tura, A., Hill, M., Holubkov, R., & Barnard, N. D. (2020). Effect of a Low-Fat Vegan Diet on Body Weight, Insulin Sensitivity, Postprandial Metabolism, and Intramyocellular and Hepatocellular Lipid Levels in Overweight Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*, 3(11), e2025454. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25454>
- Kalra, A., Teixeira, A. L., & Diniz, B. S. (2020). Association of Vitamin D Levels with Incident All-Cause Dementia in Longitudinal Observational Studies: A Systematic Review and Meta-analysis. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 7(1), 14–20. <https://doi.org/10.14283/jpad.2019.44>
- Kalueff, A. V., Eremin, K. O., & Tuohimaa, P. (2004). Mechanisms of neuroprotective action of vitamin D(3). *Biochemistry. Biokhimiia*, 69(7), 738–741. <https://doi.org/10.1023/b:biry.0000040196.65686.2f>
- Kari, F. W., Dunn, S. E., French, J. E., & Barrett, J. C. (1999). Roles for insulin-like growth factor-1 in mediating the anti-carcinogenic effects of caloric restriction. *The journal of nutrition, health & aging*, 3(2), 92–101.
- Katonova, A., Sheardova, K., Amlerova, J., Angelucci, F., & Hort, J. (2022). Effect of a Vegan Diet on Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 23(23), 14924. <https://doi.org/10.3390/ijms232314924>
- Fang, K., Li, H. R., Chen, X. X., Gao, X. R., Huang, L. L., Du, A. Q., Jiang, C., Li, H., & Ge, J. F. (2020). Quercetin Alleviates LPS-Induced Depression-Like Behavior in Rats via Regulating BDNF-Related Imbalance of Copine 6 and TREM1/2 in the Hippocampus and PFC. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1544. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01544>
- Kivipelto, M., Ngandu, T., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Kåreholt, I., Winblad, B., Helkala, E. L., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Nissinen, A. (2005). Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and

- Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 62(10), 1556–1560. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.10.1556>
- Klingelhoefer, L., & Reichmann, H. (2017). The Gut and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *International review of neurobiology*, 134, 787–809. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2017.05.027>
- Lauer, A. A., Grimm, H. S., Apel, B., Golobrodzka, N., Kruse, L., Ratanski, E., Schulten, N., Schwarze, L., Slawik, T., Sperlich, S., Vohla, A., & Grimm, M. O. W. (2022). Mechanistic Link between Vitamin B12 and Alzheimer's Disease. *Biomolecules*, 12(1), 129. <https://doi.org/10.3390/biom12010129>
- Lazar, E., Sherzai, A., Adeghate, J., & Sherzai, D. (2021). Gut dysbiosis, insulin resistance and Alzheimer's disease: review of a novel approach to neurodegeneration. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, 13(1), 17–29. <https://doi.org/10.52586/S550>
- Lennon, M. J., Makkar, S. R., Crawford, J. D., & Sachdev, P. S. (2019). Midlife Hypertension and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 71(1), 307–316. <https://doi.org/10.3233/JAD-190474>
- Li D. (2011). Chemistry behind Vegetarianism. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(3), 777–784. <https://doi.org/10.1021/jf103846u>
- Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R., Hébert, R., Helliwell, B., Hill, G. B., & McDowell, I. (2002). Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *American journal of epidemiology*, 156(5), 445–453. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf074>
- Liu, D., Meng, X., Tian, Q., Cao, W., Fan, X., Wu, L., Song, M., Meng, Q., Wang, W., & Wang, Y. (2022). Vitamin D and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Observational Studies, Randomized Controlled Trials, and Mendelian Randomization Studies. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 13(4), 1044–1062. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab142>
- Lowenstein, D. H., Chan, P. H., & Miles, M. F. (1991). The stress protein response in cultured neurons: characterization and evidence for a protective role in excitotoxicity. *Neuron*, 7(6), 1053–1060. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(91\)90349-5](https://doi.org/10.1016/0896-6273(91)90349-5)

