

# NÖROBİLİM ALANINDA MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMLAR

EDİTÖR  
Dr. Öğr. Üyesi Fatih TAŞ



İKSAD  
Publishing House

# NÖROBİLİM ALANINDA MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIMLAR

## EDİTÖR

Dr. Öğr. Üyesi Fatih TAŞ

## YAZARLAR

Prof. Dr. Ender ERDOĞAN

Doç. Dr. Naci Ömer ALAYUNT

Doç. Dr. Zeliha FAZLIOĞULLARI

Dr. Öğr. Üyesi Fatih TAŞ

Dr. Öğr. Üyesi Güneş BOLATLI

Dr. Öğr. Üyesi Hasan Ekrem ÇAMAŞ

Dr. Öğr. Üyesi Hülya TOSUN

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Nevzat FİRİDİN

Dr. Öğr. Üyesi Nejat ÜNLÜKAL

Dr. Öğr. Üyesi Sevgi GÜNEŞ

Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Emre AKIN

Uzm. Dr. Ahmet Necati ŞANLI

Uzm. Dr. Hacı Ali OLÇAR

Uzm. Dr. Mehmet Emin AKYÜZ

Uzm. Dr. Nesrin ATİŞ

Uzm. Dr. Nuri DÜZGÜN

Uzm. Dr. Sinan SAYIR

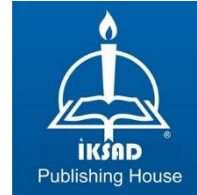
Dr. Ekrem SOLMAZ

Dr. Merve SOLMAZ

Dr. Sevda CANBAY DURMAZ

Arş. Gör. Fırat AŞIR

Doktora Öğrenci Fikri ERDEMCI



Copyright © 2021 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 – 2021©

**ISBN: 978-625-8423-44-0**  
Cover Design: İbrahim KAYA  
December / 2021  
Ankara / Turkey  
Size = 16 x 24 cm

## İÇİNDEKİLER

### EDİTÖRDEN

### ÖNSÖZ

Dr. Öğr. Üyesi Fatih TAŞ.....1

### BÖLÜM 1

#### SİNİR DOKUSUNA GENEL BAKIŞ

Dr. Öğr. Üyesi Nejat ÜNLÜKAL.....3

### BÖLÜM 2

#### TANISIT HÜCRELERİ

Dr. Öğr. Üyesi Fatih TAŞ

Prof. Dr. Ender ERDOĞAN.....19

### BÖLÜM 3

#### YETİŞKİN İNSANLARDA NÖROGENEZİS

Doktora Öğrenci Fikri ERDEMCI

Arş. Gör. Fırat AŞIR

Dr. Öğr. Üyesi Fatih TAŞ.....37

### BÖLÜM 4

#### NÖRAL PLASTİSİTE

Dr. Sevda CANBAY DURMAZ.....63



## **BÖLÜM 5**

### **SİNİR DOKULARINDA CANLI İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İŞARETLEMELER**

Prof. Dr. Ender ERDOĞAN.....83

## **BÖLÜM 6**

### **SEREBRAL İSKEMİ-REPERFÜZYON MODELLERİ**

Dr. Merve SOLMAZ

Prof. Dr. Ender ERDOĞAN.....113

## **BÖLÜM 7**

### **NÖROKİMYA TEMELİNDE: MELATONİN-DOPAMİN ETKİLEŞİMLERİ**

Doç. Dr. Naci Ömer ALAYUNT

Dr. Öğr. Üyesi Sevgi GÜNEŞ.....137

## **BÖLÜM 8**

### **ÇOK DÜŞÜK FREKANSLI ELEKTROMANYETİK ALANLARIN SİNİR HÜCRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Öğr. Üyesi Sevgi GÜNEŞ.....153

## **BÖLÜM 9**

### **LİMBİK SİSTEM ANATOMİSİ**

Dr. Öğr. Üyesi Güneş BOLATLI.....169

## **BÖLÜM 10**

### **FONKSİYONEL NÖROANATOMİDE GÖRME MERKEZLERİ**

Dr. Ekrem SOLMAZ

Doç. Dr. Zeliha FAZLIOĞULLARI.....183

## **BÖLÜM 11**

### **PARKİNSON HASTALIĞI PATOFİZYOLOJİSİ VE KLİNİĞİ**

Uzm. Dr. Nesrin ATİŞ.....197

## **BÖLÜM 12**

### **SERVİKAL DİSK HERNİSİ**

Uzm. Dr. Mehmet Emin AKYÜZ.....221

## **BÖLÜM 13**

### **LOMBER DİSK HERNİSİ**

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Nevzat FİRİDİN.....235

## **BÖLÜM 14**

### **POSTTORAKOTOMİ AĞRI SENDROMU**

Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Emre AKIN.....253

## **BÖLÜM 15**

### **TORASİK ÇIKIŞ SENDROMU**

Uzm. Dr. Nuri DÜZGÜN.....277

## **BÖLÜM 16**

### **HİPERHİDROZİS VE TEDAVİSİ**

Dr. Öğr. Üyesi Hasan Ekrem ÇAMAŞ.....295

## **BÖLÜM 17**

### **KARPAL TÜNEL SENDROMU**

Uzm. Dr. Hacı Ali OLÇAR.....315

## **BÖLÜM 18**

### **PUDENDAL NEVRALJİ VE KADIN SAĞLIĞINA BAKAN YÖNÜ**

Dr. Öğr. Üyesi Hülya TOSUN.....331

## **BÖLÜM 19**

### **TİROİD CERRAHİSİNDE İNTRAOPERATİF NÖROMONİTÖRİZASYON**

Uzm. Dr. Sinan SAYIR

Uzm. Dr. Ahmet Necati ŞANLI.....349

## ÖNSÖZ

Bir medeniyetin ayakta durabilmesi için en önemli unsurlardan birisi de, hiç şüphesiz o medeniyetin bilime verdiği değerdir. ‘Modern Tıbbın Babası’ olarak kabul edilen İbni Sina’nın ‘Bilim ve Sanat iltifat görmediği ülkeyi terk eder’ sözü, bilime verilen bu değere çok güzel bir örnektir. İbni Sina gibi nice bilim insanları yetiştiren medeniyetimiz, tarih boyunca insanlığın refahına büyük hizmet etmiştir. Dolayısıyla ister büyük mucit ve mühendis El-Cezeri’ye bakalım, ister büyük matematikçi Harezmi’ye bakalım ya da büyük coğrafyacı Piri Reis’e bakalım hep aynı bilime adanmışlığı görebiliriz. İnsanlık; bilinmeyen hastalıkların tedavisini, güneş sistemini, sibernetik ve robot bilimini, dünyanın ilk matematik kitabını ve ilk dünya haritasını, hep bu saygın bilim insanlarımız aracılığıyla öğrendi. Biz de tıp ve sağlık bilimlerinde en önemli alanlardan biri olan Sinir Bilimleri konusunda katkı sağlamak amacıyla böyle bir çalışmaya çok değerli akademisyen hocalarımızla birlikte imza attık.

Nörobilim, sinir sistemini inceleyen disiplinlerarası bir bilim dalıdır. Nöronlar ve nöral devreler ile nörogliaların temel özelliklerini anlamayı hedefleyen bu bilim dalı, bu amaçla temel, dahili ve cerrahi alanlarda birçok araştırmacıyı bir araya getirmektedir. Nörobilimin kapsamı, nöronların hücresel ve moleküler çalışmalarından, beyindeki motor, duyuşal ve bilişsel görevlerin sinirsel görüntülenmesine kadar büyük ölçüde genişleme göstermektedir. Esasında nörobilim alanında yaşanan bütün bu genişlemeler, çağımızın en önemli sağlık sorunlarının başında gelen nörolojik hastalıklara çözüm bulmayı hedeflemektedir.

Biz de nöro bilim alanında yaşanan bu ihtiyacı karşılamak adına bu eserimizi siz değerli okuyucularımızla buluşturmanın mutluluğunu yaşıyoruz.

‘Nöro bilim Alanında Multidisipliner Yaklaşımlar’ kitabımıza bilimsel çalışmalarıyla katkıda bulunan ve destek veren bütün akademisyen hocalarımıza ve bilim insanlarımıza yürekten teşekkür ederiz.

Dr. Öğr. Üyesi Fatih TAŞ  
Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2021

## BÖLÜM 1

### SİNİR DOKUSUNA GENEL BAKIŞ

Dr. Öğr. Üyesi Nejat ÜNLÜKAL\*

\*Kurum: Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,  
Konya, Türkiye

E-posta: nunlukal@selcuk.edu.tr

ORCID: 0000-0002-8107-4882





## GİRİŞ

Canlılığının gereği olarak her canlı çevresindeki ve vücudundaki olayların etkisinde olup bu uyarıya mutlaka cevap vermektedir ki canlının bir uyarana cevap verebilmesine uyarılabilme (irritabilite) denilmektedir. Uygun uyararla uyarılma ve bunlara cevap verilmesi tüm canlı dokularla yapılmasına rağmen bu işi en mükemmel şekilde yapacak düzene sahip sistem sinir sistemidir (1). Dış çevreden ve vücut içi ortamdan gelen uyartıları almak, iletmek ve yanıtlamak için farklılaşmış olan milyarlarca sinir hücresi (nöron) ağı ve bunları destekleyen birçok destekleyici hücreler (gliya hücreleri) den oluşan insan vücudundaki en karmaşık sistem sinir sistemidir (2, 3).

Sinir dokusu, tüm vücutta bütünleşik bir iletişim ağı şeklinde yayılmıştır. Sinir sisteminin genel düzenlenişi anatomik olarak ikiye ayrılır:

**1- Merkezi (Santral) Sinir Sistemi (MSS, SSS, Neuroaksis):** Beyin ve medulla spinalis (omurilik) ve gözün sinir ile ilgili bölümleri

**2- Çevresel (Periferik) Sinir sistemi (PSS):** MSS dışında kalan sinir dokusudur. Spinal sinirler, kraniyal (kafa çiftleri), otonom sinir sistemi, MSS ile bağlantı kuran sinir sonlanmaları, reseptörler, vücudun efektör yapıları ve gangliyon deney nöron topluluklarından oluşur (3-5).

Nöronlar, kas ve bazı bez hücreleri gibi eksitabl (uyarılabilen) hücrelerdir. Stimulus (uyarı) nöron membranında elektrik potansiyel değişikliğine yol açar ki bu değişiklik sınırlı kalabilir ya da nöronun membranı boyunca yayılır. Bu yayılıma sinir impulsu denir (4).

Uygun uyaranlarla uyarılabilen ve uyarıldıklarında elektriksel sinyaller (impuls) üreten uç organlara reseptör (alıcı) denilir (1). Reseptörler aldıkları uyarıyı periferik sinirlerle MSS'ye iletirler. MSS'deki nöronlar da uyarıya uygun duyuşsal ya da motor cevaplar vermesi ile organizma olaylara en uygun biçimde davranır, organların görevlerini uyum içinde yapmaları ve vücudun bütünlüğü sağlanır.

Endokrin sistem hücreleri gibi hormon (nöronal hormon) salgılayarak, dokuların uyumlu çalışmasını kontrol eden nöronlar da bulunmaktadır (4).

## 1.1 NÖRONLAR

Hem MSS'nin hem de PSS'nin yapısal ve işlevsel birimi nörondur (6). Vücutta şekil ve büyüklük bakımından en fazla çeşitliliğe sahip hücrelerdir. Beyin korteksindeki piramidal nöronlar gibi çıplak gözle görülebilecek kadar büyük (150  $\mu\text{m}$ ) nöronlar olduğu gibi, serebellumdaki granüler nöronlar insan vücudunun en küçük hücreleri (4-5 $\mu\text{m}$ ) olarak bilinmektedir (7). Nöronlar şekillerine göre de

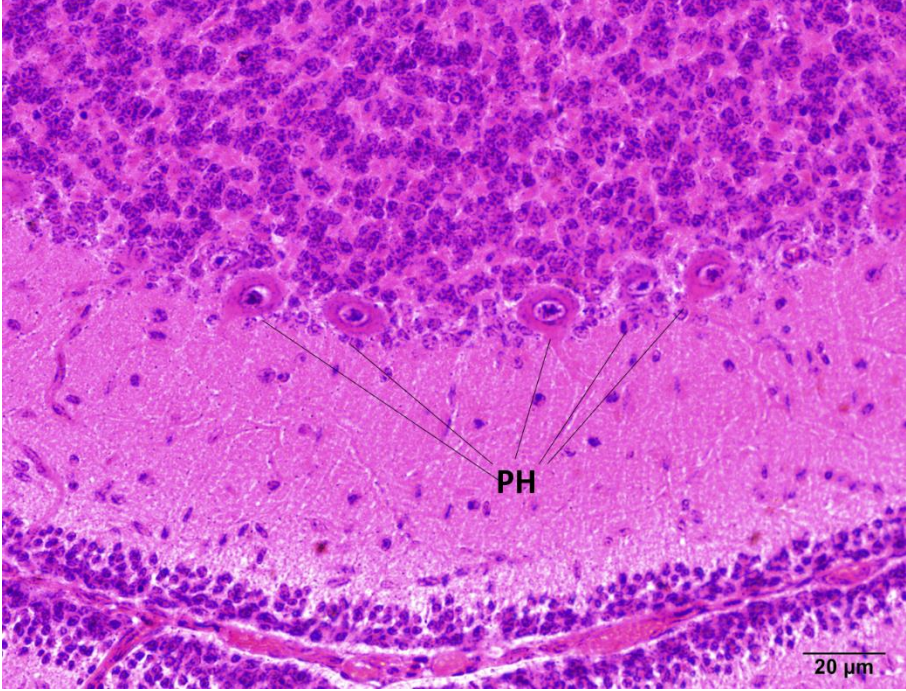
**a) Yuvarlak:** Unipolar (psödounipolar) nöronlar

**b) İğ biçimli:** Bipolar nöronlar

**c) Armut biçimli:** Serebellumdaki purkinje hücreleri (Resim1.1)

**d) Yıldız biçimli:** Stellat nöronlar

**e) Piramit biçimli:** Beyindeki piramidal nöronlar olabilirler (4).



**Resim 1.1.** Serebellumdaki (beyincik) armut biçimli purkinje hücreleri H&E x40.

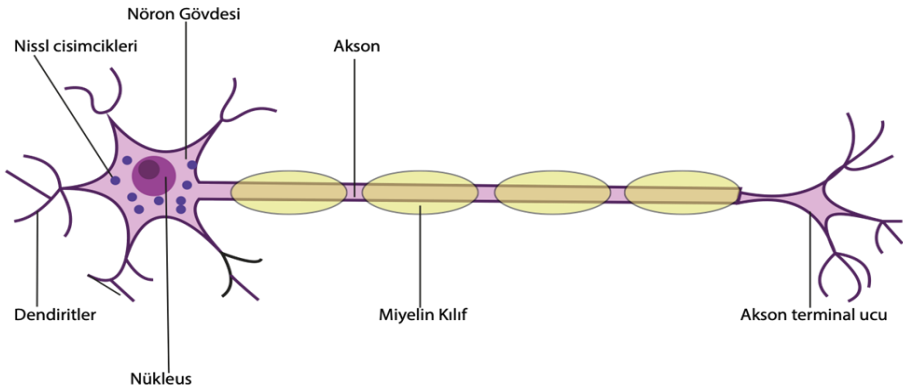
Nöronlar genel olarak üç gruba ayrılırlar:

- 1-Duyusal (afferent) nöronlar:** Reseptörlerden gelen impulsları MSS'ye iletirler.
- 2- Motor (efferent) nöronlar:** MSS'den ya da gangliyonlardan effektör hücrelere impuls iletirler.
- 3- Ara nöronlar (internöronlar, interkalar nöronlar):** Duyusal ve motor nöronların arasında iletişimi sağlayan ve entegre edici bir

ağ oluştururlar. Bütün nöronların %99,9'dan fazlasının bu grupta olduğu tahmin edilmektedir (6).

Nöronda nükleus ve hücrenin devamlılığını sağlayan organellerin bulunduğu komponentine hücre gövdesi (perikaryon, soma) denilmektedir (Şekil 1.1) (6). Somadan çıkan periferik uzantılara nörit denmektedir. Nörit 2 tiptir:

- a) Dendrit:** (Yun. *dendron*, ağaç): Nöronun temel sinyal alım ve işleme bölgeleri olup somadan dallanarak ilerleyen çok sayıdaki küçük uzantılardır.
- b) Akson:** (Yun. *axon*, eksen): İmpulsu diğer nöron, kas, bez gibi diğer hücrelere ileten tek uzun uzantıdır. Aksonun uzunluğu ve çapı nöronlar arasında çeşitlilik göstermektedir. Dendritler alt dallarına ayrıldıkça incelirken aksonun çapı sabit kalmaktadır (3, 4).

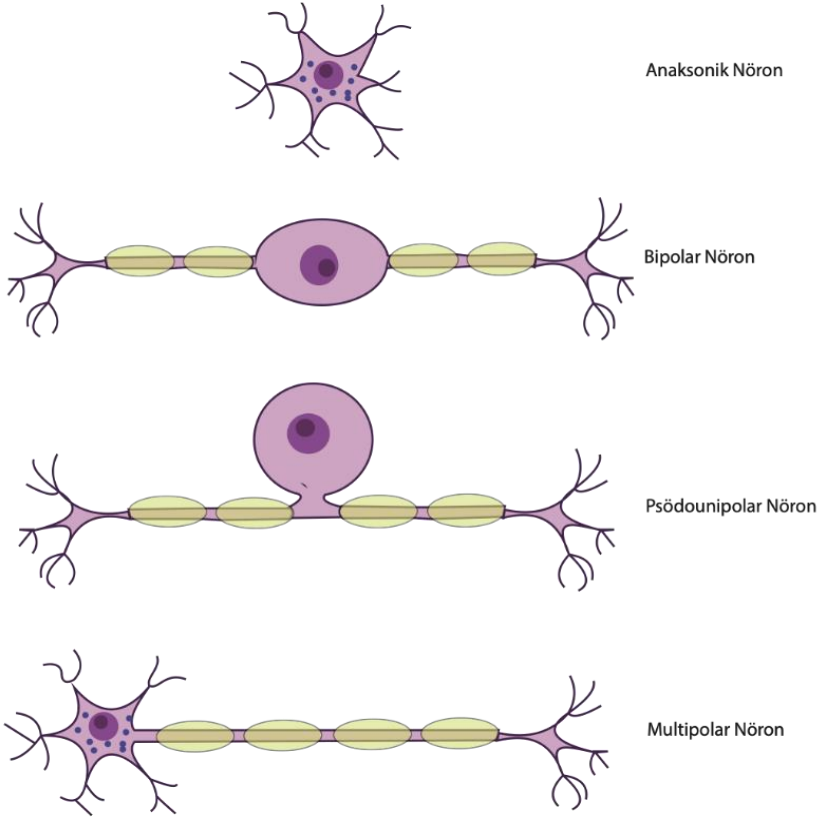


**Şekil 1.1.** Nöronun gövdesi, dendritleri, aksonu ve ayrıca gövdesindeki Nissl cisimcikleri, nükleus ve içindeki belirgin nükleolus görülmektedir.

Sinir dokusu da akson ve dendritlerin ağlaştığı ve perikaryonların seyrek görülüp çok sayıda sinapsların göze çarptığı bölgelere nöropil adı verilmektedir (8).

Nöronlar hücre gövdesinden çıkan uzantı sayısı ve şekline göre de dörde ayrılır (Şekil 1.2):

- 1- Psödounipolar (unipolar) nöron:** Gerçek tek uzantısı olan unipolar nöron embriyoner dönemde bulunur. Psödounipolar nöronlarda ise perikaryondan çıkan tek uzantı kısa bir süre sonra T veya Y şeklinde dallanarak ikiye ayrıldığından dolayı bu isim verilmiştir. Her psödounipolar nöron, bir bipolar nöronun akson ve dendritinin hücre gövdesi etrafında göç edip tek uzantı şeklinde kaynaşması ile gelişir. Kraniyal sinir gangliyonları ve arka kök gangliyonlarındaki duyuşal nöronlar bu tip nöronlardır.
- 2- Bipolar nöron:** İğ (fuziform, mekik) biçiminde olup bir akson ve bir dendriti her iki uçtan çıkar. Tat, koku, işitme, görme ve denge gibi özel duyu reseptörleri ile ilişkilidir (4, 6, 9).
- 3- Multipolar nöron:** Bir akson ve birden çok dendriti olan nöronlar olup organizmadaki nöronların çoğu (motor nöronlar ve internöronlar) multipolardırlar (Şekil 1.2) (6, 7, 9).
- 4- Anaksonik Nöron:** Retinadaki amakrin nöronlar gibi aksonal uzantısı olmayan birçok dendriti bulunan küçük nöronlardır. Aksiyon potansiyeli üretmeyip, komşu nöronlardaki elektriksel değişiklikleri düzenlerler (10).



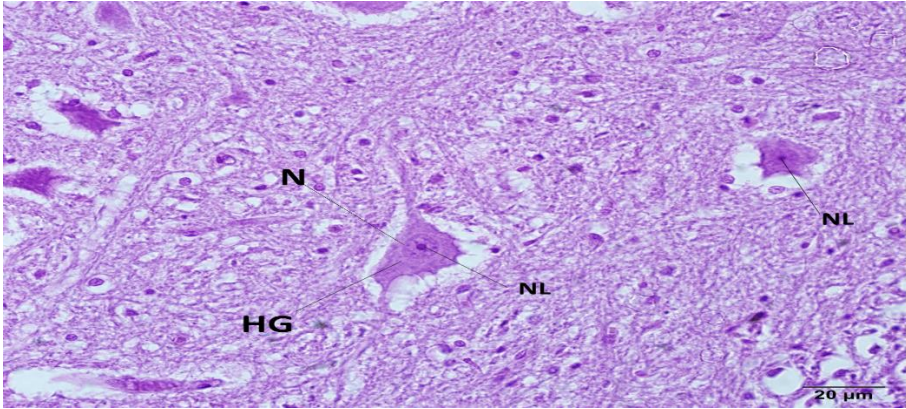
**Şekil 1.2.** Hücre gövdesinden çıkan uzantı sayısı ve şekline anaksonik, multipolar, psödounipolar ve bipolar nöron tipleri görülmektedir.

Multipolar nöronlar, dendritik ağaca kıyasla akson uzunluğuna göre de sınıflandırılırlar:

- 1. Golgi tip I nöronları:** Dendritik ağacın sınırlarının ötesine kadar uzanabilen **uzun aksona** sahip nöron tipidir.
- 2. Golgi tip II nöronları:** Dendritik ağacın sınırlarının ötesine geçemeyen ve hücre gövdesinin çevresindeki alan içinde sonlanan **kısa aksona** sahip nöron tipidir. Serebral korteksin küçük stellat hücreleri bu tipe örnektir (5).

**Perikaryon:** Çekirdek ve çevresindeki sitoplazmayı içeren, hücre uzantılarının dışında kalan nöronal bölgedir. Belirgin ve büyük nükleoluslu, büyük ve ökromatinden zengin nükleusu (veziküler tip nükleus) bulunan nöron gövdesi tipik protein üreten aktif hücre özelliklerine sahiptir. Bol miktarda Granüllü Endoplazmik Retikulum (GER) ve serbest ribozomlarda bazofilik granüller seçilirler (Nissl granülleri, Nissl cisimcikleri, Nissl maddeleri, kromatofilik maddeler) (Resim 1.2). Bu granüller kaplan sırtı görünümü de verdiğiinden Tigroid cisim de denilir. Dendrit içinde görülürken, aksonun çıkış yerinde ve aksonda görülmez.

Perinükleer sitoplazma çok sayıda mitokondriyon, büyük bir Golgi aygıtı, lizozomlar, mikrotübüller(nörotübüller), nörofilamentler (ara filamentler), transport vezikülleri ve inklüzyonlar (melanin ve lipofuskin pigmentleri, demir, çinko, bakır, glikojen, lipid vb...) da içermektedir (4, 6).



**Resim 1.2.** Medulla spinalis ön boynuzdaki multipolar motor nöronların Hücre Gövdesi (HG), nükleus (N), nükleolusları (NL) görülmektedir H&E x40.