- Lüders, J., Demand, J., & Höhfeld, J. (2000). The ubiquitin-related BAG-1 provides a link between the molecular chaperones Hsc70/Hsp70 and the proteasome. *The Journal of biological chemistry*, 275(7), 4613–4617. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.7.4613>
- Marcum, Z. A., Walker, R., Bobb, J. F., Sin, M. K., Gray, S. L., Bowen, J. D., McCormick, W., McCurry, S. M., Crane, P. K., & Larson, E. B. (2018). Serum Cholesterol and Incident Alzheimer's Disease: Findings from the Adult Changes in Thought Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(12), 2344–2352. <https://doi.org/10.1111/jgs.15581>
- McCarty, M. F., Barroso-Aranda, J., & Contreras, F. (2009). The low-methionine content of vegan diets may make methionine restriction feasible as a life extension strategy. *Medical hypotheses*, 72(2), 125–128. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2008.07.044>
- McCarty M. F. (2001). Does a vegan diet reduce risk for Parkinson's disease? *Medical hypotheses*, 57(3), 318–323. <https://doi.org/10.1054/mehy.2000.1321>
- McCarty M. F. (2004). Insulin and IGF-I as determinants of low "Western" cancer rates in the rural third world. *International journal of epidemiology*, 33(4), 908–910. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh265>
- Medawar, E., Huhn, S., Villringer, A., & Veronica Witte, A. (2019). The effects of plant-based diets on the body and the brain: a systematic review. *Translational psychiatry*, 9(1), 226. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0552-0>
- Mehta, V., Parashar, A., & Udayabanu, M. (2017). Quercetin prevents chronic unpredictable stress induced behavioral dysfunction in mice by alleviating hippocampal oxidative and inflammatory stress. *Physiology & behavior*, 171, 69–78. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.01.006>
- Miki, A. J., Livingston, K. A., Karlsen, M. C., Folta, S. C., & McKeown, N. M. (2020). Using Evidence Mapping to Examine Motivations for Following Plant-Based Diets. *Current developments in nutrition*, 4(3), nzaa013. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzaa013>
- Moriyama T. F. (2001). Corn might prevent Parkinson's Disease. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 20(6), 559. <https://doi.org/10.1054/clnu.2001.0507>

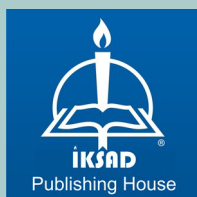
- Neufingerl, N., & Eilander, A. (2021). Nutrient Intake and Status in Adults Consuming Plant-Based Diets Compared to Meat-Eaters: A Systematic Review. *Nutrients*, 14(1), 29. <https://doi.org/10.3390/nu14010029>
- Nichols, E., Steinmetz, J.D., Vollset, S.E., Fukutaki, K., Chalek, J., Abd-Allah, F., Abdoli, A., Abualhasan, A., Abu-Gharbieh, E., Akram, T.T. et al. (2022). Estimation of the Global Prevalence of Dementia in 2019 and Forecasted Prevalence in 2050: An Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Public health*, 7(2), e105–e125. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
- Obeid, R., Heil, S. G., Verhoeven, M. M. A., van den Heuvel, E. G. H. M., de Groot, L. C. P. G. M., & Eussen, S. J. P. M. (2019). Vitamin B12 Intake From Animal Foods, Biomarkers, and Health Aspects. *Frontiers in nutrition*, 6, 93. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00093>
- Ohtsuka, K., & Hata, M. (2000). Molecular chaperone function of mammalian Hsp70 and Hsp40--a review. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 16(3), 231–245. <https://doi.org/10.1080/026567300285259>
- Paik, M. J., Ahn, Y. H., Lee, P. H., Kang, H., Park, C. B., Choi, S., & Lee, G. (2010). Polyamine patterns in the cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 411(19-20), 1532–1535. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.05.034>
- Park, J. S., Davis, R. L., & Sue, C. M. (2018). Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: New Mechanistic Insights and Therapeutic Perspectives. *Current neurology and neuroscience reports*, 18(5), 21. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0829-3>
- Passamonti, L., Tsvetanov, K. A., Jones, P. S., Bevan-Jones, W. R., Arnold, R., Borchert, R. J., Mak, E., Su, L., O'Brien, J. T., & Rowe, J. B. (2019). Neuroinflammation and Functional Connectivity in Alzheimer's Disease: Interactive Influences on Cognitive Performance. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 39(36), 7218–7226. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2574-18.2019>
- Paula, P. C., Angelica Maria, S. G., Luis, C. H., & Gloria Patricia, C. G. (2019). Preventive Effect of Quercetin in a Triple Transgenic Alzheimer's