## 1.2. NÖROGLİYALAR

Nöron: Sinir hücresi ve Gliya: (İngilizce *glue*, yapıştırıcı) kelimelerinden oluşan bu terim kapsadığı hücrelerin bağlayıcı fonksiyonuna işaret eder. Çoğalma özelliğine sahip bu hücreler nörondan çok daha fazla sayıda bulunurken nöronlar gibi aksiyon potansiyeli oluşturmayıp, uzantıları elektriksel uyarıların alınması ve iletilmesinde rol oynamayan çok küçük hücrelerdir. Nöronlara metabolik ve mekanik her türlü desteği veren hücreler, MSS'nin toplam hacminin yaklaşık yarısını oluşturur (1 trilyon). MSS'deki destek hücrelerine merkezi nöroglia, PSS'deki destek hücrelerine periferik nöroglia denir (11).

### 1.2.1. Merkezi Nöroglialar

#### 1.2.1.1. Astrositler

En büyük ve MSS'de en fazla olan nöroglia hücresidir. Sitoplazmik uzantıları yıldıza benzediğinden bu isim verilmiş olup, damar çevresinde bir ayak şeklinde (perivasküler ayakçık) sonlanır. Perivasküler son ayakçıklar ile Kan Beyin Bariyerinin yapısına katılırlar. Ayrıca piamater altına da uzanarak (subpiyal ayaklar) piamateri sinir dokusundan ayıran bir tabaka (gliya limitans) oluşturur. Ranvier düğümleri ve sinapslar gibi miyelinli aksonların açıkta kalan kısımlarını kaplarlar. Oldukça soluk boyanan, sentrik ve yuvarlağa yakın ve diğer gliyalardan büyük bir nükleusa sahiptir. MSS'deki hasarlarda çoğalıp hipertrofiye olarak gliyal yamasını (skar, nedbe) meydana getirir. Kan ile nöron arasında madde taşınımını yaparlar. Beynin ekstraselüler alandaki  $K^+$  konsantrasyonunu

tamponlayarak nöronal aktiviteleri düzenlerler (12, 13). Uzantılarının özelliğine göre iki tipe ayrılırlar:

**a) Protoplazmik Astrosit:**

Uzantıları kalın, diğer tipe göre daha kısa, simetrik bol dallanmalar gösterip (yosun hücresi de denir) gri cevherde bulunur.

**b) Fibröz Astrosit:**

Uzantıları daha az, asimetrik, daha uzun, nadiren dallanma gösteren başlıca beyaz cevherde bulunan tipidir.

Nörohipofizde bulunan pituisit ve retinadaki Müller hücresi de astrosite benzer özelliklere sahiptir.

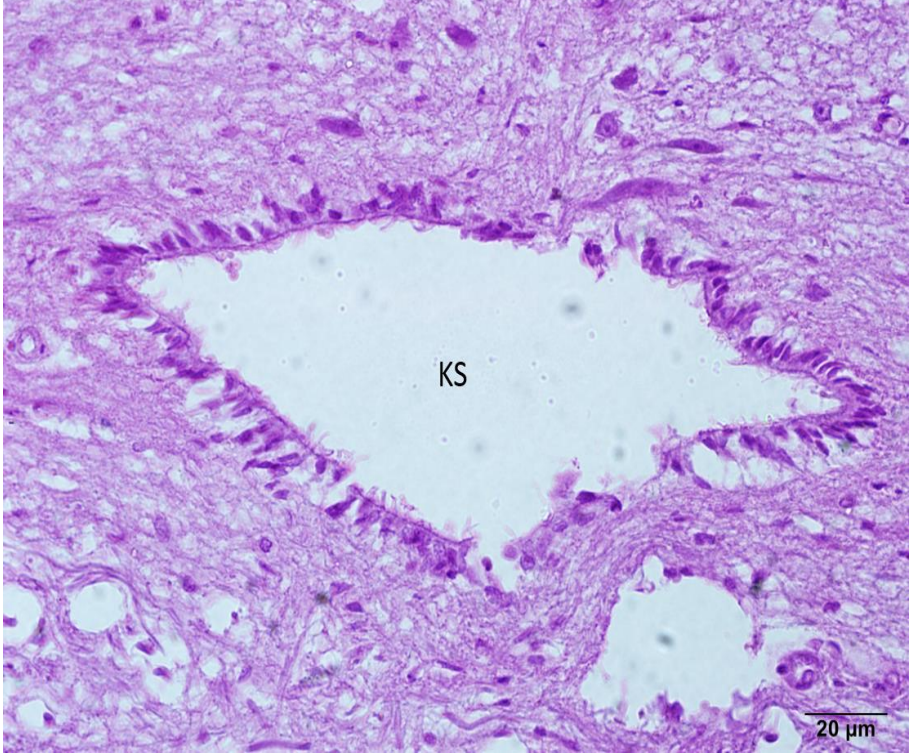
**1.2.1.2. Oligodendroglialar (Oligodendrositler)**

Genelde yuvarlak, koyu çekirdekli sitoplazması iyi boyanmamış küçük hücreler olarak görülürler. MSS’de akson kılıfı olan miyelin yapımından sorumludur.

**1.2.1.3. Ependim hücreleri:**

Beyin ventrikülleri ve omuriliğin canalis sentralisinin epitel benzeri döşemesini oluşturan hücreler olan ependim hücreleri, yassıdan prizmatiğe kadar değişen hücre şekillerine sahiptirler. Apikal yüzlerinde mikrovillus, bazı yerlerinde siller bulunan hücrelerin bazal laminalarının olmaması epitelden farklı özellikleridir (Resim 1.3) Bazal bölgeleri astrositlerin uzantılarıyla temas halindedirler. Serebrospinal sıvının salgılanması, alınması ve taşınmasında rol oynarlar. Üçüncü

ventrikülün içindeki özelleşmiş ependim hücrelerine de tanisit denmektedir.



**Resim 1.3.** Medulla Spinalisde kanalis sentralis (KS) ve etrafını çepeçevre saran tek sıralı ependim hücreleri H&E x40.

#### 1.2.1.4. Mezogliya (Mikrogliya):

İsminden de anlaşılacağı gibi en küçük gliya hücresidir. Nükleusları diğer nöroglialardan küçük, yoğun ve uzamış yapılarıyla ayırt edilebilir. Diğer gliya hücreleri gibi nöral progenitör hücrelerden değil kan monositlerinden köken alır. Makrofajlar gibi antijen sunan hücrelerdendir. Savunma ve bağışıklık ile ilişkili görevleri bulunmaktadır.

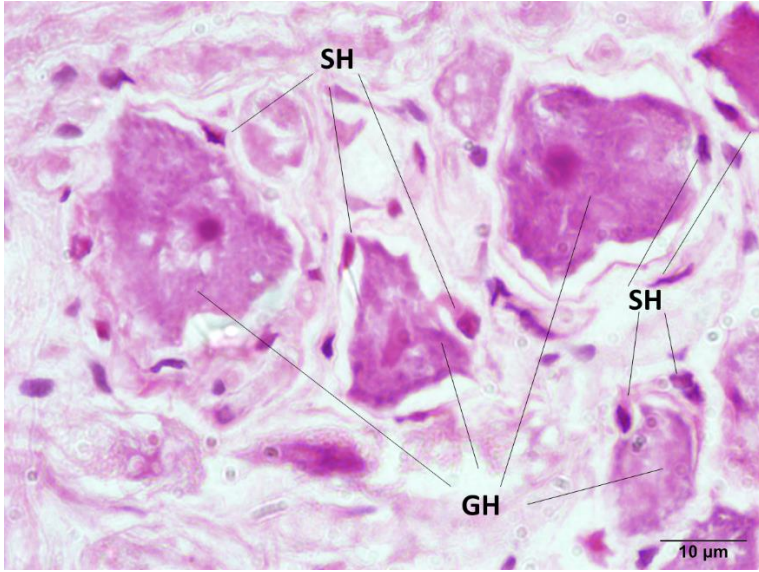
## **1.2.2. Periferik Nöroglialar**

### **1.2.2.1. Schwann hücreleri (Nörolemmositler):**

Miyelin kılıfının dışında bulunup sinir sonlanmaları bulunmayan, yassı biçimli ve nöral kristadan gelişen hücrelerdir. MSS'deki oligodendrosit gibi PSS'nde aksonların miyelin kılıflarını oluştururlar. Bir oligodendrositin birden fazla aksonun miyelin kılıfını oluşturmamasının tersine; bir Schwann hücresi tek bir akson parçasının etrafında miyelin oluşturmaktadır. Aksonun beslenmesinde rol oynar, sinir yaralanmalarından sonra fagositik hücrelere dönüşüp hücre artıklarını temizler. Rejenere aksona rehberlik edip, sinirin rejenerasyonunda önemlidir.

### **1.2.2.2-Satellit (uydu, kapsül, manto) hücreleri:**

Gangliyonlardaki nöronların hücre gövdelerinin etrafını saran yassı nöroglia hücreleri olup Schwann hücreleri gibi nöral krista kökenlidirler (Resim 1.4). Satellit hücreleri gangliyonda nöron gövdesi çevresinde kontrollü bir mikroçevre oluşmasına ve devam ettirilmesine yardım ederler. Böylece elektriksel yalıtım ve metabolik değişimini sağlar.



**Resim 1.4.** Gangliyonda gangliyon hücreleri (GH) ve etrafını çepeçevre saran tek sıralı yassı satellit hücreleri (SH) H&E x100.

**1.2.2.3. Telogliyalar (Terminal Nörogliya, Perisinaptik Gliyal Hücre):** Motor son plakla ilişkili sinir terminalini kaplayan bir glial hücredir (14, 15).

**1.2.2.4. Enterik Nörogliyal Hücreler:** Otonom Sinir Sisteminin enterik bölümündeki gangliyonlardaki nöronlarla ilişkilidirler. Enterik nörogliyal hücreler, nöronları yapısal, metabolik ve koruyucu olarak destekleyerek yapısal ve işlevsel olarak astrositlere benzemektedirler. Son çalışmalar bağırsakların sinir sistemi ile bağışıklık sistemi aktivitelerinin koordinasyonunda da rol aldıklarını göstermektedir (16).

**1.2.2.5. Müller hücreleri:** Retinadaki astrosit benzeri nörogliyalardır.

### 1.3. SİNİR DOKUSU HÜCRELERİNİN KÖKENİ

MSS nöronları, oligodendrositler, astrositler ve endotel hücreleri nöral tüpün nöroektodermal hücrelerinden gelişir. Mikroglia hücreleri mezodermal makrofaj prekürsörlerinden köken almaktadır.

PSS gangliyon hücreleri ve periferik gliya hücreleri ise nöral kristadan köken almaktadır (3-6).

### 1.4. NÖRAL KÖK HÜCRELER:

Genel olarak sinir hücrelerinin bölünmediği kabul edilmekle birlikte son zamanlarda bulbus olfaktoryus, lateral ventrikülün subventriküler zonu ve hipokampusun dentat girusu gibi beynin bazı bölgelerinde bulunan nöral kök hücreler bölünerek ve farklılaşarak yeni nöronlar oluşturabilir ve hasarlı sinir hücrelerinin yerini alabilirler (17-20).

Bir ara filament proteini olan Nestin, nöral kök hücreler için en iyi belirteç olarak kabul edilmektedir (20-22).

Nöral kök hücreler hasara uğramış bölgelere göç edip fonksiyonel nöronlara farklılaşabilmesi; Parkinson, Alzheimer, Multiple Skleroz (MS) ve Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) gibi nörodejeneratif bozukluklarda yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine öncülük etmektedirler (23-29).

### TEŞEKKÜR

Şekillerin çizimdeki yardımlarından dolayı Dr. Merve Solmaz'a teşekkür ederim.

## KAYNAKLAR

1. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 2. Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi; 2017.
2. Erkoçak A. Sinir Sistemi. Özel Histoloji. 4. Baskı. Ankara: A.Ü. Tıp fakültesi Basımevi 1982. p. 223-58.
3. Mescher AL. Junqueira Temel Histoloji Konu ve Atlas In: Solakoğlu S, Erdoğan A, Mutlu HS, editors. 14 Baskıdan Çeviri. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2019.
4. Kalaycı Ş. Histoloji. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi; 1986. 186-220 p.
5. Kierszenbaum AL, Tres LL. Histoloji ve Hücre biyolojisi: Patolojiye Giriş. Demir R, editor. Ankara: Palme Yayıncılık; 2021.
6. Ross H, JL P. Histoloji konu anlatımı ve atlas. Baykal B, editor. Ankara: Palme Yayıncılık; 2014. 352-99 p.
7. Erkoçak A. Sinir Dokusu. Genel Histoloji. 4. İstanbul: Okan Dağıtımcılık Yayıncılık 1983. p. 281-308.
8. Tekelioğlu M. Dokular. Genel Tıp Histolojisi. 3. İstanbul: Beta Basın Yayım; 1998. p. 173-210.
9. Eşrefoğlu M. Sinir Dokusu. Genel Histoloji. 2. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2016. p. 305-31.
10. Mescher AL. Junqueira Temel Histoloji Konu ve Atlas In: Solakoğlu S, Erdoğan A, Mutlu HS, editors. 14 Baskıdan Çeviri. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2019. p. 352-89.
11. Şimşek F. Sinir Doku. In: Kuruş M, editor. Histoloji Hücre, Doku, Sistemler Teknikler Moleküller Laboratuvar Klinik Yönleriyle Yaklaşımlar. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2020. p. 401-20.
12. Bellot-Saez A, Stevenson R, Kékesi O, Samokhina E, Ben-Abu Y, Morley JW, et al. Neuromodulation of Astrocytic K(+) Clearance. International journal of molecular sciences. 2021;22(5).
13. Formaggio F, Fazzina M, Estévez R, Caprini M, Ferroni S. Dynamic expression of homeostatic ion channels in differentiated cortical astrocytes in vitro. Pflugers Archiv : European journal of physiology. 2021.

14. Lavdas A, Matsas R. Schwann cell morphology. 2014.
15. Smelser NJ, Baltes PB. International encyclopedia of the social & behavioral sciences: Elsevier Amsterdam; 2001.
16. Progatzy F, Shapiro M, Chng SH, Garcia-Cassani B, Classon CH, Sevgi S, et al. Regulation of intestinal immunity and tissue repair by enteric glia. *Nature*. 2021;599(7883):125-30.
17. Bolborea M, Dale N. Hypothalamic tanycytes: potential roles in the control of feeding and energy balance. *Trends in neurosciences*. 2013;36(2):91-100.
18. Liu Z, Martin LJ. Olfactory bulb core is a rich source of neural progenitor and stem cells in adult rodent and human. *The Journal of comparative neurology*. 2003;459(4):368-91.
19. Méndez-Gómez HR, Vergaño-Vera E, Abad JL, Bulfone A, Moratalla R, de Pablo F, et al. The T-box brain 1 (Tbr1) transcription factor inhibits astrocyte formation in the olfactory bulb and regulates neural stem cell fate. *Molecular and cellular neurosciences*. 2011;46(1):108-21.
20. Rao MS. Multipotent and restricted precursors in the central nervous system. *The Anatomical record*. 1999;257(4):137-48.
21. Chiasson BJ, Tropepe V, Morshead CM, van der Kooy D. Adult mammalian forebrain ependymal and subependymal cells demonstrate proliferative potential, but only subependymal cells have neural stem cell characteristics. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1999;19(11):4462-71.
22. Lendahl U, Zimmerman LB, McKay RD. CNS stem cells express a new class of intermediate filament protein. *Cell*. 1990;60(4):585-95.
23. Ross H, JL P. Histoloji konu anlatımı ve atlas. Baykal B, editor. Ankara: Palme Yayıncılık; 2014. 784-5 p.
24. Cosacak MI, Bhattarai P, Kizil C. Alzheimer's disease, neural stem cells and neurogenesis: cellular phase at single-cell level. *Neural regeneration research*. 2020;15(5):824-7.
25. Zhang J, Buller BA, Zhang ZG, Zhang Y, Lu M, Rosene DL, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stromal cells promote remyelination



- and reduce neuroinflammation in the demyelinating central nervous system. *Experimental neurology*. 2021;347:113895.
26. Brown C, McKee C, Halassy S, Kojan S, Feinstein DL, Chaudhry GR. Neural stem cells derived from primitive mesenchymal stem cells reversed disease symptoms and promoted neurogenesis in an experimental autoimmune encephalomyelitis mouse model of multiple sclerosis. *Stem cell research & therapy*. 2021;12(1):499.
27. Goyal S, Seth B, Chaturvedi RK. Polyphenols and Stem Cells for Neuroregeneration in Parkinson's Disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Current pharmaceutical design*. 2021.
28. Mirzaei S, Kulkarni K, Zhou K, Crack PJ, Aguilar MI, Finkelstein DI, et al. Biomaterial Strategies for Restorative Therapies in Parkinson's Disease. *ACS chemical neuroscience*. 2021;12(22):4224-35.
29. Chiang MC, Nicol CJB, Chen SJ, Huang RN. TO901317 activation of LXR-dependent pathways mitigate amyloid-beta peptide-induced neurotoxicity in 3D human neural stem cell culture scaffolds and AD mice. *Brain research bulletin*. 2021;178:57-68.

## BÖLÜM 2

### TANISIT HÜCRELERİ

Dr. Öğr. Üyesi Fatih TAŞ<sup>1</sup>

Prof. Dr. Ender ERDOĞAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kurum: Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,  
Siirt, Türkiye

E-posta: ftas85@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-9817-4241

<sup>2</sup>Kurum: Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,  
Konya, Türkiye

E-posta: drenderdogan@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6220-9243



## GİRİŞ

İnsan sinir sistemi vücudun en kompleks yapısı olup, 80 milyarın üzerinde nöron hücrelerinin oluşturduğu bir iletişim ağından kurulmuştur. Her nöron, diğer nöronlarla çok sayıda bağlantıya sahip olup, bu yapı iletişim için karmaşık bir sistem oluşturmaktadır. Nöroglialar ise nöronları koruyan ve destekleyen, nöron etkinliğine katılan, nöron beslenmesi ve savunmasında rol alan hücrelerdir. Sinir dokusu ile ilgili çalışmalar, nöronları ve gliya hücrelerini saptamaya yönelik belirteçlerin ve nöron devrelerinin daha doğru çalışmasını sağlayan moleküllerin kullanımı ile son yıllarda hızla ilerlemiştir.

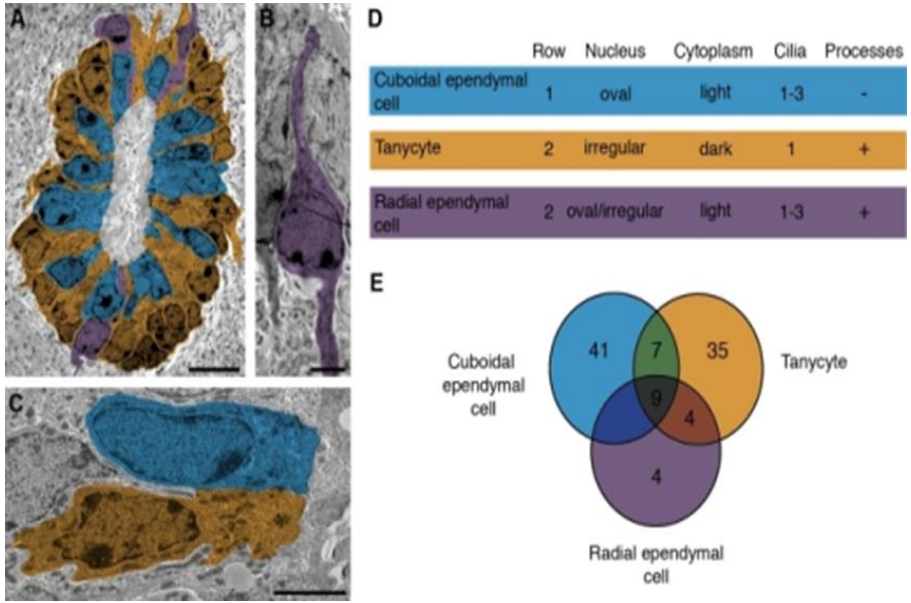
Nöroglialar, varlıkları yüz yıldan daha uzun süredir bilinen ve halen üzerinde yoğun olarak çalışılan hücrelerdir. Bu hücreler arasında özelleşmiş ependim hücreleri olarak bilinen ve ‘tanisit’ olarak da isimlendirilen bir hücre grubu tanımlanmıştır. Bu hücrelerin bilinen özellikleri arasında; Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)’nın taşınımı, Gonadotropin salgılatıcı hormon (Gn-RH) salınımındaki rolü, GLUT-1 ve GLUT-2 gibi glikoz taşıyıcısı molekülleri bünyesinde bulundurması, tiroid hormonunu aktiveştiren deiyodinaz tip II’yi içermesi, lezyonlu aksonun rejenerasyonunu desteklemesi ve nöral kök hücre olarak hareket etmesi sayılabilir. Tanisit hücreleri, bilinen bu özelliklerinin yanında araştırılmayı bekleyen daha pek çok özelliğiyle, bilim dünyasının dikkatini üzerine çekmeyi başarmıştır.

Bu bölümde, nöron hasarına bağlı sinir hastalıklarının çok yaygın olduğu günümüzde, tanisitlerin bu çok yönlü özellikleri ile sinir sistemi üzerindeki düzenleyici etkileri bir arada incelenip, değerlendirilecektir.

## 1. EPENDİM HÜCRELERİ

Ependim, merkezi sinir sisteminin (MSS) ventriküler yüzeyini kaplayan, lateral ventriküllerden filum terminale uzanan tek katlı kübik silli epiteldir (1). Başka bir ifadeyle beyin ve medulla spinaliste bulunan boşlukları, epitelyal tarzda döşeyen nöroglia hücrelerine ependim hücreleri adı verilmektedir. Beyinde yer alan lateral, üçüncü ve dördüncü ventriküller ile medulla spinalisteki kanalis sentralisi (Şekil 1) döşeyen ependim hücreleri, prizmatik ya da kübik hücreler şeklindedir. Bu hücreler yüzey alanını arttırmak için apikal mikrovilluslar ile ventriküller lümene uzanan hareketli silyumlara sahiptir (2).

Ependim hücreleri, BOS ile beyin arasında seçici bir engel oluşturarak beyni potansiyel nörotoksik maddelere karşı korumaktadır. Sinir dokuda desteklik ve salgılama işlevlerine sahiptir. Ependim, beynin koroid pleksus adı verilen bölgesinde değişkenlik göstermektedir. Buradaki fonksiyonları beyin omurilik sıvısının (BOS) salgılanmasıdır ve yaklaşık 500 ml/gün BOS burada üretilmektedir. Bunların yanında özelleşmiş ependimal hücreler olarak da bilinen ‘Tanisit hücreleri’, sahip oldukları uzantılarla ependimadan; nöronlara, piyamatere ve kan damarlarına uzantılar göndermektedirler (2).



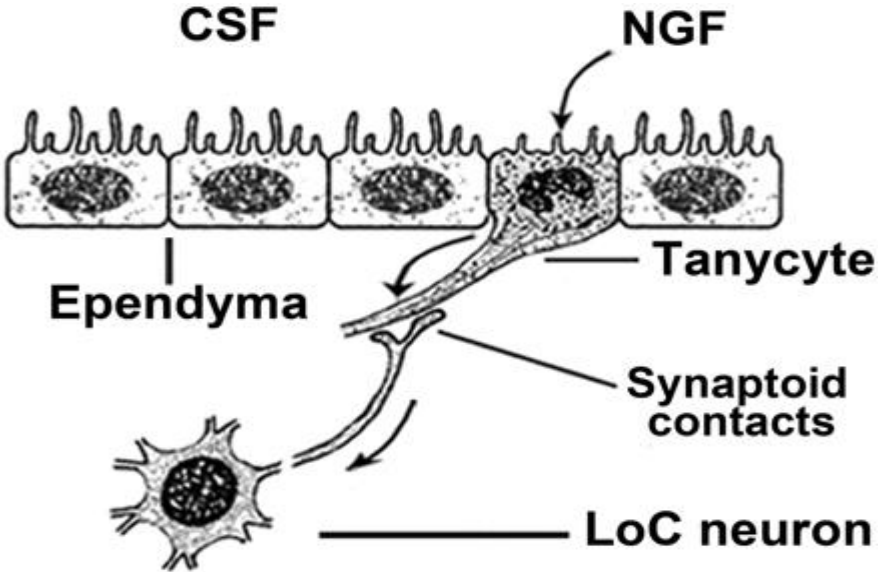
**Şekil 1.** Fare spinal kordunda kanalis sentralisi döşeyen ependim hücrelerinin karakterizasyonu ve immunoelektron mikroskopik görüntüsü (3)

## 2. TANİSİT HÜCRELERİ

Tanisit terimi, Yunanca uzatılmış anlamına gelen tanus kelimesinden gelmektedir. Tanisit hücreleri, 1954 yılında Horstmann tarafından tanımlanmıştır. Horstman bu hücrelerin, ependim hücrelerden farklı olarak, ventrikül duvarından, hipotalamusa uzanan, tek ve uzun bazal bir uzantısı olduğunu gözlemlemiştir. Tanisitler 1970 ve 1980'lerde morfolojilerinden işlevlerine kadar, birçok araştırmaya konu olmuştur. Ancak ileri metodolojik araçların eksikliği araştırmaları sekteye uğratmış ve tanisitlerin asıl rolü hakkında araştırmacılar arasında anlaşmazlıklara yol açmıştır. İmmünohistokimyasal tekniklerdeki gelişmeler, bu alanda yeni araştırmalara olanak sağlamış ve bu hücre üzerindeki bilinmezlikleri ortadan kaldırmıştır (4).

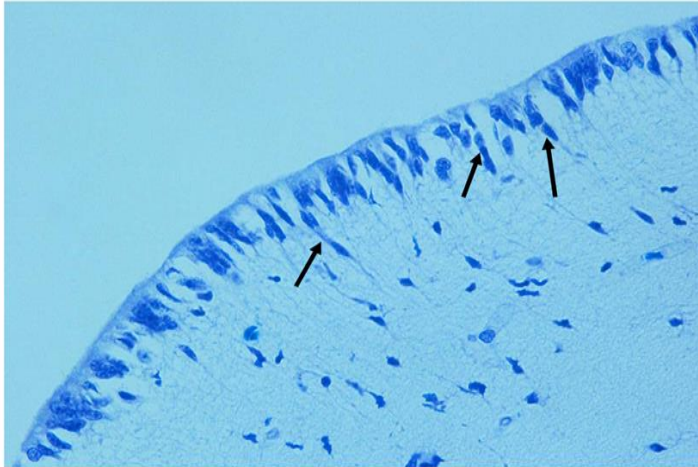
## 2.1. Tanisitlerin Genel Özellikleri

Tanisitler, beyin ventriküllerini döşeyen ve hipotalamusun derinliklerine uzanan, bölgede işlevleri olan özelleşmiş ependimal hücrelerdir. Tanisitler, yetişkin memelilerde ventriküler sistemde ve bu sistemi çevreleyen sirkumventriküler organlarda bulunmaktadır. Sayıca en çok beyin 3. ventriküler bölgesinde ve spinal kordun kanalis sentralisinde yer almaktadır. Tanisitler, lateral ventrikülün duvar popülasyonunun yaklaşık %0,6'sını oluşturmaktadır (4). Tanisit hücrelerinin MSS'den, portal kana BOS yoluyla bir bağ (köprü) kurduğu düşünülmektedir. Tanisitlerin beyin omurilik sıvısından, MSS'ye kimyasal sinyaller iletmesi, BOS ile nöroendokrin olaylar arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (Şekil 2) (5, 6).



**Şekil 2.** BOS ile nöron arasındaki, nöroendokrin bağlantıyı sağlayan tanisit hücresi (7)

Tanisitler, sıçanlarda gebeliğin son iki günü içinde gelişmeye başlar ve yaşamın ilk ayında tam farklılaşmaya ulaşınca kadar bu gelişimlerine devam ederler (8). Radial gliya hücreleri, embriyonik beynin önemli bir bileşenidir. Tanisitler ise, radial gliya hücreleri ve astrositler ile bazı özellikleri paylaşmaktadır. Tanisitlerin yapısı ve konumu, bazı araştırmacıların, onları yaşamları boyunca hipotalamusta kalan radial gliya hücreleri gibi görmelerine neden olmuştur. Bu da bazı bilim insanlarında, bu hücrelerin aynı soydan geldiği inancına yol açmıştır (Şekil 3) (9). Buna karşılık, tanisitler kendilerini radial gliya hücrelerinden ayırt eden kesin karakteristik özelliklere sahiptir (10). Örneğin tanisitler, radial gliya hücrelerinde bulunmayan birçok protein içerirler. Sonuç olarak mevcut kanıtlar tanisitlerin, radial gliya hücrelerinden köken aldığını gösterse de, bunlar, astrosit haline değil kendi alt popülasyonlarına dönüşürler (11).



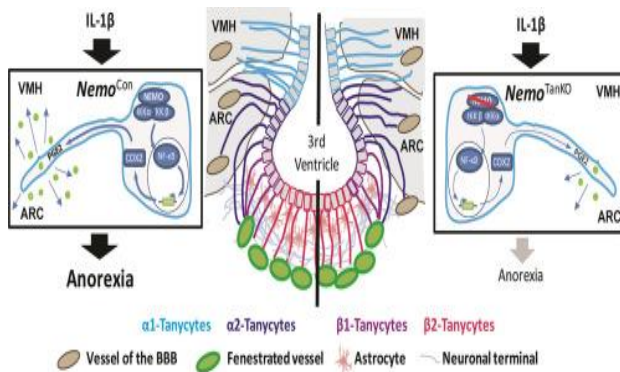
**Şekil 3.** 30. gestasyonel gebelik haftasına ait fetusta, lateral ventrikülü döşeyen tanisitlerin köken aldığı radial gliya hücreleri (okla işaretli) (12)



## 2.2. Tanisitlerin Alt Tipleri

Tanisitlerin konum, bölgesel ilişki, morfoloji, sitokimya, ince yapı ve belirli işlevler gibi her birinin kendi ayrı karakteristik özellikleri olan, dört farklı alt tipi bulunmaktadır. Bu alt-tipler:  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  ve  $\beta 2$ 'dir (13).  $\alpha$  tanisitleri üçüncü ventrikül lümeniyle, medial basal hipotalamusun damarları ve nöronları arasında köprü oluştururken;  $\beta$  tanisitleri, ventriküler BOS ve portal kan arasındaki anatomik bağlantıyı sağlamaktadır (11).

$\alpha 1$  tanisitleri ventromedial çekirdeğin alanını ve dorsomedial çekirdeğin bir bölümünü kaplar ve bazal uzantılarını bu çekirdeklere doğru gönderirler.  $\alpha 2$  tanisitleri ise arkuat çekirdeğinin alanını kaplar ve bunların birçoğu uzantılarını bu çekirdeğin içerisine doğru gönderirler.  $\beta 1$  tanisitler ise uzantılarını median eminence'in latero external bölgesine gönderirken,  $\beta 2$  tanisitler ise sahip olduğu uzantılarını median eminence'in median bölgesine gönderirler (Şekil 4) (13, 14).



**Şekil 4.** 3. Ventrikül duvarını döşeyen  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$  ve  $\beta 2$  tanisitlerin dağılımı (13)

Bu dört grup tanisitler birbirlerine yakın yer alırlar ve beslenme merkeziyle ilgili nöronal ağlar (Şekil 4) ile bağlantı kurarlar. Ayrıca bu alt tiplerin her biri farklı ve önemli fonksiyonel molekülleri ortaya çıkarır. Bunlara örnek olarak; glukoz ve glutamat taşıyıcılar, periferik hormonlar, nöropeptidler için reseptör serileri, büyüme faktörünü dönüştürücü moleküller ve özel bir protein olan P85 verilebilir. Bu moleküler değişiklikler, dört farklı tanisit in işlevsel farklılıklarından ortaya çıkmaktadır ve tanisitler bu molekülleri taşımak için ayrı mekanizmalar kullanmaktadır (11).

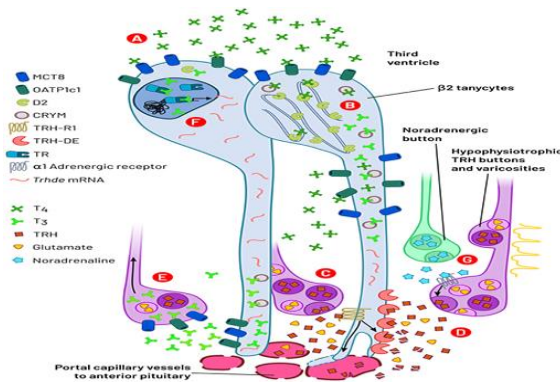
### 2.3. Tanisitlerin Histolojik ve Fizyolojik Özellikleri

Tanisitler, nöroglia grubu hücrelerden olup; BOS ile portal kapillerler arası köprü kuran ve nöroendokrin fonksiyonlara sahip bipolar hücrelerdir. Tanisitlerin, BOS içeriğini hipotalamustaki nörosekretuar hücrelere taşıdıkları düşünülmektedir. Tanisitler bu işlevi, bu oluşumlar arasındaki sinyalleri düzenleyerek gerçekleştirmektedir. Bipolar hücreler olan tanisitlerin, bazal tarafı nöronlar ve kapiller damarlar ile ilişkiliyken, apikal tarafı da ventriküllerdeki serebral sıvı ile ilişkilidir (11).

Tanisitlerle, ependim hücreleri arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Ependimal hücreler kabaca kuboiddir, birçok siliyaya sahiptir ve sadece çok kısa bir uzantıya sahiptir. Buna karşılık tanisitler ise, sillerden, mikrovilluslardan ya da diğer özelleşmiş apikal hücre uzantılarından yoksundur. Fakat tanisitler de beyin parankimasına uzanan, uzun çıkıntılara sahiptir (15). Tanisitlerin uzantıları birkaç yüz mikron uzunluğunda olabilir (16). Tanisitlerin bu uzun periferik uzantıları,

ependim duvarı ile beyin parankiması, kan damarları, sinir lifleri ile hipotalamustaki çekirdekleri bağlamaktadır. Tanisitler, sahip oldukları uzantılarıyla çekirdek içine doğru uzanarak, enerji dengesini kontrol etmektedirler. Bu uzantılar aynı zamanda çekirdeklerde yer alan nöronlarla sıkı bir kontak kurulmasını da sağlarlar. Sonuç olarak, tanisitler, vücut ağırlığının kontrolünü sağlayan, hipotalamik ağırlık bir bileşeni olarak hareket ederler (15).

Tip I ve II tiroksin deiyodinaz enzimleri, T<sub>4</sub>'ten T<sub>3</sub> meydana getirmekte olup, bu sayede tiroid hormonunu da aktifleştirirler. Bunlardan deiyodinaz tip II, BOS da baskın olup, tanisitlerin tüm alt tiplerinde lokalizedir (Şekil 5) (14, 17). Bunun yanında tanisitlerde; testosteron ve progesteronun, sırasıyla dihidrotestosteron ve dihydroprogesterona dönüştürülmesinden sorumlu olan 5- $\alpha$  redüktaz enziminin varlığı da gösterilmiştir (18). Ayrıca seks steroidleri, nöroendokrin sekresyonları düzenleyen farklı büyüme faktörlerinin hipotalamik tanisitler tarafından sentezini, birikimini ve salınımını etkilerler (19, 20).

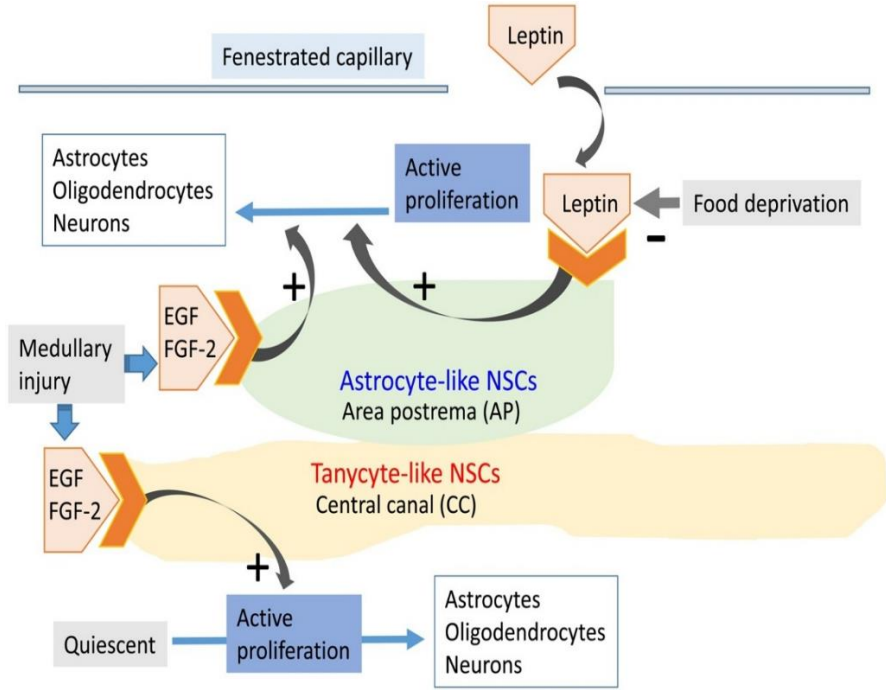


**Şekil 5.**  $\beta_2$  tanisitlerde, deiyodinaz tip II enzimi aracılığıyla, T<sub>4</sub>'ün T<sub>3</sub>'e dönüşümü (17)

Tanisitler GLUT-1 ve GLUT-2 glukoz taşıyıcı molekülleri bünyesinde bulundurulur. Tanisitlerin, endim hücreleriyle birlikte bu iki glukoz taşıyıcısını içermeleri, bu hücrelerin hipotalamusta glukoz algılanmasında rol oynadığını düşündürmektedir (21). Bu sonuçlar araştırmacıların; tanisit hücrelerinin, BOS glikoz düzeylerinin ayarlanmasında işlevi olduğunu düşünmelerine yol açmıştır (22).

#### **2.4. Nöral Kök Hücre Olarak Tanisitler**

Nöral kök hücreler, kendilerini yenileyebilme ve kendilerinden asimetrik bölünme ile başka hücre meydana getirme kapasitelerine sahip hücrelerdir (23, 24). Yetişkin bir beynin iki bölgesi, lateral ventrikülün subventriküler bölgesi ve hipokampusun dentate gyrusu nöral kök hücreler içerir. Bunların yanında hem  $\alpha$ , hem de  $\beta$  tanisitler, tek olmamalarına rağmen, bu nöral kök hücre popülasyonunun önemli bileşenlerini oluşturmaktadırlar (15). Bunların yanında medulla oblongata'da bulunan iki tip nöral kök hücreden biri olan tanisit benzeri nöral kök hücreler, astosit benzeri nöral kök hücreler ile birlikte; oligodendrositler, astositler ve nöronlara diferansiye olabilirler. Bunlardan kronik leptin tedavisi, astosit benzeri nöral kök hücrelerin proliferasyonunu desteklerken; aynı durum tanisit benzeri nöral kök hücreler için geçerli değildir (Şekil 6) (25).



**Şekil 6.** Tanisit ve astrosit benzeri nöral kök hücrelerin; astrosit, oligodendrosit ve nöronlara diferensiyasyonu (25)

Tanisitlerin yetişkin memeli beyinde potansiyel somatik kök hücreler olduğu ifade edilmektedir, ancak bunların rejeneratif ve tümörojenik kapasiteleri tam olarak bilinmemektedir (26). Bu hücreler, kendilerini kök hücreler ile ilişkilendirilmesini sağlayan sinyal sistemlerinin bazılarını sahiptirler; ATP'yi açığa çıkarırlar, P2Y1 reseptörüne sahiptirler, NTPDase2 açığa çıkarırlar (27) ve güçlü  $Ca^{2+}$  dalgaları ile bu reseptörlerin aktivasyonuna karşılık verirler (28). Hem sıçanlar da, hem de insanlar da, nöral prekürsör hücrelerle ilişkili olarak tanisitler; nestin (29, 30), vimentin (31), ve doublecortin benzeri protein (32) açığa çıkarırlar. Yapılan son çalışmalarda bazı tanisitlerin,

subventriküler bölge ve dentat girus da nöral kök hücrelerin bir marker'ı olan, Sox2'yi açığa çıkardığı ortaya konulmuştur (33, 34).

Tanisitlere yakın olan nöronlardan salınan lokal sinyaller, tanisitleri uyarak proliferere ve differensiye olmasına katkıda bulunmaktadır (15). Tanisitler, glutamate reseptörleri (35) ile dopamine duyarlı elementler (22) açığa çıkararak, lokal nörotransmitterler de dinamik değişikliklere yol açmaktadırlar (15). Nöronal aktivitede meydana gelen bu lokal değişiklikler de, median eminence'deki tanisitlerin proliferasyon ve diferansiyasyonunu etkilemektedir. Ayrıca tanisitler, trofik faktör kaynağı olup, sadece nöronal fonksiyonları etkilemekle kalmaz, aynı zamanda çoğalan hücrelerin diferansiyasyonunu da etkilemektedir (15). Bunların yanında tanisitler, nöroenezle ilgili olarak NGF (Sinir Büyüme Faktörü) ve IGF (İnsülin benzeri büyüme faktörü) faktörlerini açığa çıkarma yetisine sahiptir (22).

Merkezi sinir sistemi nöronlarına uygun substrat verildiğinde, aksonların rejenere olabildiği bilinmektedir (36). Dolayısıyla aksonların rejenerasyon başarısızlığının altında, bunların rejenerasyon kapasitelerinin, bulundukları mikro ortamlar tarafından engellenmesi yatmaktadır (37). Günümüzde, omuriliğin travmatik yaralanmaları sonrasında, aksonal rejenerasyonu tetiklemesi amacıyla bir takım tedavi stratejileri uygulanmaktadır (38). Periferik veya merkezi akson rejenerasyonunu desteklemek için Schwann hücreleri (39) veya koku alma ensheathing glia (OEG) hücreleri (40) kullanılarak yapılan çalışmalar buna örnek verilebilir. Bu hücrelerin dışında, mediobasal hipotalamus içinde yer alan gliyal bir hücre tipi olan tanisitlerin de,

aksonal rejenerasyonu desteklediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (41). Dolayısıyla tanisit transplantasyonu, diğer bazı gliyal hücrelerle birlikte, omurgalıların aksonal rejenerasyonunu desteklemek amacıyla, bir tedavi aracı olarak kullanılabilir.

## SONUÇ

İnsan metabolizmasının düzenlenmesinde tanisitlerin çok önemli görevlerinin olduğu ortaya konulmuştur. Tanisitlerin; Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)'nın taşınımı, Gonadotropin salgılatıcı hormon (Gn-RH) salınımındaki rolü, GLUT-1 ve GLUT-2 glikoz taşıyıcısı moleküllerine sahip olması ve tiroid hormonunu aktifleştiren deiyodiaz tip II'yi içermesi gibi işlevleri bunlara örnek olarak verilebilir. Tanisit hücrelerinin geniş fonksiyonel rolü, bu hücrelerin popülerliğinin giderek artmasına ve üzerinde yeni çalışmaların yapılmasına yol açmaktadır.

Lezyonlu aksonların rejenerasyonunun, tanisit hücrelerinin lezyonlu bölgeye uygulanmasıyla birlikte iyileşme göstermesi, bu hücrelere olan ilgiyi daha da artırmaktadır. Bu hücrelerin aynı zamanda nöral kök hücre gibi hareket ettiğinin ortaya konulması ise, tanisitlerin, nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere birçok nörolojik hastalıkta, medikal tedavi amacıyla da kullanılabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak bu konularda yapılacak multidisipliner çalışmalar, günümüzde etkin tedavisi olmayan pek çok nörolojik hastalığın tedavisinde umut ışığı olacaktır.

## KAYNAKLAR

- 1) Del Bigio MR. Ependymal cells: biology and pathology. *Acta neuropathologica*. 2010; 119(1): 55-73.
- 2) Williem K. Ovalle, Patrick C Nahirney. *Netter Temel Histoloji*. Çeviri Editörleri: Müftüoğlu S, Kaymaz F, Atilla P. Türkiye: Güneş Tıp Kitabevleri; Ankara, 2009.
- 3) Meletis K, Barnabé-Heider F, Carlén M, Evergren E, Tomilin N, Shupliakov O, Frisén J. Spinal cord injury reveals multilineage differentiation of ependymal cells. *PLoS biology*. 2008; 6(7): e182.
- 4) Doetsch F, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 1997; 17(13): 5046–61.
- 5) Mullier A, Bouret SG, Prevot V, Dehouck B. Differential distribution of tight junction proteins suggests a role for tanycytes in blood-hypothalamus barrier regulation in the adult mouse brain. *The Journal of comparative neurology*. 2010; 518(7): 943–62.
- 6) Langlet F, Mullier A, Bouret SG, Prevot V, Dehouck B. Tanycyte-like cells form a blood-cerebrospinal fluid barrier in the circumventricular organs of the mouse brain. *The Journal of comparative neurology*. 2013; 521(15): 3389–405.
- 7) Feng CY, Wiggins LM, Von Bartheld CS. The locus ceruleus responds to signaling molecules obtained from the CSF by transfer through tanycytes. *Journal of Neuroscience*. 2011; 31(25): 9147-9158.
- 8) Bruni JE, Clattenburg RE, Millar E. Tanycyte ependymal cells in the third ventricle of young and adult rats: A Golgi study. *Anat. Anz*. 1983; 153: 53–68.
- 9) Wittkowski W. Tanycytes and pituicytes: Morphological and functional aspects of neuroglial interaction. *Microsc. Res. Tech*. 1998; 41: 29–42.
- 10) Chiu-Ming Wena, Chun-Shun Wang, Tzu-Chuan China, Shih-Ting Cheng, Fan-Hua Nan. Immunochemical and molecular characterization of a novel cell line derived from the brain of *Trachinotus blochii* (Teleostei, Perciformes): A fish



- cell line with oligodendrocyte progenitor cell and tanycyte characteristics  
Comparative Biochemistry and Physiology. Part A 156 2010; 224–231.
- 11) Rodríguez EM, Blázquez JL, Pastor FE, Peláez B, Peña P, Peruzzo B, Amat P.  
Hypothalamic tanycytes: a key component of brain-endocrine interaction.  
International review of cytology. 2005; 247: 89–164.
  - 12) Lavezzi AM, Corna MF, Matturri L. Ependymal alterations in sudden intrauterine  
unexplained death and sudden infant death syndrome: possible primary  
consequence of prenatal exposure to cigarette smoking. Neural Dev. 2010;  
155: 118–127.
  - 13) Böttcher M, Müller-Fielitz H, Sundaram SM, Gallet S, Neve V, Shionoya K,  
Schwaninger M. NF- $\kappa$ B signaling in tanycytes mediates inflammation-induced  
anorexia. Molecular metabolism. 2020; 39: 101022.
  - 14) Ebling FJ, Lewis JE. (2018). Tanycytes and hypothalamic control of energy  
metabolism. Glia. 2018; 66(6): 1176-1184.
  - 15) Bolborea M, Dale N. Hypothalamic tanycytes: potential roles in the control of  
feeding and energy balance 2013; 36: 2.
  - 16) Krisch B, Leonhardt H. The functional and structural border of the neurohemal  
region of the median eminence. Cell Tissue Res. 1978; 192: 327–39.
  - 17) Rodríguez-Rodríguez A, Lazcano I, Sánchez-Jaramillo E, Uribe RM, Jaimes-Hoy  
L, Joseph-Bravo P, Charli JL. Tanycytes and the control of thyrotropin-  
releasing hormone flux into portal capillaries. Frontiers in Endocrinology.  
2019; 10: 401.
  - 18) Pelletier G, Luu-The V, Labrie F. Immunocytochemical localization of 5 alpha-  
reductase in rat brain. 1994; 5(5): 394-9.
  - 19) Garcia-Segura LM, McCarthy MM. Minireview: Role of glia in neuroendocrine  
function. Endocrinology. 2004; 145: 1082–1086.
  - 20) Garcia-Segura LM, Melcangi RC. Steroids and glial cell function. Glia. 2006;  
54(6): 485-498.
  - 21) Dakic T, Jevdjovic T, Lakic I, Djurasevic SF, Djordjevic J, Vujovic P. Food for  
thought: short-term fasting upregulates glucose transporters in neurons and

- endothelial cells, but not in astrocytes. *Neurochemical research*. 2019; 44(2): 388-399.
- 22) Garcia-Segura, Chowen JA, Naftolin F. *Front. Neuroendocrinol*. 1996; 17: 180–211.
- 23) Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science*. 2000; 287: 1433–1438.
- 24) Suh H, ve ark. In vivo fate analysis reveals the multipotent and self-renewal capacities of Sox2+ neural stem cells in the adult hippocampus. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 515–528.
- 25) Nambu, Y, Ohira K, Morita M, Yasumoto H, Kurganov E, Miyata S. Effects of leptin on proliferation of astrocyte-and tanycyte-like neural stem cells in the adult mouse medulla oblongata. *Neuroscience Research*. 2021.
- 26) Mu W, Li S, Xu J, Guo X, Wu H, Chen Z, Wu QF. Hypothalamic Rax+ tanycytes contribute to tissue repair and tumorigenesis upon oncogene activation in mice. *Nature Communications*. 2021; 12(1): 1-15.
- 27) Braun N, Sévigny J, Mishra SK, Robson SC, Barth SW, Gerstberger R, Zimmermann H. Expression of the ecto-ATPase NTPDase2 in the germinal zones of the developing and adult rat brain. *European Journal of Neuroscience*. 2003; 17(7): 1355-1364.
- 28) Frayling C, Britton R, Dale N. ATP-mediated glucosensing by hypothalamic tanycytes. *The Journal of physiology*. 2011; 589(9): 2275-2286.
- 29) Baroncini M, et al. Morphological evidence for direct interaction between gonadotrophin-releasing hormone neurones and astroglial cells in the human hypothalamus. *J. Neuroendocrinol*. 2007; 19: 691–702.
- 30) Wei LC, et al. Nestin-containing cells express gliyal fibrillary acidic protein in the proliferative regions of central nervous system of postnatal developing and adult mice. *Brain Res. Dev. Brain Res*. 2002; 139: 9–17.
- 31) Bolborea M, et al. Melatonin controls photoperiodic changes in tanycyte vimentin and neural cell adhesion molecule expression in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus*). *Endocrinology*. 2011; 152: 3871–3883.