- Disease Mice Model. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(12), 2287.
<https://doi.org/10.3390/molecules24122287>
- Perez-Pardo, P., Kliet, T., Dodiya, H. B., Broersen, L. M., Garssen, J., Keshavarzian, A., & Kraneveld, A. D. (2017). The gut-brain axis in Parkinson's disease: Possibilities for food-based therapies. *European journal of pharmacology*, 817, 86–95.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.05.042>
- Pietrocola, F., Castoldi, F., Kepp, O., Carmona-Gutierrez, D., Madeo, F., & Kroemer, G. (2019). Spermidine reduces cancer-related mortality in humans. *Autophagy*, 15(2), 362–365.
<https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1539592>
- Pistollato, F., Iglesias, R. C., Ruiz, R., Aparicio, S., Crespo, J., Lopez, L. D., Manna, P. P., Giampieri, F., & Battino, M. (2018). Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A focus on human studies. *Pharmacological research*, 131, 32–43.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.03.012>
- Pollakova, D., Andreadi, A., Pacifici, F., Della-Morte, D., Lauro, D., & Tubili, C. (2021). The Impact of Vegan Diet in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Nutrients*, 13(6), 2123.
<https://doi.org/10.3390/nu13062123>
- Prochazkova, M., Budinska, E., Kuzma, M., Pelantova, H., Hradecky, J., Heczkova, M., Daskova, N., Bratova, M., Modos, I., Videnska, P., Splichalova, P., Sowah, S. A., Kralova, M., Henikova, M., Selinger, E., Klima, K., Chalupsky, K., Sedlacek, R., Landberg, R., Kühn, T., ... Cahova, M. (2022). Vegan Diet Is Associated With Favorable Effects on the Metabolic Performance of Intestinal Microbiota: A Cross-Sectional Multi-Omics Study. *Frontiers in nutrition*, 8, 783302.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2021.783302>
- Profenno, L. A., Porsteinsson, A. P., & Faraone, S. V. (2010). Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biological psychiatry*, 67(6), 505–512.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.013>
- Samadi, M., Moradi, S., Moradinazar, M., Mostafai, R., & Pashar, Y. (2019). Dietary pattern in relation to the risk of Alzheimer's disease: a systematic

- review. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 40(10), 2031–2043. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03976-3>.
- Saunders, A. V., Davis, B. C., & Garg, M. L. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and vegetarian diets. *The Medical journal of Australia*, 199(S4), S22–S26. <https://doi.org/10.5694/mja11.11507>
- Selinger, E., Neuenschwander, M., Koller, A., Gojda, J., Kühn, T., Schwingshackl, L., Barbaresko J., & Schlesinger, S. (2022). Evidence of a vegan diet for health benefits and risks – an umbrella review of meta-analyses of observational and clinical studies, *Critical reviews in food science and nutrition*, 1–12. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2075311>
- Selkoe D. J. (2001). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological reviews*, 81(2), 741–766. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.741>
- Sharma, A., Kaur, P., Kumar, V., & Gill, K. D. (2007). Attenuation of 1-methyl-4-phenyl-1, 2,3,6-tetrahydropyridine induced nigrostriatal toxicity in mice by N-acetyl cysteine. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 53(1), 48–55.
- Sian, J., Dexter, D. T., Lees, A. J., Daniel, S., Agid, Y., Javoy-Agid, F., Jenner, P., & Marsden, C. D. (1994). Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia. *Annals of neurology*, 36(3), 348–355. <https://doi.org/10.1002/ana.410360305>
- Taber, L., Chiu, C. H., & Whelan, J. (1998). Assessment of the arachidonic acid content in foods commonly consumed in the American diet. *Lipids*, 33(12), 1151–1157. <https://doi.org/10.1007/s11745-998-0317-4>
- Tomova, A., Bukovsky, I., Rembert, E., Yonas, W., Alwarith, J., Barnard, N. D., & Kahleova, H. (2019). The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Frontiers in nutrition*, 6, 47. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00047>
- Tysnes, O. B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 124(8), 901–905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>