- 32) Saaltink DJ, et al. Doublecortin and doublecortin-like are expressed in overlapping and non-overlapping neuronal cell population: implications for neurogenesis. *J. Comp. Neurol.* 2012; 520: 2805–2823.
- 33) Miyagi S, et al. The Sox2 regulatory region 2 functions as a neural stem cell-specific enhancer in the telencephalon. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 13374–13381.
- 34) Lee DA, et al. Tanycytes of the hypothalamic median eminence form a diet-responsive neurogenic niche. *Nat. Neurosci.* 2012; 15: 700–702.
- 35) Diano S, Naftolin, F. Horvath TL. *J. Neuroendocrinol.* 1998; 10: 239–247.
- 36) Aguayo A, David SV, Richardson P, Bray G. Axonal elongation in peripheral and central nervous system transplants. *Adv. Cell. Neurobiol.* 1982; 3: 215–314.
- 37) Carbonetto S. Facilitory and inhibitory effects of glial cells and extracellular matrix in axonal regeneration. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1991; 1: 407–413.
- 38) Stichel CC, Müller HW. The CNS lesion scar: new vistas on an old regeneration barrier. *Cell and tissue research.* 1998; 294(1): 1-9.
- 39) Martin D, Robe P, Franzen R, Delree P, Schoenen J, Stevenaert A, Moonen G. Effects of Schwann cell transplantation in a contusion model of rat spinal cord injury. *Journal of neuroscience research.* 1996; 45(5): 588-597.
- 40) Li PM, Field, Raisman G. Regeneration of adult rat corticospinal axons induced by transplanted olfactory ensheathing cells. *J. Neurosci.* 1998; 18: 10514–10524.
- 41) Prieto M, Chauvet N, Alonso G. Tanycytes transplanted into the adult rat spinal cord support the regeneration of lesioned axons. *Experimental neurology* 2000; 161(1): 27–37.

## BÖLÜM 3

### YETİŞKİN İNSANLARDA NÖROGENEZİS

Doktora Öğrenci Fikri ERDEMCI<sup>1</sup>

Arş. Gör. Fırat AŞIR<sup>2</sup>

Dr. Öğr. Üyesi Fatih TAŞ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kurum: Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

E-posta: fikri.erdemci@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8083-0183

<sup>2</sup>Kurum: Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

E-posta: firatasir@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6384-9146

<sup>3</sup>Kurum: Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye

E-posta: ftas85@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-9817-4241



## GİRİŞ

Yetişkin beyin plastisitesinin ayrılmaz bir parçası olan yetişkin nörogenezis oluşumunun genel olarak kabul görmesi 1990'ların sonuna denk gelmiştir (1). İlk keşfinden bu yana, yetişkin nörogenezisi ve nöral kök hücre araştırmaları, nörobilim, gelişim biyolojisi ve rejeneratif tıbbın birçok yönünü etkilemiş ve giderek genişleyen bir alan haline gelmiştir (2). Her ne kadar beyindeki nöronların birçoğunun doğumdan önce geliştiği ve hiç bir zaman bölünmediği doğru olsa da, yeni nöronların birçok memelide yaşamları boyunca beyindeki en az iki farklı bölgede kök hücreler tarafından devamlı olarak oluştuğu (nörogenez) ortaya konulmuştur. Bu bölgeler hipokampus (hafıza oluşumu ile birlikte bilişsel işlevler için önemli fonksiyonları olan korteksin altındaki denizataı şeklindeki yapı) ve olfaktör bulbustur (OB) (nazal kavitenin üstünde bulunan ve koku alma duyusu için önemli olan bir yapı) (3).

Yetişkin nörogenezis, genel olarak dört temel aşamayı içermektedir. Bu aşamalar sırasıyla sessiz yetişkin nöral kök hücrelerin (NSC'ler) gelişimi ve proliferasyonu, özelleşmiş hücre tipine dönüşümü, olgunlaşmamış öncül nöronların diferansiye olabilme, matürasyon ve hayatlarını sürdürmeleri ile beyin dokusuna entegrasyonudur (4). Yetişkin nörogenezis, progenitör hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşmasıyla bu hücrelerin göç etmesini ve olgunlaşmasını kapsamaktadır (5). Her ne kadar insanlarda yetişkin nörogenezisin, embriyonik dönemle kıyaslandığında çok düşük seviyelerde ve beynin sadece iki zonunda meydana geldiği gösterilmiş (6) olsa da, sağlıklı

bireylerde diğer muhtemel nörojenik nişler hakkında tartışmalar halen devam etmektedir. Bu bölgeler: amigdala, neokorteks, striatum, hipotalamus (7, 8), prefrontal korteks (9), optik sinir, korpus kallosum, medulla spinalis (10) ve piriform kortekstir (9, 11).

Morfojenler, nörotransmitterler, büyüme faktörleri, transkripsiyon faktörleri ve epigenetik faktörler yetişkin nörogenezisini etkilemektedir (12). Bunun yanında dopamin (13), serotonin (14,15) ve glutamat (16) benzeri nörotransmitterler, yetişkin ve embriyonik nörogenezisin düzenlenmesinde son derece önemlidirler (17). Günümüzde yetişkin nörogenezisi anlamaya yönelik farklı çalışma yöntemleri yapılsa da (18), yaygın kullanılan yaklaşımlar geleneksel histolojik tespit ve doku takip yöntemlerine, boyamalara ve mikroskopik analizlere dayanmaktadır (19). Yetişkin insan nörogenezisinin yaş, travma ve bazı hastalıklardan etkilendiği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (20). Yaşlanmayla birlikte nöral kök hücre sayısının ve işlevlerinin azalması daha düşük sayıda yeni nöron oluşumuna yol açar ve bu durum öğrenmede, hafızada ve onarımda azalmaya sebebiyet vermektedir (21).

Yaralanmaya bağlı gelişen nörogenezisin fonksiyonel olarak önemi belirsizliğini korumakla beraber, nörogenezis, hücre replasmanı veya dolaylı mekanizmalarla beyin onarımına ve iyileşmesine yardımcı olabilir. Yapılan çalışmalar, intraserebral kanamanın yol açtığı inflamatuvar sürecin nörogenezisi artırabileceğini göstermektedir (22). Bunun yanında yetişkin nörogenezin hastalık/inflamasyon gibi çevresel faktörler tarafından güçlü bir şekilde baskılandığı da ifade edilmektedir

(23-24). Ayrıca anormal yetişkin nöroenezisin, Alzheimer hastalığı (AD), Parkinson hastalığı (PD), Huntington hastalığı (HD), Demiyelinizan hastalıklar, inme, epilepsi ve depresyon gibi hastalıklarla bağlantılı olduğu bilinmektedir (25).

Hayvanlarda, yeni oluşturulan nöronların, işlevsel bir role sahip olacak önemli miktarda yeni nöron ürettikleri doğrudan veya dolaylı olarak gösterilmiş olsa da, insanlarda bu sürecin kapsamına ilişkin veriler hala yetersizdir ve insanlardaki işlevsel rolünü tanımlamak zordur (26). Bunun anlaşılabilmesi için kapsamlı ve multidisipliner çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

### 1. Nöroenezisin Gelişimi

Nöroenezis, nöral kök hücrelerden (NSC'ler) yeni nöronların oluşması sürecidir. Beynin çoğu bölgesinde, bu süreç embriyonik gelişim esnasında kısa bir sürede gerçekleşir ve doğumdan kısa bir süre sonra perinatal dönemde son bulur (27,28). Bunun yanında, nöroenezis doğumdan sonraki dönemde ve yetişkinlik süresince dentat girusun (DG) subgranüler zonu (SGZ) ile lateral ventriküllerin lateral duvarını çeviren ventriküler subventriküler zonunda devam eder (V-SVZ) (29).

Yetişkin nöral kök hücrelerin biyolojisiyle ilgili literatürlerin büyük bir kısmı, kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Bu çalışmalar, subgranüler zondaki ve ventriküler subventriküler zondaki nöral kök hücrelerin birçok benzerlik gösterdiğini, yalnız gelişimlerinde ve organizasyonlarında farklılık gösteren iki ayrı hücre popülasyonu olduğunu ortaya koymaktadır (30,31). Bununla birlikte



gerek ventriküler subventriküler zondaki, gerekse subgranüler zondaki nöral kök hücreler, morfolojik olarak olgun astrosit hücrelerine benzerlik göstermektedirler (30,31).

Geleneksel olarak sadece embriyonik ve perinatal dönemlerde olduğu bilinen nörogenezisin, postnatal (PN) sıçan hipokampus dentat granül hücrelerinde (DGH) de olduğu gösterilmiştir. Sonraki çalışmalar ile yeni oluşan bu nöronların yetişkin merkezi sinir sistemine (MSS) entegrasyonu belirlenmiş ve multipotent nöral kök hücreler (NKH) yetişkin memeli beyninden izole edilmiştir. Metodolojik alanlarda yaşanan gelişmeler, tüm memelilerde yaşam boyu devam eden nörogenezin olduğunu ortaya koymuştur (32). Bunun yanında embriyonik nörogenezisin gelişimi ile hipokampal nörogenezisin gelişimi fonksiyonel olarak birbirinden farklıdır. Yetişkin hipokampal nörogenezisin aktiviteye bağlı olduğu tahmin edilmektedir (33). Yetişkin nörogenezisinin düzenlenmesinde ve modülasyonunda, birçok intrinsik yol (sinyal iletim yolu ve epigenetik veya genetik modülasyon yolları gibi) veya ekstrinsik yol (vasküler ve immün sistem yolları, metabolik büyüme faktörü modülasyonu) bulunmaktadır (34).

Nöral kök hücreler, yetişkin bireylerde nişin nörojenik fonksiyonlarını korurken, embriyolarda ve yeni doğanlarda ise nişin kurulmasına katkıda bulunan çevresel moleküllere karşı son derece duyarlıdır. Yetişkinlerde nöral kök hücreler kan damarlarına yakındır. Vasküler hücreler, yaşam boyunca MSS germinal bölgelerine yakın olan hücrelerdir ve nöral kök hücreler için bir niş oluşturdıkları ifade edilmektedir. Ayrıca damarlanma, nöral kök hücrelerin

proliferasyonunda, taşınmasında ve farklılaşmasında temel düzenleyici olarak rol oynamaktadır (35).

Yapılan araştırmalar, davranış faktörlerinin birçoğunun yetişkin nöroenezisini düzenlediğini göstermektedir. Koşma ve çevresel uyarıların artması nöroenezisi indükleyebilirken (36,37), kronik stres ise nöral kök hücrelerin çoğalmasını baskılayarak engelleyebilmektedir (38). Bununla beraber nöronal gelişim sürecini meydana getiren içsel mekanizmaların, bu mekanizmalara etkide bulunan düzenleyici olaylardan ayırt edilmesi gerekmektedir. Yetişkin nöroenezisin transkripsiyonel kontrolü, nöronal gelişimin omurgasını temsil ederken, düzenleyici olaylar bu omurgayı değiştirmez, sadece modüle eder (39).

## 2. Subventriküler Bölge

Subventriküler zondaki yetişkin nöroenezis, beynin nörobiyolojisinin anlaşılmasında ve birçok nörolojik bozuklukta terapi için kullanılabilme potansiyeline sahip olduğundan yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Yetişkin nöroenezisinin araştırılması, in vivo nöral kök hücrelerin karakterizasyonundaki zorluklardan dolayı son derece karmaşıktır (40). Bunun yanında, tek hücreli transkriptomik çalışmalar, nöral kök hücrelerde ve bu hücrelerin nöronal soylarında belirteç ekspresyonuna dair daha ayrıntılı bilgiler sağlamaktadır (40).

İnsan subventriküler zonu anatomik olarak dört farklı katmandan oluşmaktadır. Bu katmanlar, ventriküler boşluğu kaplayan tek bir ependimal hücre katmanı (lamina I), çok az hücre gövdesi içeren ancak

yoğun bir glial fibriler asit proteini (GFAP) ağını barındıran hiposelüler katman (lamina II), pozitif astrositik süreçler ile yerleşik nöral kök hücrelere sahip olan astrositik bir şerit (lamina III), astrosit şeridi ve beyin parankimi ile lamina III arasında bir geçiş bölgesi olarak hizmet eden, yoğun miyelinli bölgeden (lamina IV) oluşmaktadır (41,42). İnsan subventriküler zonundaki her bir katman, nöroblast göçünü ve nörogenezis sürecini destekleyen farklı hücre tipleri içermektedir (43).

Septum, medial ganglionik tepe, lateral ganglionik tepe ve embriyonik korteks, yetişkin ventriküler-subventriküler bölgenin sırasıyla medial, ventral, lateral ve dorsal yönlerini dolduran nöral kök hücreleri oluşturmaktadır. Bu bölgeler arasında, gelişim sırasında daha önce gözlemlendiği gibi, geçiş bölgelerini tanımlayan nöral kök hücrelerin karışımı meydana gelmektedir (44).

Gerek yeni doğanlarda, gerekse yetişkin insan ventriküler subventriküler zonunda nöral kök hücre varlığı ve bu bölgede nöronal göç olup olmadığını anlamak için çalışmalar yapılmaktadır (45). Çok az sayıda çoğalabilen bu hücrelerin, doğum sonrasında insan ventriküler subventriküler zonunda bulunduğu ortaya konulmuş ve nöral kök hücre özelliği gösteren bu hücreler, bu bölgeden (V-SVZ) izole edilebilmiştir (46). Subventriküler zonda yer alan bu kök hücrelerin ve nöroblastların hücre artışı, göçü ve değişimi kısmende olsa lipidler tarafından düzenlenmektedir (43).

Yapılan araştırmalar, kemirgenlerde büyük bir nöral kök-öncü hücre popülasyonunun, lateral beyin ventriküllerinin duvarlarında bulunan

ventriküler-subventriküler zonda kaldığını; ventriküler-subventriküler zondaki nöral kök hücrelerin çok miktarda nöroblast ürettiklerini; bu hücrelerin uzun bir yoldan olfaktör bulbusa (OB) göç ettiklerini ve burada internöronlara farklılaştıklarını göstermiştir (45). Bunun yanında yetişkin insanlarda ventriküler subventriküler zonun histolojisi, kemirgenlerde olduğundan çok daha farklı bir organizasyona sahiptir. Çok az sayıda göç eden genç nöron (tip A hücreler) morfolojisi ve işaret ekspresyonuna (örneğin DCX) sahip hücre gözlenmiştir. İnsan ventriküler subventriküler zonu, büyük ölçüde hücrelerden yoksun, astrositlerin ve ependimal hücrelerin yoğun olduğu belirgin bir boşluk katmanına (GAP) sahiptir (46,47).

Yetişkin bireylerde nörogenesis süreci; nöral kök hücrelerin proliferasyonu, soy bağılılığı, fonksiyonel nöronlara dönüşmesi ve bu hücrelerin hayatta kalması ile mevcut beyin yapısına entegre olması dahil bir grup hücresel programın düzenlenmesini gerektirmektedir (48). Nörogenesis, nöral kök hücrelerin bulunduğu nişten ortaya çıkan sinyallerle modüle edilir ve bu durum, nöral kök hücrelerin çevresel moleküllere yüksek oranda cevap verdiklerini göstermektedir (48). Subventriküler zonun nörojenik cevapları, bazı koşullarda bozulur ve bu durum yaşlanma, nörodejeneratif hastalıklar, psikiyatrik bozukluklar ve beyin hasarı gelişimi açısından, araştırmacılar tarafından yoğun bir şekilde çalışılmaktadır (48). Subventriküler zon, yetişkin nörogenesisin anahtar bölgesi olup, nörodejeneratif hastalıklar, bazı psikiyatrik hastalıklar, beyin tümörleri ve travmaları gibi durumlarda aktif olarak rol oynadığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (43). Bunların

yanında subventriküler bölgedeki nöroenezis, nöronlara koku alma yeteneği de kazandırır. Bu durum hafıza ve koku/feromon benzeri koku alma davranışları için önemlidir (49).

İskemik inme (middle cerebral artery occlusion) tarzındaki beyin hasarı, nöral kök hücrelerin artmasına ve nöroblast oluşumuna neden olur (50). Bu nöroblastlar, astrositlere ve nöronlara farklılaşmak üzere yaralanma bölgesine göç ederler (50,51). Subventriküler zonda oluşan nöronlar, inme iyileşmesinde kritik bir önem taşıdıklarından, nöroblast göçünün bloke olması lezyonların boyutlarının büyümesine ve davranışsal sonuçların kötüye gitmesine sebep olur (51). İnme sekelleri temel olarak nöronal yaralanmalardan kaynaklanmaktadır. Nöral kök hücrelerin mikro ortamını etkileyen önemli faktörlerden biri oksijendir ve oksijen seviyesi, nöral kök hücrelerin nöroenezisini arttırmak için kullanılır (52). Yine de, insanlarda inmeye bağlı gelişen nöroenezis süreci, yeterli fonksiyonel iyileşmeyi sağlayamamaktadır (40).

Travmatik beyin hasarı (TBH) ve bununla ilgili yaşanan komplikasyonlar birçok insanın yaşamını yitirmesine yol açmaktadır (53, 54). Subventriküler zonun, korteksle birlikte diğer hayati ön beyin çekirdeklerine yakın olması, subventriküler zon kök hücrelerinin nörojenik potansiyeliyle birlikte, göç eden hücrelerin doğal olarak endojen onarımına katkı sağlama ihtimalini artırmaktadır (55).

Subventriküler zon kök hücrelerinin terapötik potansiyelini kullanabilmek adına farklı yöntemler düşünülmüştür (55). Endojen subventriküler hücrelerin, çoğalması, yaralanma bölgesine göç etmesi

ve travmatik beyin hasarlarında kaybedilmiş olan hücre tiplerine farklılaşabilmesi için yerinde moleküler manipölasyon yöntemiyle indüklenebilirler (56). Bunun dışında subventriküler zon hücreleri in vitro olarak manipüle edildikten sonra hücre farklılaşmasını yönlendirmek adına gen yapıları ile genişletilip dönüştürüldükten sonra gerekli görülen alanlara nakledilebilir (57).

Parkinson hastalarında (PH), motor ve bilişsel işlevlerde uzun süreli iyileşmeyi sağlamak adına yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi son derece önemlidir. Alternatif bir tedavi yöntemi, endojen nöral kök hücreleri uyatarak, yeni dopaminerjik nöronlar oluşturmak olabilir (58, 59). Mevcut kanıtlar, PH'larının subventriküler zonunda nöral kök hücre popölasyonunun devam ettiğini göstermektedir (60). Yapılan bir araştırmada PH'larının ölümlerinden sonra subventriküler dokularında yapılan incelemede transkriptom, proteom analizi, metabolizma, hücre iskelet organizasyonu ve transkripsiyonel aktivitede bulunan genler ile proteinlerin ekspresyonundaki değişiklikler ortaya konulmuştur (61). Yetişkin beynindeki nöroenezisin altında yatan mekanizmaların ve sinyal yollarının anlaşılması, etkili bir hücre replasman tedavisiyle birlikte, Parkinson hastaları için çok daha etkili tedavi yöntemleri geliştirmeyi sağlayacaktır (62).

Alzheimer hastası (AH) olan bireylerin beyinlerinde ve kemirgen deney modellerinde, nöroenezis sürecinde değişim olduğu tespit edilmiştir (34). Ayrıca nöroinflamasyonun yetişkin nöroenezisini değiştirebildiği ortaya konulmuştur. Yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, Alzheimer'lı hastaların subventriküler zonunda, kontrol

gruplarına göre DNA hidroksimetilasyon seviyelerinde anlamlı artışlar olduğu tespit edilmiştir. Hidroksimetilasyondaki söz konusu bu artışın, Alzheimer hastalığı öncül hücrelerinde, hücresel proliferasyondaki artışla direk olarak ilişkili olduğu ifade edilmektedir (63). Bu bilgilere rağmen, yetişkin AH bireylerin nöroenezisindeki düzensizliğin mekanizması hala tam olarak açıklanamamıştır (34).

Özetle, yetişkin nöral kök hücrelerin, embriyonik radyal glial öncüllerinin çoğu özelliğine sahip olduğu göz önüne alınacak olursa, ventriküler subventriküler zonda yürütülen araştırmaların, embriyonik ve doğum sonrası beyin gelişimiyle ilgili konularda fayda sağlayacağı düşünülmektedir (45).

### **3. Dentat Girusun (DG) Subgranüler Bölgesi**

Biyolog Joseph Altman tarafından 1960 yılında, yetişkinlerin beyinlerinde yeni nöronların, özellikle hafıza için son derece önemli olduğu tespit edilmiş olan DG adı verilen hipokampal bir alt bölgede üretildiği tespit edilmiştir (64). DG, memelilerin medial temporal korteksinde yer alan hipokampustaki V şeklindeki yapıdır. Yenidoğan nöronlarının DG'ye eklenmesi, nöronların sadece embriyonik gelişim esnasında üretildiği neokorteks benzeri beynin diğer bölgelerinden farklı bir şekilde, yaşam boyunca yetişkin nöroenezis olarak adlandırılan bir süreçle devam eder (65,66). Memeli hipokampusundaki DG'de meydana gelen nöroenezis, dentat girusun subgranüler zonunda bulunan, radyal glia benzeri hücreler olarak isimlendirilen nöral öncü hücrelerden köken alır (67). Yetişkin kemirgen

hipokampüsünde yaşam boyunca yeni nöronlar doğar ve bu bölge öğrenme ile hafıza için son derece önemli bir beyin bölgesidir. Yetişkin hipokampal ağına işlevsel olarak dahil edilmeden önce hipokampal kök hücreler, proliferasyona ve nöronal farklılaşmaya uğrarlar (68).

İnsan beynindeki nörogenezisle alaklı olarak kemirgenlerin aksine çok az şey bilinmektedir (68). Yetişkin insan beynindeki saptanmış olan hipokampal nörogenezisin çelişkili bulguları dolayısıyla da tartışmalar devam etmektedir. Yapılan bir araştırma, genç nöronların sadece yaşamın ilk yıllarında tespit edilebildiğini, sonraki yıllarda genç nöronların toplanmasının devam etmediğini ve hatta yetişkin beyinde son derece nadir olduğunu ortaya koymuştur (69). Bununla beraber, yetişkin bireylerde hipokampal nöronun varlığını ortaya koyan kanıtlar artmaktadır (20,70). Moreno Jimenez ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yetişkinlikte yeni nöronların toplanmasının gerçekleşebileceğini ve tespit edilebileceğini ortaya koymuşlardır. Ölümünden hemen sonra ve fiksasyon protokolleriyle, nörolojik anlamda sağlıklı olan insan deneklerde orta yaş ve 90 yaş arasında, DG’de binlerce yeni nöronla birlikte olgunlaşmamış nöronlar tespit edilmiştir (70). 14 ve 79 yaş aralığında sağlıklı bireylerden alınmış otopsi hipokampisinin değerlendirildiği bir çalışmada DG’de benzer sayıda ara sinir progenitörleri, binlerce olgunlaşmamış nöron, çok sayıda glia ve erişkin granül nöron bulunmuştur. Bununla beraber, yaşlı bireyler daha az anjiyogenezle nöroplastisiteye ve posterior DG’de herhangi bir değişiklik olmaksızın ön-orta DG’ nin daha küçük bir progenitör havuzuna sahip olduğu tespit edilmiştir. Herhangi bir bilişsel



bozukluğu, nöropsikiyatrik hastalığı veya bu hastalıklarla alaklı tedavi geçmişi olmayan sağlıklı yaşlı denekler, korunmuş bir nöroenezis göstermişlerdir (20).

Hipokampusun DG'sindeki yetişkin nöroenezisin çevresel değişikliklere uyum sağlayabilmesi için bazı çevresel ve hücreye özgü faktörlere ihtiyaç vardır (71). Wnt-katenin sinyalleme parakrin ve otokrin kanonik mekanizmaları kullanır. Böylece in vitro ve in vivo yetişkin hipokampal nöroenezis düzenlenir (72). Bazı kanıtlar, yetişkinlerde doğan nöronların bellek kodlama ve ruh hali düzenlemesi gibi hipokampusa bağlı olan işlevlerde farklı fizyolojik roller oynayabileceğini ortaya koymaktadır (71). Buna ek olarak, nörolojik hastalıklar ve duygu durum bozuklukları benzeri bazı beyin hastalıkları, yetişkin hipokampal nöroenezis üstünde zararlı etkilere sahiptirler. Bu hastalıkların bazı belirtileri, yetişkin hipokampal nöroenezisin düzensizliğiyle kısmende olsa açıklanabilir (71).

Alzheimer hastalığından en çok etkilenen alanlardan bir tanesi hipokampustur (73). Yapılan bir araştırmada çok sıkı denetimler altında elde edilen insan beyni örnekleri ve en son teknoloji doku işleme yöntemleri birleştirilerek, doksan yaşına kadar nörolojik olarak herhangi bir problemi olmayan deneklerin DG'sinde çok sayıda olgunlaşmamış nöron tespit edilmiştir. Bu nöronlar, yetişkin hipokampal nöroenezisin farklılaşma aşamaları süresince değişken olgunlaşma dereceleri göstermişlerdir. Tezat bir şekilde, Alzheimer hastalığı ilerledikçe bu nöronların sayısında ve olgunlaşmasında azalma meydana gelmiştir. Bu sonuçlar, insanda gerek fizyolojik, gerekse

patolojik yaşlanma esnasında yetişkin hipokampal nörogenezisin kalıcılığını göstermiş, bu durum Alzheimer hastalarında hafıza eksikliklerinin altında yatan potansiyel bir neden olarak bozulmuş nörogenezis için kanıt sağlamıştır (74).

Kronik alkolizm, hipokampüsteki nörodejenerasyon ve hacim kaybıyla alakalı bilişsel bozukluklara neden olur. Kronik alkole maruz kalmanın nöron ölümünü arttırdığına dair kesin kanıtlar olmamakla birlikte, mevcut kanıtlar, nörogenezisin alkol tarafından bozulduğunu ortaya koymaktadır (75). Yapılan bir çalışmada, alkoliklerin DG'sinde normale göre daha az sayıda kök/progenitör hücre ve olgunlaşmamış nöron görüldüğü ortaya konulmuş, dolayısıyla alkolün hipokampal nörogenezisi olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. Ortaya çıkarılan sonuçlar bunun dışında, kronik alkolizmle nörogenezisin bozulmasının, hipokampusun DG'sindeki granül hücrelerinin de kaybına yol açtığını göstermektedir (75).

Yetişkin hipokampal nörogenezisteki değişiklik, depresyon gelişimi ile tedavisi için son derece önemli olarak kabul edilir (76). Ayrıca insan hücrelerinin kullanıldığı bir çalışmada, şizofrenik hastaların; pluripotent kök hücre kökenli hipokampal nöron kök hücrelerinden hipokampal granül nöronlarının oluşumunda, nöronal aktivitede ve spontan nörotransmitter salınım sıklığında azalma ve eksiklikler olduğu ortaya konulmuştur (77). Hipokampal nörogenezisin azalmış olması, Huntington hastalığının birçok kemirgen modelinde de ortaya konulmuştur (78).

Hipokampal nöroenezisin azalması, bilişsel gerilemenin görüldüğü Alzheimer ve Parkinson hastalıkları benzeri yaşlanmaya bağlı nörodejeneratif hastalıklarda da meydana gelmektedir (79). Bundan dolayı, hipokampal nöroenezisin artırılması, bu hastalıkları tedavi etmek ve beynin yaşlanmasını geciktirmek veya tamamen durdurmak adına yeni bir anlayış haline gelmiştir. Hipokampal nöroenezisin nasıl artırılacağı çok sayıda sinirbilimcinin dikkatini çekmektedir ve hipokampal nöroenezisin, birçok içsel ve dışsal faktörlerce düzenlenen dinamik bir süreç olduğu bilinmektedir (80).

Hipokampal nöroenezis, yetişkin memeli beyninin rejeneratif potansiyelini ve beyin plastisitesi biçimini temsil etmektedir. Son yıllarda yapılan bazı araştırmalarda nöral progenitör hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması, hayatta kalması ve olgunlaşmasında fiziksel egzersizlerin etkili olduğu ve egzersize bağlı hipokampal nöroenezisle biliş gelişimi arasında pozitif korelasyon olduğu ortaya konulmuştur (81, 82).

## **SONUÇ**

Yetişkin insanlarda nöroenezisin varlığı tartışmaya açık bir konu olsa da, son yıllarda bu konunun bilim dünyasında kabul gördüğü ve bazı hastalıkların fizyopatolojisinde etkili olduğu ispatlanmıştır. Bu bağlamda yetişkin insanlarda nöroenezis mekanizmasının tam olarak anlaşılması ve yetişkinlerde nöroenezisi tetikleyecek mekanizmaların çözülmesi Parkinson, Alzheimer ve iskemik felçler gibi bir çok hastalığın tedavisinde çığır açacak yeni tedavi yöntemlerinin ortaya

çıkmasını sağlayacaktır. Bunun için yetişkin nörogenesis üzerine yeni çalışmaların yapılması son derece elzemdir.

## KAYNAKÇA

- 1- Patzke N, Spocter MA, Karlsson KA, Bertelsen MF, Haagensen M, Chawana R, Streicher S, Kaswera C, Gilissen E, Alagaili AN, Mohammed OB, Reep RL, Bennett NC, Siegel JM, Ihunwo AO, Manger PR. In contrast to many other mammals, cetaceans have relatively small hippocampi that appear to lack adult neurogenesis. *Brain Struct Funct.* 2015; 220: 361–383.
- 2- Allison M., BondGuo-li Ming, Hongjun Song, Adult Mammalian Neural Stem Cellsand Neurogenesis: Five Decades Later; *Cell Stem Cell* 17, October 1, 2015\*2015 Elsevier Inc.
- 3- Ernst A, Frisé J (2015) Adult Neurogenesis in Humans- Common and Unique Traits in Mammals. *PLoS Biol* 13 (1): e1002045.
- 4- Liu and Song. Molecular Mechanism of Adult Neurogenesis and its Association with Human Brain Diseases. *Journal of Central Nervous System Disease* 2016; 8: 5–11.
- 5- Pluta R, Bogucka-Kocka A, Ułamek-Kozioł M, Furmaga-Jabłońska W, Januszewski S, Brzozowska J, Jabłoński M, Kocki J. Neurogenesis and neuroprotection in postischemic brain neurodegeneration with Alzheimer phenotype: is there a role for curcumin? *Folia Neuropathol* 2015; 53: 89-99.
- 6- Lim DA, Alvarez-Buylla, A (2 May 2016). "The Adult Ventricular-Subventricular Zone (V-SVZ) and Olfactory Bulb (OB) Neurogenesis". *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology.* 8 (5): a018820.
- 7- Perotin SG, Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo J. Identification and characterisation of neural progenitor cells in the adult mammalian brain. Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2009.
- 8- Sierra A, Encinas J, Maletic-Savatic Adult human neurogenesis: from microscopy to magnetic resonance imaging. *Front Nuerosci.* 2011; 5: 1–18.
- 9- Liu YW, Curtis MA, Gibbons HM, Mee EW, Bergin PS, Teoh HH, Connor B, Dragunow M, Faull RL. Doublecortin expression in the normal and epileptic adult human brain. *Neurosystems.* 2008; 28: 2254–2265.
- 10- Gage FH, van Praag H. Neurogenesis in adult brain. *Neuropsychopharmacology.* 2002; 27: 109–117.

- 11- Bofanti L. Adult neurogenesis 50 years later: limits and opportunities in mammals. *Front Nuerosci.* 2016; 10: 44.
- 12- Liu and Song. Molecular Mechanism of Adult Neurogenesis and its Association with Human Brain Diseases. *Journal of Central Nervous System Disease* 2016; 8: 5–11.
- 13- Hedlund E, Belnoue L, Theofilopoulos S, et al. Dopamine receptor antagonists enhance proliferation and neurogenesis of midbrain Lmx1a-expressing progenitors. *Sci Rep.* 2016; 6: 26448.
- 14- Rogers J, Vo U, Buret LS, et al. Dissociating the therapeutic effects of environmental enrichment and exercise in a mouse model of anxiety with cognitive impairment. *Trans Psychiatry.* 2016; 6: e794.
- 15- Song NN, Jia YF, Zhang L, et al. Reducing central serotonin in adulthood promotes hippocampal neurogenesis. *Sci Rep.* 2016; 6: 20338.
- 16- Brazel CY, Nunez JL, Yang Z, Levison SW. Glutamate enhances survival and proliferation of neural progenitors derived from the subventricular zone. *Neuroscience.* 2005; 131: 55–65.17- Akanksha Mishra<sup>1,2</sup>, Sonu Singh<sup>1</sup> and Shubha Shukla<sup>1,2</sup>, Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease; *Journal of Experimental Neuroscience* Volume 12: 1–8.
- 18- Kuhn HG, Eisch AJ, Spalding K, Peterson DA (2016) Detection and phenotypic characterization of adult neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 8: a025981.
- 19- H. Georg Kuhn<sup>1</sup>, Amelia J. Eisch<sup>2</sup>, Kirsty Spalding<sup>3</sup>, and Daniel A. Peterson<sup>4</sup>, Detection and Phenotypic Characterization of Adult Neurogenesis; *s Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016; 8: a025981.
- 20- Boldrini, M.; Fulmore, C.A.; Tartt, A.N.; Simeon, L.R.; Pavlova, I.; Poposka, V.; Rosoklija, G.B.; Stankov, A.; Arango, V.; Dwork, A.J.; et al. Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell* 2018, 22, 589–599.e585.

- 21-Ronald R Cutler, <sup>1</sup>Erzsebet Kokovay, Rejuvenating subventricular zone neurogenesis in the aging brain; *Current Opinion in Pharmacology* Volume 50, February 2020, Pages 1-8.
- 22- Tang MM, Lin WJ, Zhang JT, Zhao YW, Li YC. Exogenous FGF2 reverses depressive-like behaviors and restores the suppressed FGF2-ERK1/2 signaling and the impaired hippocampal neurogenesis induced by neuroinflammation. *Brain Behav Immun* 2017; 66: 322-331.
- 23- Ryan SM, Nolan YM. Neuroinflammation negatively affects adult hippocampal neurogenesis and cognition: can exercise compensate? *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 61: 121–31.
- 24- Lucassen PJ, Oomen CA, Naninck EF, Fitzsimons CP, van Dam AM, Czeh B, et al. Regulation of adult neurogenesis and plasticity by (early) stress, glucocorticoids, and inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015; 7: a021303.
- 25- Cameron HA, Glover LR. Adult neurogenesis: beyond learning and memory. *Annu Rev Psychol.* 2015; 66(1): 53–81.
- 26-Amadi O. Ihunwo, Lackson H. Tembo, and Charles Dzamalala, The dynamics of adult neurogenesis in human hippocampus; *Neural Regen Res.* 2016 Dec; 11(12): 1869–1883.
- 27- Ming, GL, Song H, 2011. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron* 70, 687–702.
- 28- Taverna E, Gotz M, Huttner WB. 2014. The cell biology of neurogenesis: toward an understanding of the development and evolution of the neocortex. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 30, 465–502.
- 29- Deana M. Appen, Rene Solano Fonseca, Erzsebet Kokovay, The role of adult neurogenesis in psychiatric and cognitive disorders; *Brain Research* 1655 (2017) 270–276.
- 30- Merkle, F.T., et al., 2014. Adult neural stem cells in distinct microdomains generate previously unknown interneuron types. *Nat. Neurosci.* 17, 207–214.

- 31- Noctor SC, et al., 2002. Dividing precursor cells of the embryonic cortical ventricular zone have morphological and molecular characteristics of radial glia. *J. Neurosci.* 22, 3161–3173.
- 32- Kaya, O. T. C., Moore, C., Meshul, C., & Şirvancı, S. (2017). Nörogenez Belirteci Olan Doublecortin Proteininin Elektron Mikroskopik Düzeyde Gösterilmesi. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 7(1), 6-10.
- 33- Nicola, Z., Fabel, K., Kempermann, G., 2015. Development of the adult neurogenic niche in the hippocampus of mice. *Front. Neuroanat.* 9, 53.
- 34- Pi-Shan Sung, Po-Yu Lin, Chi-Hung Liu, Hui-Chen Su and Kuen-Jer Tsai, Neuroinflammation and Neurogenesis in Alzheimer's Disease and Potential Therapeutic Approaches; *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(3), 701.
- 35- Shen, Q., et al. 2004. Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells. *Science* 304, 1338–1340.
- 36- Sah, N.; Peterson, B.D.; Lubejko, S.T.; Vivar, C.; van Praag, H. Running reorganizes the circuitry of one-week-old adult-born hippocampal neurons. *Sci. Rep.* 2017, 7, 10903.
- 37- Yamada, J.; Nakanaka, S.; Kitagawa, H.; Takeuchi, K.; Jinno, S. Increased Synthesis of Chondroitin Sulfate Proteoglycan Promotes Adult Hippocampal Neurogenesis in Response to Enriched Environment. *J. Neurosci.* 2018, 38, 8496–8513.
- 38- Schoenfeld, T.J.; McCausland, H.C.; Morris, H.D.; Padmanaban, V.; Cameron, H.A. Stress and Loss of Adult Neurogenesis Differentially Reduce Hippocampal Volume. *Biol. Psychiatry* 2017, 82, 914–923.
- 39- Becker vordersand forth R, Zhang C-L, Lie DC. 2015. Transcription-factor-dependent control of adult hippocampal neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* doi: 10.1101/cshperspect.a018879.
- 40- Yörg Dillen, Hannelore Kemps, Pascal Gervois, Esther Wolfs & Annelies Bronckaers, Adult Neurogenesis in the Subventricular Zone and Its Regulation After Ischemic Stroke: Implications for Therapeutic Approaches; *Translational Stroke Research* volume 11, pages 60–79 (2020).
- 41- Quiñones-Hinojosa, A., Sanai, N., Gonzalez-Perez, O. & Garcia-Verdugo, J. M. The



- human brain subventricular zone: Stem cells in this niche and its organization. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 18, 15–20 (2007).
- 42- Quiñones-Hinojosa, A. et al. Cellular composition and cytoarchitecture of the adult human subventricular zone: A niche of neural stem cells. *J. Comp. Neurol.* 494, 415–434 (2006).
- 43- Mandana Hunter<sup>1,2</sup>, Nicholas J. Demarais<sup>3</sup>, Richard L. M. Faull<sup>1,4</sup>, Angus C. Grey<sup>1,5</sup> & Maurice A. Curtis<sup>1,4</sup>, Layer-specific lipid signatures in the human subventricular zone demonstrated by imaging mass Spectrometry; *Scientific Reports* (2018) 8: 2551.
- 44- Long, J. E., Garel, S., Alvarez-Dolado, M., Yoshikawa, K., Osumi, N., Alvarez-Buylla, A. and Rubenstein, J. L. R. (2007). Dlx-dependent and –independent regulation of olfactory bulb interneuron differentiation. *J. Neurosci.* 27, 3230–3243.
- 45-Daniel A. Lim and Arturo Alvarez-Buylla, The Adult Ventricular–Subventricular Zone (V-SVZ) and Olfactory Bulb (OB) Neurogenesis; *cshperspect. a018820v1* 8/5/a018820 (2016).
- 46- Sanai N, Tramontin AD, Quinones-Hinojosa A, Barbaro NM, Gupta N, Kunwar S, Lawton MT, McDermott MW, Parsa AT, Manuel-Garcia Verdugo J, et al. 2004. Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature* 427: 740–744.
- 47- Wang C, You Y, Qi D, Zhou X, Wang L, Wei S, Zhang Z, Huang W, Liu Z, Liu F, et al. 2014. Human and monkey striatal interneurons are derived from the medial ganglionic eminence but not from the adult subventricular zone. *J Neurosci* 34: 10906–10923.
- 48- Apple, D. M., Fonseca, R. S. & Kokovay, E. The role of adult neurogenesis in psychiatric and cognitive disorders. *Brain Res.* 1655, 270–276 (2017).
- 49- Bragado Alonso S, Reinert JK, Marichal N, Massalini S, Berninger B, Kuner T, Calegari F: An increase in neural stem cells and olfactory bulb adult neurogenesis improves discrimination of highly similar odorants. *EMBO J* 2019, 38.

- 50- Kernie SG, Parent JM: Forebrain neurogenesis after focal Ischemic and traumatic brain injury. *Neurobiol Dis* 2010, 37:267- 274.
- 51- Liang H, Zhao H, Gleichman A, Machnicki M, Telang S, Tang S, Rshtouni M, Ruddell J, Carmichael ST: Region-specific and activity-dependent regulation of SVZ neurogenesis and recovery after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019, 116: 13621- 13630.
- 52-Lu Huang, Yaqi Wan, Zhancui Dang, Peng Yang, Quanyu Yang, Shizheng Wu, Hypoxic preconditioning ameliorated neuronal injury after middle cerebral artery occlusion by promoting neurogenesis; *Brain and Behavior*. 2020; 10: e01804.
- 53- Kochanek PM, Jackson TC, Ferguson NM, Carlson SW, Simon DW, Brockman EC, et al. (2015). Emerging therapies in traumatic brain injury. *Semin. Neurol.* 35, 83–100.
- 54- Rubiano A.M., Carney N., Chesnut, R., and Puyana, J. C. (2015). Global neurotrauma research challenges and opportunities. *Nature* 527, S193–S197.
- 55- Young, C. C., Brooks, K. J., Buchan, A. M., and Szele, F. G. (2011). Cellular and molecular determinants of stroke-induced changes in subventricular zone cell migration. *Antioxid. Redox Signal.* 14, 1877–1888.
- 56- Yu, S. J., Tseng, K. Y., Shen, H., Harvey, B. K., Airavaara, M., and Wang, Y. (2013). Local Administration of AAV-BDNF to subventricular zone induces functional recovery in stroke rats. *PLoS ONE* 8: e81750.
- 57- Gil-Perotin, S., Duran-Moreno, M., Belzunegui, S., Luquin, M. R., and Garcia-Verdugo, J. M. (2009). Ultrastructure of the subventricular zone in *Macaca fascicularis* and evidence of a mouse-like migratory stream. *J. Comp. Neurol.* 514, 533–554.
- 58- Ernst A, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Perl S, Tisdale J et al (2014) Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell* 156:1072–1083.
- 59- Kempermann G, Gage FH, Aigner L, Song H, Curtis MA, Thuret S et al (2018) Human adult neurogenesis: evidence and remaining questions. *Cell Stem Cell*:1–6.

- 60- van den Berge SA, van Strien ME, Korecka JA, Dijkstra AA, Sluijs JA, Kooijman L et al (2011) The proliferative capacity of the subventricular zone is maintained in the parkinsonian brain. *Brain* 134: 3249–3263.
- 61- Vanessa Donega<sup>1</sup>, Saskia M. Burm<sup>1</sup>, Miriam E. van Strien<sup>1</sup>, Emma J. van Bodegraven<sup>1</sup>, Iryna Paliukhovich, Hanneke Geut, Wilma D. J. van de Berg, Ka Wan Li, August B. Smit, Onur Basak and Elly M. Ho, Transcriptome and proteome profiling of neural stem cells from the human subventricular zone in Parkinson's disease; Donega et al. *Acta Neuropathologica Communications* (2019) 7:84.
- 62-Parisa Farzanehfar, Towards a Better Treatment Option for Parkinson's Disease: A Review of Adult Neurogenesis, *Neurochemical Research* volume 41, pages 3161–3170: (2016).
- 63- Diego Mastroeni Leonidas Chouliaras Daniel L. Van den Hove Jennifer Nolz Bart P.F. Rutten Elaine Delvaux Paul D. Coleman., Increased 5-hydroxymethylation levels in the sub ventricular zone of the Alzheimer's brain; *Neuroepigenetics* 6 (2016): 26–31.
- 64- Altman, J. & Das, G. D. J. *Comp. Neurol.* 124, 319–335: (1965).
- 65- Bond AM, Ming G-L, Song H: Adult mammalian neural stem cells and neurogenesis: five decades later. *Cell Stem Cell* 2015; 17: 385-395.
- 66-Gonçalves JT, Schafer ST, Gage FH: Adult Neurogenesis in the Hippocampus: From Stem Cells to Behavior. *Cell.* 2016; 167(4): 897–914.
- 67-DA Berg, AM Bond, G Ming, H Song, Radial glial cells in the adult dentate gyrus: what are they and where do they come from? *F1000Res.* 2018; 7: 277.
- 68- Paul J. Lucassen<sup>1</sup>, Nicolas Toni, Gerd Kempermann, Jonas Frisen, Fred H. Gage, Dick F. Swaab. Limits to human neurogenesis really? *Molecular Psychiatry* (2020) 25: 2207–2209.
- 69- Sorrells SF, Paredes MF, Cebrian-Silla A, Sandoval K, Qi D, Kelley KW, James D, Mayer S, Chang J, Augustine KI, Chang EF, Gutierrez AJ, Kriegstein AR, Mathern GW, Oldham MC, Huang EJ, Garcia-Verdugo JM, Yang Z, Alvarez-Buylla A. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature* 2018; 555: 377-381.