- Vogt, N. M., Kerby, R. L., Dill-McFarland, K. A., Harding, S. J., Merluzzi, A. P., Johnson, S. C., Carlsson, C. M., Asthana, S., Zetterberg, H., Blennow, K., Bendlin, B. B., & Rey, F. E. (2017). Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific reports*, 7(1), 13537. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y>
- Vogt, N. M., Romano, K. A., Darst, B. F., Engelman, C. D., Johnson, S. C., Carlsson, C. M., Asthana, S., Blennow, K., Zetterberg, H., Bendlin, B. B., & Rey, F. E. (2018). The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*, 10(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0451-2>
- Wang, L., Xiong, N., Huang, J., Guo, S., Liu, L., Han, C., Zhang, G., Jiang, H., Ma, K., Xia, Y., Xu, X., Li, J., Liu, J. Y., & Wang, T. (2017). Protein-Restricted Diets for Ameliorating Motor Fluctuations in Parkinson's Disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 206. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00206>
- Williams, U., Bandmann, O., & Walker, R. (2018). Parkinson's Disease in Sub-Saharan Africa: A Review of Epidemiology, Genetics and Access to Care. *Journal of movement disorders*, 11(2), 53–64. <https://doi.org/10.14802/jmd.17028>
- Wong, M. W., Yi, C. H., Liu, T. T., Lei, W. Y., Hung, J. S., Lin, C. L., Lin, S. Z., & Chen, C. L. (2018). Impact of vegan diets on gut microbiota: An update on the clinical implications. *Ci ji yi xue za zhi = Tzu-chi medical journal*, 30(4), 200–203. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_21_18
- Wozniak, H., Larpin, C., de Mestral, C., Guessous, I., Reny, J. L., & Stringhini, S. (2020). Vegetarian, pescatarian and flexitarian diets: sociodemographic determinants and association with cardiovascular risk factors in a Swiss urban population. *The British journal of nutrition*, 124(8), 844–852. <https://doi.org/10.1017/S0007114520001762>
- Yanai H. (2017). Effects of N-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Dementia. *Journal of clinical medicine research*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.14740/jocmr2815w>
- Zhang, M. Y., Katzman, R., Salmon, D., Jin, H., Cai, G. J., Wang, Z. Y., Qu, G. Y., Grant, I., Yu, E., & Levy, P. (1990). The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender, and

- education. *Annals of neurology*, 27(4), 428–437. <https://doi.org/10.1002/ana.410270412>
- Zhang, X. W., Chen, J. Y., Ouyang, D., & Lu, J. H. (2020). Quercetin in Animal Models of Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Preclinical Studies. *International journal of molecular sciences*, 21(2), 493. <https://doi.org/10.3390/ijms21020493>
- Zhou, Y., Wang, J., Cao, L., Shi, M., Liu, H., Zhao, Y., & Xia, Y. (2022). Fruit and Vegetable Consumption and Cognitive Disorders in Older Adults: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Frontiers in nutrition*, 9, 871061. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.871061>
- Zoumas-Morse, C., Rock, C. L., Quintana, E. L., Neuhouser, M. L., Gerner, E. W., & Meyskens, F. L., Jr (2007). Development of a polyamine database for assessing dietary intake. *Journal of the american dietetic association*, 107(6), 1024–1027. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2007.03.012>



ISBN: 978-625-367-111-2