- 70- Moreno-Jimenez E.P, Flor-Garcia M. Terreros-Roncal J, Rabano A, Cafini F, Pallas-Bazarra N, Avila J, Llorens-Martin M. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nat. Med.* 2019; 25: 554–560.
- 71-Tomohisa Toda, Sarah L. Parylak, Sara B. Linker & Fred H. Gage, The role of adult hippocampal neurogenesis in brain health and disease; *Molecular Psychiatry* volume 24, pages 67–87 (2019).
- 72- Inestrosa NC, Varela-Nallar L. Wnt signalling in neuronal differentiation and development. *Cell Tissue Res.* 2015; 359(1): 215–23.
- 73- Braak H, Braak E. Morphology of Alzheimer disease. *Fortschr. Med.* 108, 621–624 (1990).
- 74-Elena P. Moreno- Jiménez, Miguel Flor-García, Julia Terreros- Roncal, Alberto Rábano, Fabio Cafini, Noemí Pallas-Bazarra, Jesús Ávila & María Llorens-Martín, Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease; *Nature Medicine* volume 25, pages554–560 (2019).
- 75- Gopalakrishnan Dhanabalan<sup>a</sup>Tara WardiLe Maître<sup>a</sup>Nenad Bogdanovic<sup>b</sup>Kanar Alkass<sup>a</sup> HenrikDruid, Hippocampal granule cell loss in human chronic alcohol abusers; *Neurobiology of Disease*Volume 120, December 2018, Pages 63-75.
- 76- Juhee Lim, Yeojin Bang & Hyun Jin Choi, Abnormal hippocampal neurogenesis in Parkinson's disease: relevance to a new therapeutic target for depression with Parkinson's disease; *Archives of Pharmacal Research* volume 41, pages 943–954 (2018).
- 77- Yu DX, Di Giorgio FP, Yao J, Marchetto MC, Brennand K, Wright R, et al. Modeling hippocampal neurogenesis using human pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports.* 2014; 2: 295–310.
- 78- Gil JM, Mohapel P, Araujo IM, Popovic N, Li JY, Brundin P, Petersen A: Reduced hippocampal neurogenesis in R6/2 transgenic Huntington's disease mice. *Neurobiol Dis* 2005, 20: 744e751.

- 79-M. Bergami et al. A critical period for experience-dependent remodeling of adult-born neuron connectivity; *neuron* Volume 85, Issue 4, 18 February 2015, Pages 710-717.
- 80- H.Y. McDonald et al. Dynamics of neurogenesis in the dentate gyrus of adult rats; *Neuroscience Letters* Volume 385, Issue 1, 2 September 2005, Pages 70-75.
- 81- J.S. Snyder et al. Could adult hippocampal neurogenesis be relevant for human behavior? *Behavioural Brain Research* Volume 227, Issue 2, 14 February 2012, Pages 384-390.
- 82- K.L. Spalding et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans; *Cell* Volume 153, Issue 6, 6 June 2013, Pages 1219-1227.

## BÖLÜM 4

### NÖRAL PLASTİSİTE

Dr. Sevda CANBAY DURMAZ\*

\*Kurum: İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

E-posta: sevdacnby@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-7792-5306



## 1. GİRİŞ

Nöral plastisite, beyin ya da sinir sistemindeki yapıların işlevsel ve yapısal olarak değişikliğe uğraması, iç ve dış uyaranlara karşı cevap üretebilme kabiliyeti olarak tanımlanmaktadır. En basit şekliyle sinir sistemi hücrelerinin sayılarının artmadan da değişim gösterebilmesidir. Dışardan veya içerden uyarı verilen bir nöron, çevresindeki diğer nöronları da uyararak onların nöroplastik değişimlere uğramasını sağlar. Böylece plastisite sadece hücresel düzeyden ibaret olmayıp, moleküler yapıdan sistemlere hatta davranışlara kadar birçok alanda etkili olur.

Geçmiş yıllarda nöral hücrelerin doğumdan sonraki birkaç yıldan sonra değişime uğramadıkları ve hatta sayılarının azaldığı görüşü hakimdi. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda nöral kök hücrelerinin belirlenmesiyle plastisite daha çok bahsedilir hale geldi ve bu hücrelerin ileri yaşlarda da değişebileceği, gelişebileceği görüşü netlik kazandı.

Plastisite ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır ve bunların genel amacı beyin hasarlarını onarmak, bazı nörolojik hastalıkları tedavi etmek, öğrenme kabiliyetini arttırmak ve kaybolan beyinsel fonksiyonları tekrar kazandırmaktır. Depresyon, şizofreni gibi zihinsel bozukluklarda; merkezi sinir sistemi yaralanması, inme gibi nörodejeneratif hastalıklarda; serebral palsi gibi pediatrik, gelişimsel bozukluklarda başvuru alan nörolojik rehabilitasyon; nöral plastisitenin etki mekanizmaları sayesinde hastalarda var olan fonksiyon kaybını azaltmakta ve hastaların iyileşmesini sağlamaktadır.



Bu bölümde, zihinsel gelişim, öğrenme ve davranış gibi kognitif fonksiyonlar ile nörodejeneratif hastalıkların iyileşmesinde oldukça etkin olan nöral plastisite kavramı açıklanarak etki mekanizması değerlendirilecektir.

## 2. NÖRAL PLASTİSİTE NEDİR?

Genel olarak plastisite kavramı, Yunancada “plaistikos” kelimesinden gelmektedir. Kelime olarak da biçimlendirmek, şekil vermek, değiştirmek anlamlarında kullanılmaktadır (1). "Plastisite" terimi ilk olarak 1890'da William James tarafından Psikoloji Prensipleri'nde, nöral plastisite terimi ise ilk kez Polonyalı sinirbilimci Jerzy Konorski tarafından kullanılmıştır (2).

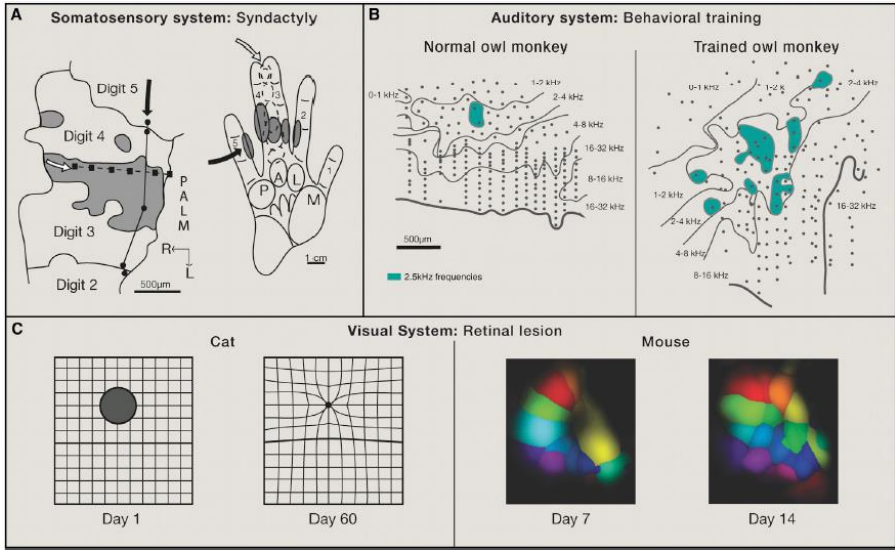
1900'lü yıllara gelinceye kadar merkezi sinir sisteminin yenilenemeyeceği kabul edilirken, nörobilimin öncüsü Santiago Ramón y Cajal, beyin yapısındaki patolojik olmayan değişiklikleri tanımlamak için nöral plastisite terimini kullandı ve ilk önce nöronu sinir sisteminin temel birimi olarak tanımladı. Bu tanım sinirsel plastisite kavramını geliştirmek için önemli bir temel oldu. Böylece plastisite terimi, yetişkin merkezi sinir sisteminde gerçekleşen dejenerasyon ve rejenerasyon konusundaki çalışmalarında referans olarak kullanıldı (3).

Genel olarak 1970'li yıllarda sadece doğum ve sonrasındaki kısa süre boyunca beyinde nöral plastisite olduğu kabul edilmişti. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda oldukça heyecan verici sonuçlara ulaşıldı (4). Maymunlar üzerinde yapılan bu çalışmalarda; maymunların parmaklarını nasıl kullandıkları ve beyin bölgesindeki etki alanları

incelendi. Bir çalışmada maymunun bir parmağı kesilerek etkili beyin bölgesi değerlendirildi. Bir süre sonra komşu parmak duyuşal girdilerin kesilmiş parmak alanına işlendiğı görüldü. Daha sonra bu çalışmaya ek olarak bir başka çalışmada maymunun iki parmağı birbirine dikilerek parmak uçları aynı anda uyarıldı. Sonuçta bir süre sonra iki parmağı temsil eden beyin bölümünün tek parmağın etki alanına dönüşmüş olduğı görüldü (5) (Şekil 1A).

Bir başka çalışmada nöral plastisitenin sadece motor alanlarda değil çeşitli duyuşal alanlarda da olabileceğini göstermek amacıyla koklea’da bir lezyon oluşturarak belli seviyede işitme kaybı oluşturdular. Fakat bir süre sonra işitme kaybı oluşturulan alanın komşu bölgeleri işitme görevini üstlenerek uyarılar oluşturmaya başlamıştı. Hatta maymun bu alanda eğitildiğinde bu işitme alanının daha da genişlediğı görüldü (6) (Şekil 1B).

Kedilerin ve maymunların kullanıldığı bir çalışmada da retina’da bir lezyon yaparak görme kusuru oluşturuldu. Fakat bir süre sonra görme alanındaki plastisite sayesinde görme kusurunun azaldığı sonucuna ulaşıldı (7) (Şekil 1C).



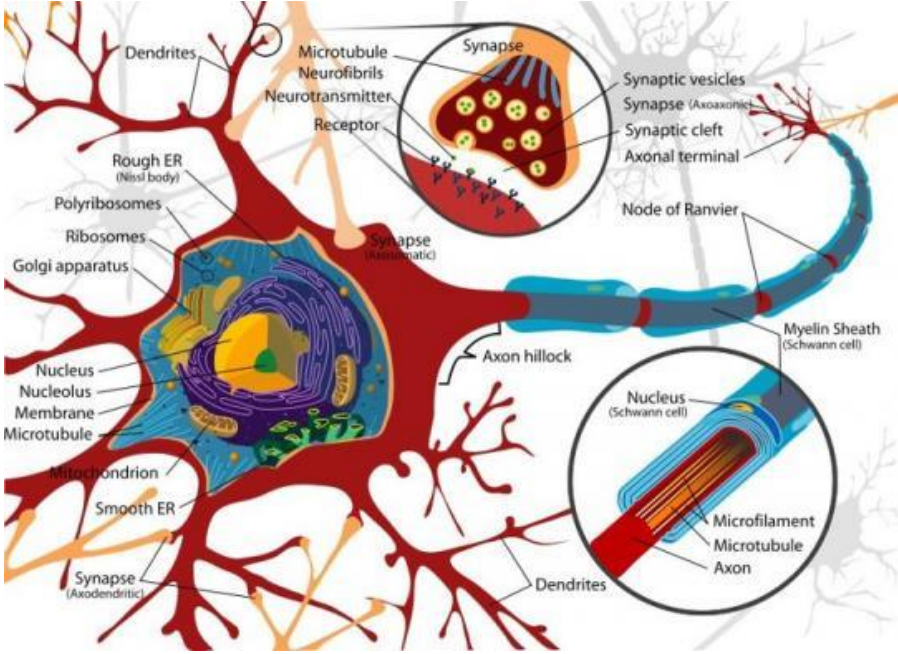
### Şekil 1. Yetişkin hayvan beyinlerindeki plastisite haritaları

(A) Yetişkin korteksi'nde cerrahi olarak dikilen iki parmağın beyinde tek parmak haline dönüşmesi gösterilmiştir (6).

(B) Yetişkin işitme alanı ile işitme kaybı olan normal bir maymun ve bu alanda eğitilmiş bir maymunun işitme haritası gösterilmiştir (8).

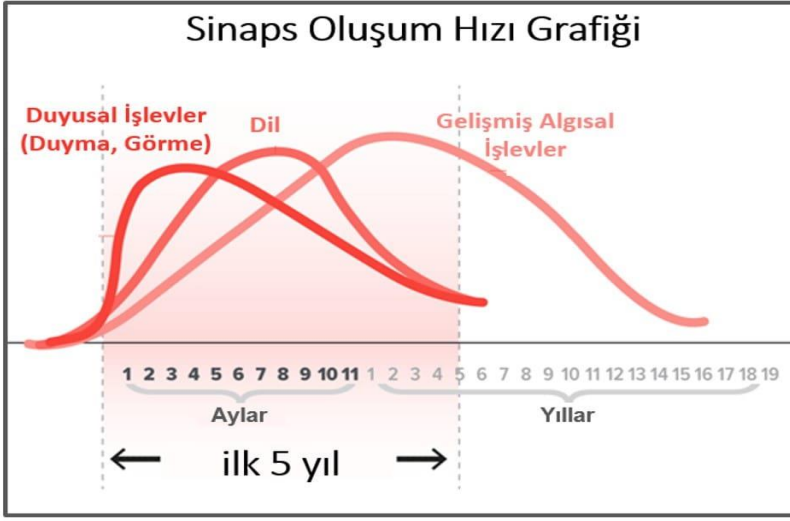
(C) Retina lezyonu sonrasında kedi ve farelerde sol taraftaki şekillerde görsel girdi yokken bir süre sonra sağ taraftaki şekillerde görsel algıların oluştuğu gösterilmiştir (7,9).

Nöral plastisite; beyindeki nöronların ve nöronlar arasında oluşan sinapsların çeşitli çevresel uyaranlara karşı yapısal ve işlevsel olarak değişiklik göstermesidir. Aynı zamanda beyindeki nöral yolların değişiklikleri, yeniden organize olma yetenekleri ve organizmanın çevreye uyumu için gerekli tüm gelişmeler de nöral plastisite olarak adlandırılmaktadır (10). Nöral plastisite yeni nöron oluşumunu, dendritlerde dallanmanın artmasını, boylarında uzama olması ve yeni sinaps oluşumunu sağlamaktadır (11). Nöron yapısı ve sinaptik bağlantıları Şekil 2'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.** Nöronun bölümleri ve sinaptik bağlantı (12)

Sinir sisteminde nöronlar, birbiri ile bağlantı halindedir ve bu bağlantıların artmasıyla beyin kendini yeniden inşa etmektedir. Doğumdan sonra çevresel uyaranların da artmasıyla sinaptik bağlantılar hızla artmaktadır. Duyusal işlevler, dil gelişimi ve daha gelişmiş algısal işlemler hayatın ilk yıllarında hızla gelişmektedir. Öğrenme hızının en üst düzeyde olduğu bu dönemlerde oluşan değişiklikler tek nöronda sınırlı olmadığından ‘sinaptik plastisite’ denilen adaptif yanıt ortaya çıkmaktadır (13). Şekil 3’de yaşa bağlı olarak sinaps oluşum hızı gösterilmektedir.



**Şekil 3.** Sinaps oluşum hızının yaşla ilişkisi (14)

Gelişimini tamamlamış bir beyinde de sinaptik plastisite devam etmektedir. Sinir sistemindeki doğal sinaptik döngü gebelikte uterusun adrenerjik innervasyonunda, serebellum'da, vestibuler nukleus'ta, hipotalamus'ta, serebral korteks'te ve olfaktor sistemde başlamakta ve devam etmektedir. Korteks ve serebellum'daki doğal sinaptik plastisite daha çok nöronların en fazla değişen yerleri olan dentritlerle sağlanmaktadır (14). Dentrit boyutlarındaki ve dentritik uzantı sayılarındaki artış ışık mikroskopunda da kolaylıkla saptanabilmektedir (13).

Yaş ilerledikçe özellikle bazı nöronların dentrit sayıları ve uzantıları daha karmaşık hale gelir ve bu da yaşam boyu sinaptik plastisitenin devam ettiğini kanıtlar.

Nöral plastisite genel olarak; gelişimsel plastisite (öğrenme ve bellek), tepkisel plastisite (kısa süreli uygulama sonrası), dejeneratif plastisite (uzun süreli uygulama sonrası) ve onarım plastisitesi (hasarlanmış nöronun iyileşmesi) şeklinde sınıflandırılabilir (14).

**Gelişimsel plastisite:** Gelişim sırasında çevresel etkileşimlerin bir sonucu olarak sinir bağlantılarında meydana gelen değişikliklerin yanı sıra öğrenim süreci sırasında uyarılan nöral değişimleri ifade eder. Başlangıçta genetik olarak kontrol edilse de ilerleyen dönemlerde çevresel uyarılar da etkili olmaya başlar. Hücre çoğalması, göçü, sinaps oluşması, budanma ve miyelinizasyonu içerir (13,14).

**Tepkisel plastisite:** Tekrarlayan nöron aktivitesi ile nörotransmitter salınımının artmasıyla gerçekleşir. Daha fazla uygulama ve tekrarlar artarken depresyon ve kaygının bu süreci azalttığı belirtilmektedir (15,16).

**Dejeneratif plastisite:** Uzun süreli uygulamalarla postsinaptik uygulamalarla gen düzeyinde değişikliklerle meydana gelir. Transkripsiyon faktörlerinin aktive edilerek nöronal düzeneği değiştirmek için gerekli olan yeni büyüme faktörlerinin, iyon kanallarının, yapısal moleküllerin ve diğer proteinlerin genetik farklılaşmasıyla sonuçlanır (13,14,15).

**Onarım plastisitesi:** Hasarlanan beyin dokusunda sırasıyla dejenerasyon, rejenerasyon, reorganizasyon ve sonuç olarak işlevin geri kazanılması bu tip nöral plastisite sayesinde gerçekleşir (15).

## 2.1. Nöral Plastisite Mekanizmaları

Nöral plastisite, nöronların ve sinaptik bağlantıların çevresel uyarılarla yapısal ve işlevsel olarak değişikliğe uğramasıdır. Nöral plastisite sayesinde beyinde yeni nöron oluşumu ve sinaptik bağlantı sayısının artmasıyla, çevresel değişimlere, oluşabilecek hasarlar karşısında nörofiziksel ve nörokimyasal uyum geliştirme yeteneği sağlanmış olur (16). Bu durumda öğrenme ve bellek gibi önemli fonksiyonların kazanılmasında etkili olan nöral plastisitenin iki şekilde meydana geldiği ileri sürülmüştür. Bunlar:

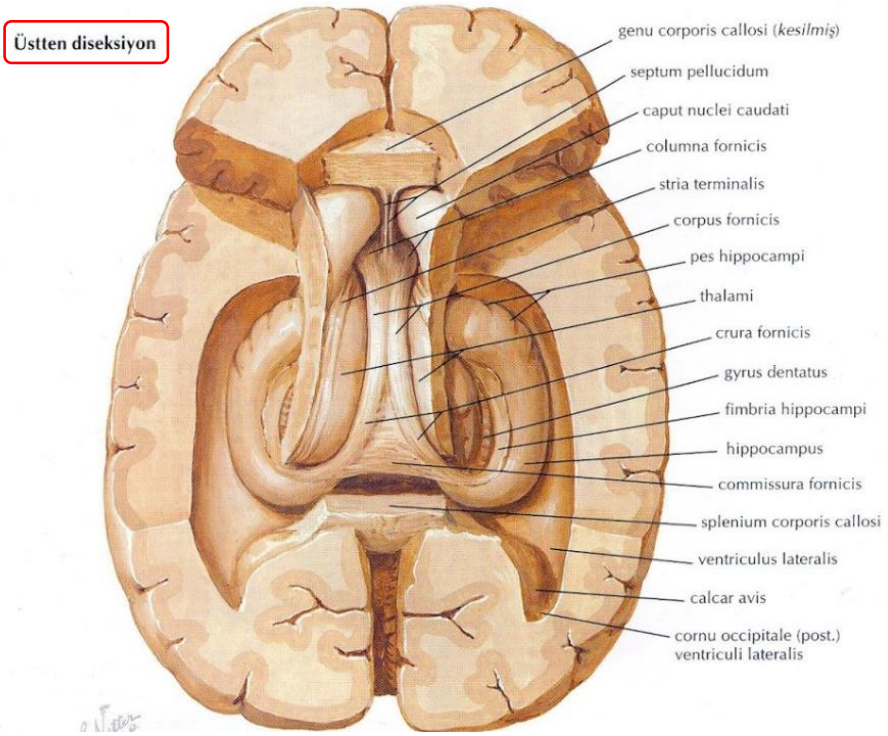
1. Nöron yapısı ve sayısındaki artış
2. Nöronlar arasındaki sinapslardaki artıştır.

1-2 yaşlarında görsel-uzaysal, görsel- duysal ve motor becerilerin artması özellikle korpus kallozum'daki liflerin ve beyin yarıküreleri arasındaki diğer bağlantıların artmasıyla gerçekleşir. Daha sonraki yaşlarda (2-12 yaş aralığında) ise daha çok konuşma merkezlerindeki plastisite dikkati çekmektedir (17).

Nöral plastisitenin oldukça etkili olduğu öğrenmede, yeni sinaptik bağlantıların oluşması oldukça önemlidir. Bunun için de öğrenilecek yeni bilginin günde 400 kez tekrar edilerek kalıcılığının sağlanacağını belirten çalışmalar vardır. Sadece tekrar etmenin yanı sıra çeşitlendirilerek ve değiştirilerek yapılan tekrarın daha fazla sinaptik bağlantı oluşturduğu da yapılan araştırmalarda kanıtlanmıştır (18).

Öğrenme, hatırlatma, unutma yeteneklerine hakim olan nöral plastisitenin en fazla görüldüğü beyin bölgeleri hipokampus, amigdala,

bulbus olfaktorius ve frontal korteks'tir (Şekil 4). Ayrıca hipokampus'taki subgranüler zon (SGZ) ve subventriküler zon (SVZ) nöral kök hücrelerinin olduğu ve nöral plastisitenin yoğun olduğu bölgelerdir (19). Yapılan her türlü zihinsel egzersiz ile hipokampus hacminde ve nöral plastisitede artma gözlenmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda erken çocukluk döneminde frontal korteks'teki bağlantı sayısının yetişkin bir insanınkinden çok daha fazla olduğu saptanmıştır (20).



**Şekil 4.** Nöral plastisitenin beyinde en fazla görüldüğü yer olan hipokampus'un anatomik yerleşimi (21)



### 2.1.1. Nöral Plastisite Yapısal Olarak Nasıl Gerçekleşir?

Nöronların değişime en açık yapıları olan dentritlerdeki yapısal değişiklikler, nöroplastisite hakkında bilgi vermektedir. Daha önce de bahsettiğimiz gibi nöral plastisitenin artması çevresel uyaranların artmasıyla hız kazanırken NGF, BDNF, NGF, NT-3, NT-4 gibi nörotrofik faktörler de çevresel uyaranlarla daha fazla salınır (22,23,24). Bu nörotrofik faktörler hücrenin büyümesini sağlarken atrofiye gitmesine engel olarak dış uyaranlara karşı etkili cevap verme yetisi oluşmasına da yardım eder (25).

Nöral plastisitenin oluşumu bir dizi reaksiyonu takiben oluşurken her tür için farklı şekillerde ve sürelerde gerçekleşir. Bu reaksiyonların temel elemanı nöral kök hücreleridir. Öncelikle nöral kök hücreleri oluşur ve hücresel uzantılar gelişir. Daha sonra bir kutuplaşma oluşarak çevre nöronlarla afferent ve efferent bağlantılar kurulur. Bağlantı sayısı arttıkça nöral plastisite artar. Bu dönemde nöronlarda yüzey reseptörleri de gelişmeye başlar. Bu oluşumda rol oynayan en önemli nörotransmitter vücudumuzdaki diğer proteinlerin yapısına da katılan bir aminoasit olan glutamattır. Glutamat beyinde en çok bulunan ve nöronları ateşleyici etkisi olan nörotransmitterdir. Kimyasal sinapslarda glutamat vesiküllerde depolanan ve aksiyon potansiyeline geldiğinde nörondan sinaptik açıklığa salınan önemli bir protein yapısıdır (26).

Glutamat reseptörleri dört çeşittir. Bunlar AMPA, NMDA, kainat ve mGluR adları verilen reseptörlerdir. Hepsi çok farklı işlevleri yerine getiren glutamat reseptörlerinin bütün tipleri aynı nörotransmittere cevap oluşturur. Bütün tipler sinaptik plastisite için önemli olmakla

birlikte, AMPA ve NMDA reseptörleri çoğunlukla hafıza, bellek ve öğrenme üzerinde etkilidir. (27, 28, 29).

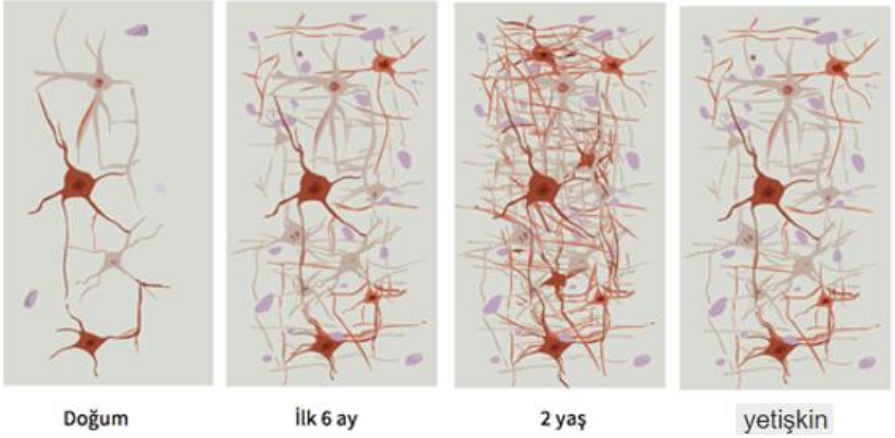
## 2.2. Nöral Plastisiteyi Etkileyen Faktörler

Nöral plastisiteyi etkileyen birçok faktör vardır. Basit anlamda sinir sistemine bir uyarı geldiğinde bir dizi biyokimyasal ve fizyolojik reaksiyon gerçekleşmektedir. DNA transkripsiyonu ile bazı protein ve büyüme faktörü sentezi, nöronal sinapsların organizasyonu, reseptörlerin uyarılması, hücre içi değişiklikleri gibi çok sayıda mekanizma devreye girmektedir. Genetik faktörler, yaş, aktivite sıklığı, cinsiyet, etkinliğin şekli ve ilgili beyin bölgesi nöral plastisiteyi doğrudan ilgilendiren etkenler arasındadır (30, 31).

Alışılmış ve rutin aktivitelerin dışına çıkarak farklı davranışlarda bulunmak nöral plastisite açısından oldukça önemlidir. Denenmemiş aktivitelerin yapılması ya da monoton hayatın dışına çıkmak nöronlarda farklı bağlantılar oluşturduğundan nöral plastiteyi tetikleyen en önemli etkenlerden biridir (32).

Bazı aktivitelerin erken yaşlarda kazanılması, plastisitenin o yaşlarda daha fazla olduğunu göstermektedir. Beynin uyaranlara daha fazla duyarlı ve açık olduğu dönemler kritik dönem ya da hassas periyot olarak tanımlanmıştır. Erken çocukluk ve bebeklik dönemi nöroplastisite hızının en yüksek olduğu dönemdir. Bu dönemlerde belli bir hedefe yönelik çalışmalar daha fazla olduğundan farklı alanlar açısından da önemli sonuçlar vermektedir (33).

Erken çocukluk döneminde beyinde birçok gelişme olmaktadır. Özellikle beynin görme, işitme, motor beceriler ve dil becerileri ile ilgili alanlarında nöral plastisitenin yoğun olduğu görülmüştür. Örneğin; çocuklarda, müzikle ilgili eğitimlerin özellikle beynin fronto-parietal bölgesindeki nöral plastisitede artış sağladığı tespit edilmiştir (34). Bazı çalışmalar çocukluk döneminde frontal lobdaki sinaptik bağlantı sayısının ve nöronal aktivitenin yetişkin bir bireydekinin yaklaşık olarak iki katı olduğunu tespit etmiştir (Şekil 5) (35, 36).



**Şekil 5.** Doğumda ve sonraki farklı dönemlerde oluşan sinaptik bağlantılar (37)

Fiziksel egzersizler, eğitim, sosyal etkileşim ve her türlü bilişsel aktiviteler nöral plastisiteyi arttırmaktadır. Tam tersine beyinde olumsuz morfolojik değişikliklere ve dendritik bağlantıların azalmasına neden olan kalitesiz uyku, kötü beslenme, bağımlılık yapan madde kullanımı, kaygı ve depresyon nöral plastisite oluşumunu olumsuz

yönde etkilemektedir (38). Ayrıca uzun süreli strese maruz kalan insanlarda beyinde hipokampus hacminde ve nöronlarında azalma gözlenmiştir (39). Kronik stres yaşayan bireylerde ise hipokampüste hasar oluşmakta, stres hormonlarının artmasıyla artan glukokortikoidler nedeniyle, beyinde iletimini sağlayan yapılar zarar görmekte ve bu durum hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır. Dendrit yapılarını bozan, sayılarını azaltan stres faktörü, nöronların çoğalma kabiliyetlerini bozmakta ve nöral plastisiteyi olumsuz yönde etkilemektedir (40,41,42).

### 3. SONUÇ

Nöral plastisite son yıllarda üzerinde sıkça konuşulan konulardan biri olmuştur. Nörobilim alanında yapılan çalışmalar beyin gelişiminin belli bir noktada durmayıp dışardan aldığı uyaranlar ve vücuttaki gelişmelerle değişen ve gelişen bir organ olduğunu, yaşlılık döneminde dahi gelişme yeteneğinin olduğunu kanıtlamıştır.

Nöral plastisite için hassas periyot olarak kabul edilen erken çocukluk dönemi, birçok gelişme ve değişme açısından daha dikkatli değerlendirilmelidir. Normal gelişim gösteren çocuklarda öğrenme ve hafıza gibi fizyolojik süreçlerde nöral plastisitenin bu dönemde daha fazla olduğu bilinciyle beyin gelişimine yön vermek mümkün olabilir. Daha önemlisi çocukluk dönemindeki nörodejeneratif hastalıklar, gelişim geriliği, zekâ geriliği gibi durumlarda tedavi ve rehabilitasyon sürecinin erken başlaması, nöral plastisitenin gelişmesi açısından oldukça önemlidir. Bunun yanı sıra ileri yaşlarda olan hastalar için de

nöral plastisitenin devam ettiği ve her zaman tedavi şansı olduğu unutulmamalıdır.

Kalitesiz uyku, kötü beslenme, madde kullanımı, kaygı, depresyon ve stres nöral plastisiteyi olumsuz yönde etkilemektedir. Özellikle yoğun strese maruz kalan bireylerde beyindeki nöron sayısı ile sinaptik bağlantılar azalmakta ve beynin plastisite yeteneği bozulmaktadır.

Hem nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde farklı terapiler üretmek, hem de normal beyin gelişimini yapısal ve fonksiyonel olarak desteklemek için nöral plastisiteyi geliştirebilmek oldukça önemlidir.

## KAYNAKLAR

- 1) Özkoçak O, Barışçıl GS, Gölgeci A. Egzersiz ve Nöroplastisite. Journal of Duzce University Health Sciences Institute. 2019; 9(1): 31-38.
- 2) Livingston RB. Brain mechanisms in conditioning and learning. Neurosciences Research Program Bulletin. 1966; 4 (3): 349-354.
- 3) Fuchs E, Flüge G. Adult neuroplasticity: more than 40 years of research. Neural Plasticity. 2014; (5): 541870.
- 4) Bener H, Bonhoeffer T, Planck M. Neuronal Plasticity: Beyond the Critical PeriodMark Institute of Neurobiology. 2014; 4: 10-35.
- 5) Merzenich M., Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppmann A, Zook JM. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. J. Comp. Neurol. 1984; 224: 591–605.
- 6) Clark SA, Allard T, Jenkin WM, Merzenich MM. Receptive fields in the body-surface map in adult cortex defined by temporally correlated inputs. J Nature 1988; 332: 444–445.
- 7) Gilbert CD, Wiesel TN. Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. J Nature 1992; 356: 150–152.
- 8) Recanzone GH, Schreiner CE, Merzenich MM. Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. J Neurosci. 1993;13: 87–103.
- 9) Keck T, Keller GB, Jacobsen RI, Eysel UT, Bonhoeffer T. Synaptic scaling and homeostatic plasticity in the mouse visual cortex in vivo. Neuron 2013; 80, 327–334.
- 10) Apak S. Gelişim Nörolojisi. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları; 2001.
- 11) Gheorghe A, Qiu W, Galea LAM. Hormonal Regulation of Hippocampal Neurogenesis: Implications for Depression and Exercise. Curr Top Behav Neurosci 2019; 43: 379-421.
- 12)<https://pixabay.com/tr/illustrations/resim-%C3%A7izme-sinir-h%C3%BCresini-%C3%B6ronlar-730778/>
- 13) Özcan O, Arpacıoğlu O, Turan B. Nörrehabilitasyon 2000; 7-25.

- 14) Noble KG, Houston SM, Brito NH, et al. Family income, parental education and brain structure in children and adolescents. *Nat Neurosci* 2015; 18: 773–8.
- 15) Gibb R, Gonzalez C, Kolb B. Prenatal enrichment and recovery from perinatal cortical damage: effects of maternal complex housing. *Front Behav Neurosci* 2014; 8: 223.
- 16) Nelson CA. The Neurobiological Bases of Early Intervention. In: Shonkoff JP, Meisels SJ, editors. *Handbook of Early Childhood Intervention*. Second edition. Cambridge, MA: Cambridge University Press; 2000. p. 204-27.
- 17) Ming G, Hongjun S. Adult Neurogenesis In The Mammalian Brain: Significant Answers And Significant Questions. *J Neuron* 2011; 70: 687-702.
- 18) Uzbay T. Anksiyete ve depresyonun nörobiyolojisi. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2004; 4:(3), 1-11.
- 19) Gürpınar D, Erol A, Mete L. Depresyon ve Nöroplastisite. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2007; 17, 100-110.
- 20) Sampaio R, Truwit C. Myelination in the developing brain. In C.A. Nelson, M. Lusiana (Eds). *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press. 2001.
- 21) Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2010: 106.
- 22) Ma DK, Bonaguidi MA, Ming GL, Song H. Adult Neural Stem Cells in the Mammalian Central Nervous System. *Cell Research*. 2009; 19(6): 672-82.
- 23) Ge S, GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature* 2006; 439: 589–593.
- 24) Guoli M, Song H. Adult Neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant Answers and Significant Questions. *Neuron*. 2011; 70, 687-702.
- 25) Gönül AS, Akdeniz F. Depresyon, Nöroplastisite, Nörogenesis ve Nörotrofik Faktörler. *Klinik Psikiyatri* 2002; Ek 4:51-56.
- 26) Marsden WN. Synaptic plasticity in depression: Molecular, cellular and functional correlates. Molecular, cellular and functional correlates, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.12.012>.

- 27) Deng W, Aimone James B, Gage Fred H. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci*. 2010; 11(5): 339–350. doi:10.1038/nrn2822.
- 28) Başaran D, Yıldırım F, Ekenci YB, Kılıç S, Ülgen P. Danışman: Dr. Fatma Helvacıoğlu Nöroplastisite ve Güncel Yaklaşımlar.
- 29) Anlar B. Beyinde Plastisite ve Bozuklukları. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences*. 2013; 9(4), 129-137.
- 30) Turhan, Özbay Y. Erken Çocukluk Eğitimi ve Nöroplastisite. *Resarch gate*. 2016; 1-14.
- 31) Prag H, Kempermann G, Gage FH. Running Increases Cell Proliferation And Neurogenesis In The Adult Mouse Dentate Gyrus. *Nature Neurosci*, 1999; 2: 266-270.
- 32) Hensch TK. The Power of the Infant Brain. *Scientific American*, 2016; 314(2), 64-69.
- 33) Hyde KL, Lerch J, Norton A, Forgeard M, Winner E, Evans AC, Schlaug G. The effects of musical training on structural brain development. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009; 1169(1), 182-186.
- 34) Czeh B, Michaelis T, Watanab T, Frahm J. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Procidings of National Academy of Science*, 200; 198(22), 12796-12801.
- 35) Sampaio R, Truwit C. Myelination in the developing brain. In C.A. Nelson, M. Lusiana (Eds). *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press. 2001.
- 36) Wolf SL, LeCraw DE, Barton LA. Comparison of motor copy and targeted biofeedback training techniques for restitution of upper extremity function among subjects with neurologic disorders. *Physical Therapy*, 1989; 69(9), 719-35.
- 37) [https://cdnacikogretim.istanbul.edu.tr/auzecontent/19\\_20\\_Guz/psikolojiye\\_giris\\_1/5/index.html#ek\\_kaynaklar](https://cdnacikogretim.istanbul.edu.tr/auzecontent/19_20_Guz/psikolojiye_giris_1/5/index.html#ek_kaynaklar)



- 38) Vance DE, Roberson AJ, McGuinness TM, Fazeli PL. How neuroplasticity and cognitive reserve protect cognitive functioning. Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services, 2010; 48(4), 23-30.
- 39) Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. Pharmacol Rev 2012;64(2):238-58.
- 40) Coskun V, Wu H, Blachi B. Neural Stem Cells in The Ependyma Of Mammalian Postnatal Forebrain. Natl. Acad. Sci. 2008; 105:1026-1031.
- 41) Drapeau E, Montaron MF, Aguerre S. Learninginduced Survival Of New Neurons Depends On The Cognitive Status Of Aged Rat. J. Neurosci. 2007; 27: 6037-6044.
- 42) Taştan NS, Nöroplastisite'nin Etkileri Üzerine Bir Eğitim Programı ve Yeni Bir Teknik Önerisi: Süpürme Tekniğı. ODÜ Sosyal Bilimler Dergisi. 2020; 10 (1), 228-251.

## **BÖLÜM 5**

### **SİNİR DOKULARINDA CANLI İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İŞARETLEMELER**

Prof. Dr. Ender ERDOĞAN\*

\* Kurum: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,  
Konya  
E-posta: drender@su.edu.tr  
ORCID: 0000-0002-6220-9243



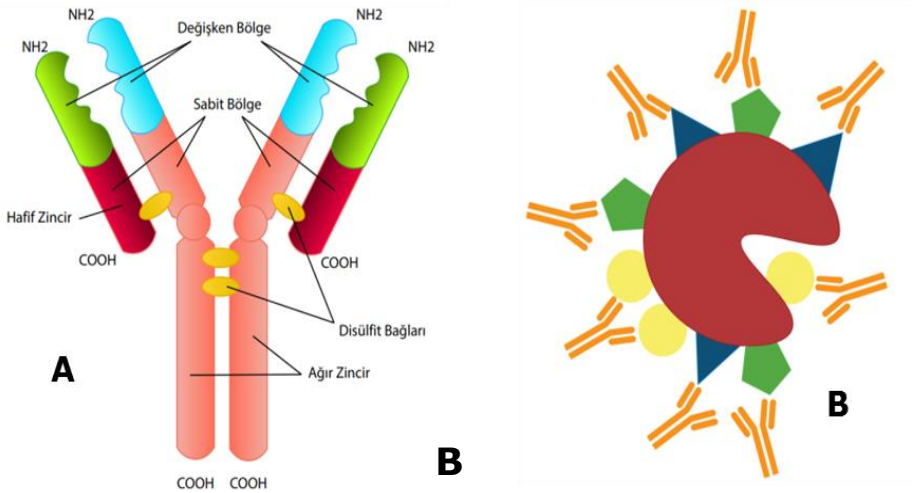
## GİRİŞ

İmmunositokimya, işaretlenmiş antikorlar kullanılarak hücre/dokuya özel antijenik fenotiplerin gösterilmesini sağlayan bir yöntemdir. Temeli, antijen (Ag) – antikor (Ab) reaksiyonu özgünlüğüne dayanır. İlk kez 1941 de A. Coons’ca uygulanmıştır [1]. Kullanılan bu ilk flüoresan boya flüoresan-iso-tiyo-siyanat (FITC) [2] ve daha sonra bulunan Rodamin (TRITC) idi ki, hala da kullanılmaktadır. İlk kullanılan enzim: peroksidaz’dır [3]. Daha sonra; alkalın fosfataz (1978) metotları geliştirildi [4].

Organizmaya yabancı olan ve kendisine karşı bir bağışık cevap oluşturan maddeye ‘*antijen*’ veya ‘*immunojen*’ denir. Özgül bağışık yanıtta sorumlu küçük moleküler birimlere ‘*antijenik determinant*’ veya ‘*epitop*’ denir. Antijenler basit veya kompleks formda olabilir.

Bu antijenlere karşı immün sistemde uyarılmış ve aktive olmuş B lenfositler/plazma hücreleri tarafından üretilerek salgısal (hümorale) yanıt olarak oluşturulan antikorlar, plazma proteinlerinden temel olarak ‘Y’ şekilli gama globulinlerdir. Y’nin bacağı, ağır zincir, kolları hem hafif hem ağır zincirleri taşır. Bu zincirler birbirlerine disülfid – non-kovalent bağlarıyla bağlanmıştır. Her bir Ab molekülü 2 FAb (antijen bağlayıcı bölgeleri) ile 2 epitop bağlayabilir. İmmunhistokimya da en çok IgG, 2. sıklıkta ise IgM kullanılır. Ig G, 2 hafif 2 ağır zincirden oluşur. Ağır zincirin her iki karboksil terminal ucuna: *Fc fragmanı* (*crystalised fragmant*) denir. Reseptör bağlayıcı bölgedir. 4 adet amino terminal segmenti bulunur. 2’si hafif, 2’si ağır zincirden oluşur. Bu

bölmelere *Fab* (antijen binding=bağlayıcı) fragmanları denir. Bağışık cevabın özgüllüğü ‘Fab’ fragmanlarına bağlıdır (Şekil 1.A) [5, 6].



**Şekil 1. A:** Immunglobülin G molekülü, **B:** Poliklonal antikor + antijen reaksiyonu.

### İmmünohistokimya da kullanılan antikorlar 2 türdür:

**1- Poliklonal Antikorlar:** İmmünizasyon (duyarlama): genellikle tavşan veya kobaylara, deri altına ardışık iki antijen (tercihen saf sentetik antijenik determinat) enjeksiyon yapılır. Ancak antikor yanıtı yine de sadece antijene karşı değil onun çeşitli kısımlarına ve taşıyıcı proteinlerine de yönelecektir. Ayrıca hayvanın serumu birçok doğal diğer antikorları da içerecektir. Kan plazması ayrılır. Anti-serumda antikor varlığı pozitif bir dokuyu boyayarak test edilir. Poliklonal antikorlar ise antijenin çeşitli bölgelerini tanıdığı için kuvvetli bir boyanma sağlar ancak hassas değildir (Şekil 1.B).



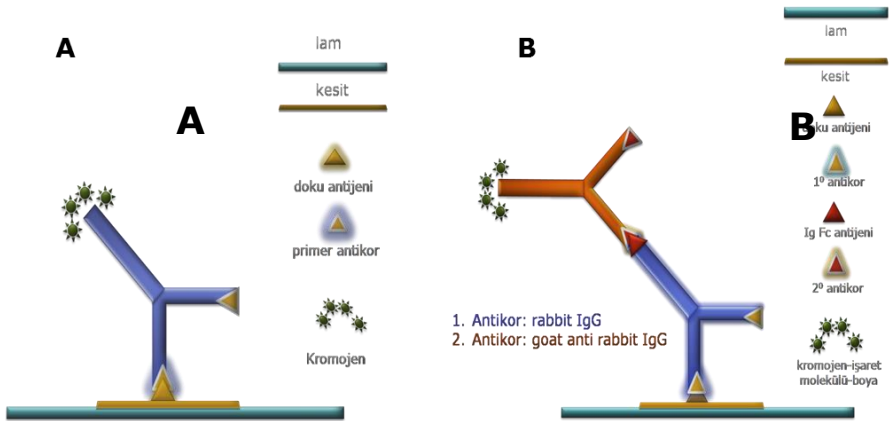
## İşaretleme yöntemleri

### 1-Direkt Yöntem

Antijene özgün antikor; flüoresan boya, enzim, altın tanecikleri gibi uygun bir işaretleyici ile işaretlenir. İşaretli antikorlar dokudaki antijenle reaksiyona sokulur. Tek aşamalıdır, çabuk tamamlanır. Ancak primer antikor işaretlendiği için antikor gücü azaldığından çok tercih edilmez (Şekil 3.A).

### 2- İndirekt metod

Primer (birincil) antikor değil, 1. antikorun elde edildiği türün (tavşan, fare) Ig'e karşı sekonder (ikincil) bir Ab üretilerek işaretlenir. 1. aşamada işaretsiz primer antikor antijene bağlanır. 2. aşamada işaretli sekonder Ab (Anti Ig) primer antikorun Fc bölgesi ile reaksiyona girer. Bu yöntem daha hassastır. Primer Ab ile daha fazla sekonder Ab bağlanarak daha güçlü bir işaretleme sağlanır (Şekil 3.B) [8].



**Şekil 3. A:** Direkt (tek aşamalı) immünhistokimya, **B:** indirekt (2 aşamalı) immünhistokimya

İmmunhistokimyada istenilen temel koşullar; antijenin iyi korunması (tespit/fiksasyon), özgün boyanma, iyi nitelikli bir antikor, kolay görülebilen bir işaretleyici ve kullanılacak mikroskopta görülebilen uygun ve iyi bir işaretleyici kullanmaktır.

Antikora bağlanan işaret maddesine göre:

1. Flüoresan boyalar (İmmün-flüoresan)
2. Enzimler
3. Peroksidaz (İmmünperoksidaz)
4. Alkalenfosfataz
5. Glikoz oksidaz
6. Altın tanecikleri (İmmuno-gold)
7. Biyotin (Avidin-Biyotin, Streptavidin-Biyotin)

## **CANLI İŞARETLEME METOTLARI**

### **1- Kültürde doğrudan işaretleme tekniği**

En sık kullanılan metottur. Kolay ve hızlı sonuç verir. Basit laboratuvar imkânları ile yapılabilir. Kültür kabındaki vasat alınarak yerine boya içeren solüsyonu konur. Uygun sürede ve önerilen şekilde inkubasyon ve uygun tampon solüsyonu (PB, PBS, Tris vb) ile yıkama (genellikle 3 X 5 dk) yapılır [9, 10].

### **2- Mikroenjeksiyon**

Özellikle membrandan geçemeyen boyalarda tercih edilir. Mikromanupilatörlü, tercihen üç boyutlu görüntü imkanı sağlayan Hoffman veya DIC objektifli bir inverted (ters objektifli) mikroskop



sistemine gerek vardır. Hücre içi için uygun konsantrasyonda ve uygun bir tampon içinde hazırlanmış boya solüsyonu Hamilton enjektörü yardımı ile doldurulur. Çoğu uygulamalarda bir enjeksiyon için 3-4 mikrolitrelik hacimde işaretleyici yeterlidir [11, 12].

### **3- İşaretleyici boya içeren macunların (*Labelling Paste*) uygulanması**

En yaygın kullanılan “*NeuroTraceLabeling Paste*”lardır. Neuro-Trace DiO, DiI, CM-DiI ve DiD tissue-labeling paste’lar inert bir jel içinde karıştırılmışlardır. Bir iğne veya pipet ucuyla canlı veya tespit edilmiş dokulara doğrudan olarak uygulanabilir [13] .

### **Canlı İşaretleyiciler (Genel Sınıflandırma)**

1. Hücre iskeleti ve elemanları
2. Organel spesifik
3. Membran yapı ve işlevi ile lipid işaretleyicileri
4. Çekirdek boyaları
5. Canlılık ve ölüm,
6. Apoptozis
7. Proliferasyon indikatörleri
8. Genel hücre işaretleyicileri (tracer)
9. Kalsiyum izleyiciler
10. Q-dots
11. Transfeksiyonla flüoresan işaretleme
12. Doğrudan viral işaretleyiciler

## 1. Hücre iskeleti ve elemanları

### Aktin ile ilgili olanlar

*Fallatoksinler (F-aktin):* Rodamin falloidin (emisyon: 568 nm) kırmızı flüoresan olarak işaretler. Amanita falloides mantarından elde edilen suda çözünür, bisiklik peptidlerdir. Fibriler F-aktine nanomolar konsantrasyonlarda bağlanır. Ancak flüoresan bağlilar hücreye geçemez [14]. Kas ve kas olmayan hücrelerde mikrofilamentlere bağlanır ama G-aktine nonspesifik bağlanmazlar. Monomerlerden çok polimerlere bağlanır. Sitokalazinle bu bağlanma inhibe edilebilir (Şekil 4.D).

- DNase (G-aktin), Jasplakinolid A (aktin polimerizasyonu), sitokalazinler (aktin polimerizasyonu) [15], kofilin (F-aktin depolimerize edici faktör), Lantrunkilin (aktin antagonisti), DOTAP ve kalsiyum fosfat metodu [16].

Tubulin ile ilgili olanlar: Paklitaksel [17], Vinblastin

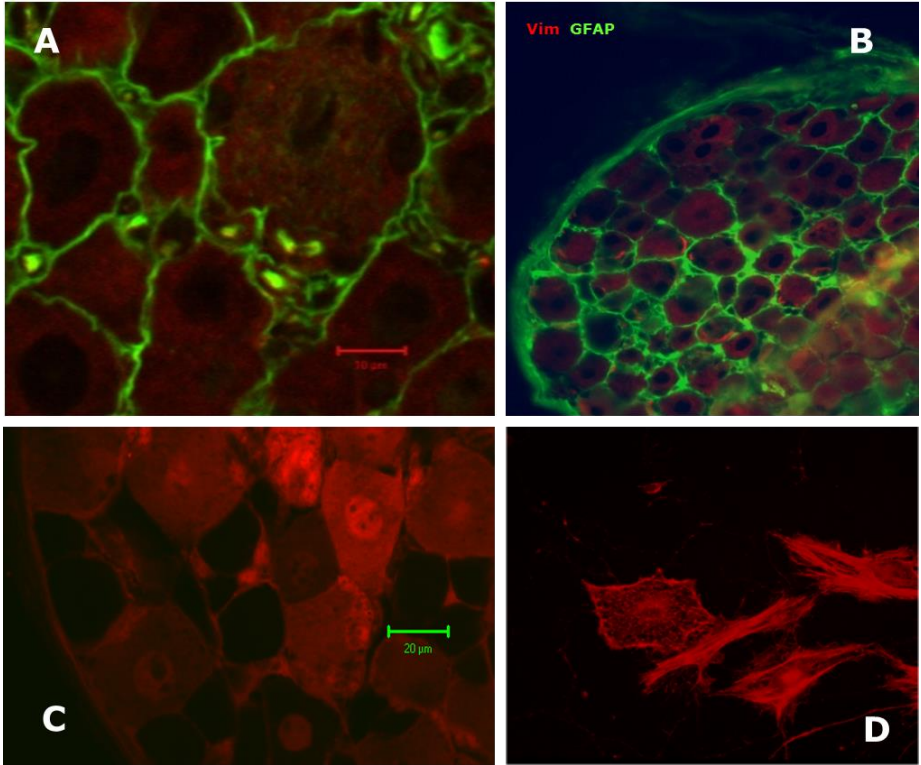
### Nörofilamentler:

- NFL (Nörofilament Low 70 kD, NFM (Nörofilament Medium 160 kD), NFH (Nörofilament High 200 kD) [18], Ne14 (Fosforile NFH 200 kD) [19]
- Vimentin (Şekil 4.A), aktin [19]

## Proteinler

*GFAP (Gliyal fibriler asidik protein)*: astrositlerde ifade edilir. Protein, ilk olarak 1969'da izole ve karakterize edilerek isimlendirilmiştir (Şekil 4.B) [18, 20, 21].

S-100, Kalsiyum bağlayıcı protein (Şekil 4.C) [18].



**Resim 4. A, B:** DRG kesitinde: anti-Vimentin ile kırmızı işaretlenmiş ara filamentler ve anti-GFAP ile yeşil işaretlenmiş glial fibriler asidik protein ile **C:** anti-S100 ile işaretli proteinler **D:** Rodamin falloidin ile kırmızı işaretlenmiş izole arka/dorsal kök gangliyonu DRG duyu nöronu hücre iskelet elemanı (aktin)

## 2. Organel Spesifik İşaretleyiciler

### Mitokondri ile ilgili olanlar

Pleomorfik, değişken morfolojili organellerdir. Mitokondri işlev ve yapısını yansıtır. Lokalizasyonu, sayısı ve bazı farmakolojik ajanların etkisi gösterilir. Boya alımı mitokondri potansiyeline bağlıdır (*Nonylacridine orange*, *Mitotracker Green*, *Mitofluor Red*). Mitogreen potansiyel bağımlı değildir. Aldehit fiksatifler mitokondri enerji düzeyini değiştirir.

*Redoxsensor Red CCI boyası*, hücreye pasif girer. Oksidizasyon yeri proliferasyonda mitokondri, inhibe hücrede ise lizozomlardır.

JC1 ve JC9, dual emisyon potansiyel duyarlı problardır. Canlı hücrede mitokondri potansiyeli araştırmada kullanılır. İlaç etkileri, ensefalomyopati, apoptotik mitokondri değişiklikleri, zehirlenme ve anoksi araştırmalarında kullanılır.

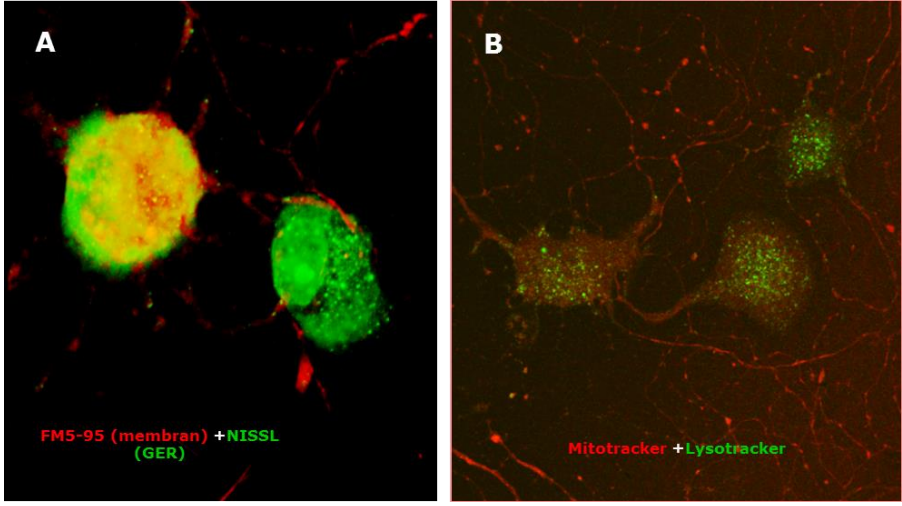
*Mitotracker*: Hücre zarını (pasif) geçebilir. Aktif mitokondride birikir. Çeşitleri: mitotracker orange (MTMRos), redfluor-Xrosamin (RedCMXRos) ve Red580, Deep Red 633. Erken apoptoz belirlenmesinde, bazı nöronlarda subselüler  $Ca^{+2}$  kanallarını incelemede, Mitotracker Green FM canlı/fikse dokuda da kullanılabilir. Lipid ortamda flüoresan, aköz solüsyonlarda ise nonflüoresandır. Arka plan/zemin sinyal (background noise) düşüktür, yıkama gerekmez ve mitokondri membran potansiyelinden bağımsızdır, fotostabl ve parlaktır (Şekil 4.A).

- TMRE (mitokondri potansiyel): Mitokondri selektif rodamin ve rozaminler grubunda Rhodamin 123, Tetrabromo-rhodamin 123, TMRE ve carbocyanin boyaları düşük konsantrasyonda mitokondrileri, yüksekte ise ER boyar.
- Nonyl-akridin oranj canlı hücrelerde 10 güne kadar kalabilir.

#### Lizozom ile ilgili olanlar

LysoTracker: Asidik organel özgün hücreye geçebilen probdur. Zayıf bazik aminler selektif olarak düşük pH'lı bölgelerde toplanırlar. Canlıda nanomolar (50nm) konsantrasyonlarda çalışır. Lysotracker green: Saniyeler içinde hücreye alınır, alkalileşme nedeni ile lizozomal pH artar ve 5. dakika içinde biter. Hücre içine de verilebilir (Şekil 4.A).

Lysosensor proplar: asidik organel özgün pH indikatör proplardır. Canlı hücrede lizozom işlevi, dinamik çalışmaları için kullanılırlar. Yapı asidikse: flüoresan, asidik değilse: non-flüoresandır. Mesela Lysosensor yellow/blue DND160: asidikse: sarı, daha az asitse: mavi (dual) emisyon yapar.



**Resim 4. A:** Organel işaretleyici olarak mitotracker (kırmızı) ve lysotracker (yeşil) ile double işaretlenmiş **B:** FM5-95 membran boyası ile kırmızı işaretlenmiş ve NISSL GER (kaba endoplazma retikulumu) boyası ile yeşil işaretli izole DRG nöronları

DAMP *N*-3(2-4 dinitrofenilaminopropil *N* (3 aminopropil) metilamiddihidroklorit) canlı hücre asidik organellerince alınan bir bazık amindir. DAMP alternatifi lysotracker ve lysosensor dinamik çalışmalarda tercih edilir.

- Redoks sensor red CC1 boyası: önce lizozomda sonra mitokondride birikir.
- Diğer lizozomotropik proplar: BODIPY FL histamin düşük konsantrasyonda lizozomları boyar, DAPOXYL: sperm akrozomunu boyar.

#### Endoplazmik retikulum ve Golgi Cihazı ile ilgili olanlar

Her ikisi de yapıları nedeni ile lipofilik proplar ile boyanabilirler. Golgi enzimleri lipid ve proteinlerin glikozillenmesi ile ilgili olduğundan

flüoresan lektinler marker olarak kullanılabilir. Genellikle DMSO ile seyreltilmiş solüsyonlar kullanılır.

*NISSL (Neurotrace)*: Franz Nissl'ca tanımlanan, nöronlarda yaygın; -soma ve dendritlerdeki GER ile ilgili- rRNA'yı gösterir. GER dağılımı, dejenere/rejenere nöronlarda kramatolizde değişime uğrar. Primer motor ve duyu nöronlarında nöronun fizyolojik durumunu gösteren faydalı bir boyadır. Flüoresan emisyonlara sahip Nissl boyaları mevcuttur (Şekil 4.B).

- ER tracker Blue-White DPX (dapoxyl), selektif, fotostabl, canlı ER boyasıdır.
- Carbocyanin boyalar
- *Kısa zincirliler*: plazma membranından geçer, iç membranları flüoresan boyarlar. DiO C6 ve özellikle DiO C5: nöron ER dinamikleri ve yapısal etkileşimlerini gösterir. Klasik ER-DiO boyaları mitokondriyi de boyar (nonselektif).
- *Uzun zincirliler*:
- DiI 16: yağ içinde mikroinjeksiyonla verilebilir.
- BFA (Brefeldin A)
- Flüoresan ceramid analogları ile Golgi spesifik olarak boyanabilir.
- WGA: trans-Golgi işaretleyicisidir.
- Concanavalin A: özgünlük daha azdır.
- Griffonia Simplicifolia Lectin GS II trans-Golgiye bağlanır.

### 3. Membran yapı ve işlevi ve lipidler ile ilgili işaretleyiciler

Lipid (metabolizması) ve membranla ilgili doğal lipidlerin flüoresan analoglarıdır. Bir kısım lipid problemleri uzun-süreçli çalışmalarında, daha az lipofilik olanlar ise membran endositoz-ekzositoz çalışmalarında kullanılır.

*Yağ asidi analogları ve fosfolipidler*

BODIPY, pyrene ve densil yağ asitleri,

Karbocyanine boyaları: membran işaretlemeleri, tracing uygulamalarında

DiI (DiIC18), DiO (DiIC18) ve ansatüre alkil kuyruğu taşıyanlar FastDiI, DiO [13]

Uzun dalga boyu ışıkla uyarılanlar: DiD, infrared ile uyarılanlar DiR

*Dialkil-aminostyryl problemleri:* DIA (nöronal tracing'de) ve fast-DIA (membran geçişi daha hızlı) 2 alkil ucuyla girer ve membrana bağlanır.

FM5-95: daha az lipofilik styryl vital boyalardandır. Lipozomların da dış membranlarını tanımlama ve sinaptosom döngüsünü belirlemede kullanılır (Şekil 4.B).

*Diğer nonpolar ve amfilik problemler:* oktadesilrodamin, lipofilik kumarin

Kas-sinir kavşağı ile ilgili olanlar



*Alfa bungorotoksin:* Özellikle kas-sinir kavşağında: Asetil Kolin (ACh) reseptörlerinin işaretlenmesinde kullanılır. İşaretlenmeden sonra membran yüzeyinde birkaç saat kalırlar. Kas-sinir kavşağın nikotinik ACh reseptörlerinin alfa sub-unitlerine yüksek affiniteleri vardır. Ex/Em 550/575 nm olduğundan rodamin filtre seti kullanılır.

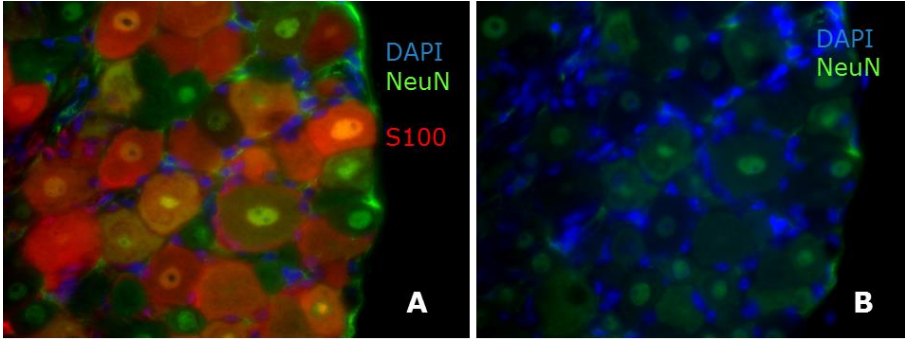
#### **4. Nukleus ve nükleik asit**

*DAPI (4',6'-diamidino-2 phenylindole):* UV dalga boyunda (358 nm) uyarılır ve mavi (461 nm) yayım yapar. Sadece fikse dokularda yaygın olarak kullanılır (Resim 5.A) [19, 22].

*HOECHST 33342:* DAPI'ye benzer olarak, Ex/Em: 343 (UV)/483 nm (DNA'ya bağlandığında flüoresan artar). Canlı ve fikse preparatlarda kullanılabilir (Resim 5.B) [22-24].

*NeuN (Neuronal Nuclei):* postmitotik nöronların fizyolojik durumu ve insan fetal sinir sisteminde nöronal matürasyonu tanımlamada yaygın kullanılan 46/48 kD moleküler ağırlığa sahip nükleer protein/sitoplazmik (phosphoprotein). Nukleus içinde düşük kromatin yoğunluğu olan alanlarda bulunur (Resim 5. A,B) [10, 22].

*Sytox 13 green ölü & Syto green 13 canlı* hücre nükleuslarını boyar. Nükleik asidlere affiniteleri vardır. 10-30 dk'da sonuç verir [25].



**Resim 5. A:** Nonspesifik nükleer işaretleyici olarak DAPI (mavi) **B:** HOECHTS ile (mavi) işaretlenmiş nöron+gliya (satellit) hücreleri ile NeuN (yeşil) ile spesifik olarak nöron nükleusları işaretlenmiş DRG kesiti.

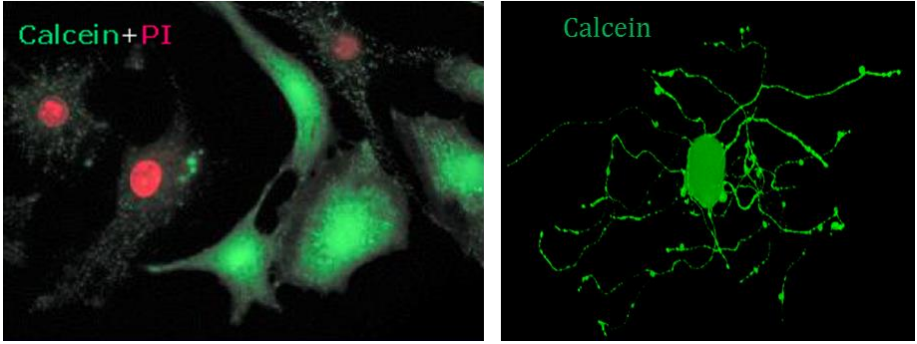
## 5. Canlılık ve ölüm,

*Calcein AM:* Canlı hücrelerin membranlarından serbestçe geçebilen bir flüoresan klorometil türevidir. Orada membran geçirimsiz bir derivata dönüşür ve birkaç saat böyle kalır. Hücre adezyonu, kemotaksis, multidrug-resistans çalışmalarında kullanılır. 10 µL (1µM) Calcein AM preparatlara eklenerek 15 dk beklenerek hemen (uzun sürelerde toksik) incelemeye alınır. Canlı hücreler sarı-yeşil flüoresan yayarlar. Viyabilite testlerinde genellikle PI (kırmızı) ile birlikte kullanılır (Resim 6).

PI, 3,8 diamino-5-(3-dietilmetil aminopropil)-6-fenilfenantridium diiodide,

Nükleik asitler için yaygın kullanılan; parlak, kuvvetli kırmızı renkli toz flüoresan bir boyadır. Canlı veya fikse dokuda kullanılabilir. Viyabilite testlerinde PI, 1/10.000 konsantrasyonda 10 µl olarak

Calceinle beraber aynı anda kullanılabilir. İntakt/canlı hücre membranından geçemezken; ölü hücrelerde erken nükleer bozulma sonucu sitoplazmaya dağılan nükleer materyali parlak pembe/kırmızı flüoresan boyar. Nöronal bütünlüğün nontoksik bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (Resim 6.A) [18].



**Resim 6.** Viyabilite işaretleyicisi olarak canlı nöronları işaretleyen Calcein (yeşil) ve ölü nöronları işaretleyen PI (kırmızı) ile işaretlenmiş nöron.

## 6. Apoptoz İndikatörleri

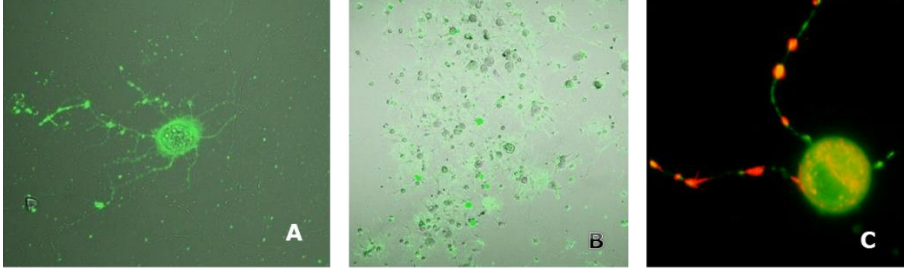
Caspase'lar (3-8-9) [19]

*TUNEL*: Apoptozda DNA kırıkları [10, 18, 26]

*MTT*: Tetrazolium tuzlarından olup viabilite ve proliferasyon indikatörü olarak kullanılır. Mor (purple) renklidir. Spektrofotometrik ölçümler yapılır.

*Anneksin V*: FITC bağlı Annexin V fosfatidilserin (PS)'e özgün olarak bağlanır. Normal/canlı hücrelerde negatif yüke sahip fosfolipidler plazma iç zarında yerleşirler. Apoptoziste PS yer değişikliği ve

nekrozda membran bütünlüğünde bozulma olur. Bu sayede apopitotik membran değişikliklerinin primer/erken indikatörüdür. Apopitotik hücreler yeşil flüoresan işaretlenir (Resim 7.A,B) [9].



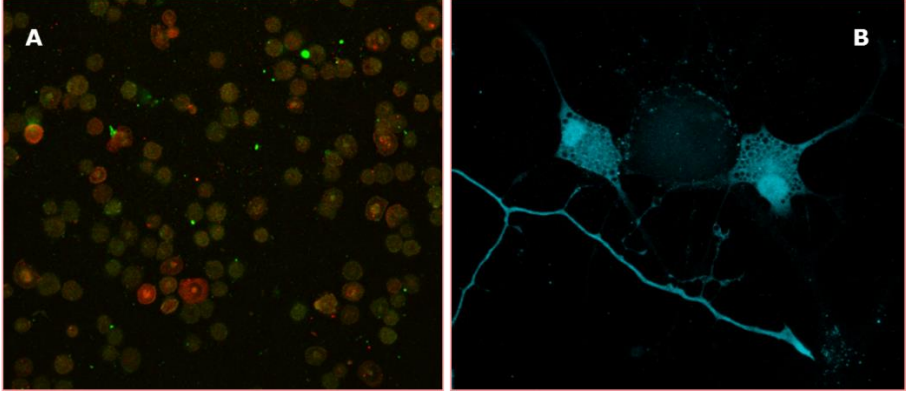
**Resim 7. A, B:** Canlı apopitotik işaretleyici olarak Anneksin V (yeşil) işaretlenmiş apopitotik nöronlar. **C:** mikrofotoğrafta ise; JC1 işaretlenmiş canlı (kırmızı) ve ölü (yeşil) mitokondriler.

*JC1*: Aynı zamanda mitokondri potansiyeli indikatörlerindendir. JC-1 sitozole girer ve potansiyele bağımlı birikimi yansıtır. Dual emisyon yapar. Canlı mitokondriler: kırmızı, ölüler ise: yeşil (Ex: 488 nm / Em: yeşil (~529 nm), kırmızı (~590 nm)) flüoresan verdiklerinden apopitoz çalışmalarında tek başına ölü/canlı hücre testi olarak da kullanılabilirler. ~1-2 µL eklenen boya solüsyonu ~10 dakikada sonuç verir. Time-lapse (zaman aralıklı) incelemelerde ölüme giden hücreler gösterilebilir (Resim 7.C) [9].

## 7. Proliferasyon İndikatörleri

*BrdU5-bromo-2'-deoksiuridin (BrdU)*: Bir thymidin analogu olup thymidinle yer değiştirir. Aktif proliferen olan hücrede yeni sentezlenen DNA sarmalına bağlanır. Parsiyel olarak denatüre edilen çift DNA sarmalında immunhistokimyasal olarak gösterilir. Aktif DNA sentezini

gösterir. 2-24 saat kültürde inkubasyonu takiben yıkama, fiksasyon, permeabilizasyon ve denatürasyondan sonra anti Mouse IgG (flüoresan konjuge) eklenir. Mikroskopik veya spektrofotometrik olarak değerlendirilir (Şekil 8.A) [26].



**Resim 8. A:** Proliferasyon belirtici olarak BrDU ile işaretlenmiş nöronlar, **B:** kültürde ortama eklenen Ca-Green ile nöron ve uzantılarında  $Ca^{++}$  alımı ve dağılımının hızlı görüntülenmesi.

### 8. Genel hücre işaretleyicileri (tracer/izleme)

Uygun bir tracer hücrede yüksek yoğunlukta lokalize olmalı ve uzun süre kalabilmelidir. Canlıda kullanılanlar inert ve nontoksik olmalıdır. Bu sayede: kapiller akımı, nöronal hücre bağlantıları ve nöronal yolak (pathway), gap-junctionlarda boya değişimi, hücre bölünmesini takip, hücre lysisi ve hücre hareketlerini takipte işe yarar.

Cell tracker'lar CT-Blue (CMAC), CT-Green (CMFDA) ve CT-Orange (CMTMR)

- Membrandan geçebildiklerinden uzun dönem işaretleme sağlarlar. Thiol reaktif problardır. Canlı veya fikse dokuda kullanılabilir. Membrandan geçebilirler ve uzun dönem (günler boyunca) işaretleme sağlarlar. Hatta diğer nesillere de aktarılır.
- Uzun süreli viyabilite ve sitotoksitite çalışmalarında, transplante edilen doku-hücre takibinde, hücre adezyonu, Gup-J aracılıklı iletişim, kültürde tümör hücre ölümü ve hücre işaretlemede kullanılabilirler [27].
- Lucifer yellow [28] ve Cascade blue [29] polar işaretleyicilerdir (hücre içine verilebilir, yaralanma modellerinde tercih edilir). Membrandan geçemez. Mikroinjeksiyon, iyontoferez ve pinositotik veziküllerin osmotik lysisi gibi metotlarla verilebilir. Hücre-hücre/liposom füzyonu, membran geçirgenliği, gup aracılıklı transport ve pinositotik uptake süreçlerini incelemede kullanılır.
- CM-DiI (Hücre tracing solüsyonu)
- Karbocyanin boyaları (DiI, DiO, DiR, DiD) nöronal tracing uygulamalarında...

*Neuronal tracing:* Nöronal işaretleme (*tracing*) aksonal taşınma işlevi kullanılarak morfolojinin (gövde ve uzantıların) izlenebilmesini sağlayan histolojik tekniklerdir. Nöronal işaretleyiciler (*tracer*) bireysel ve grupsal hücrelerin anatomik ilişkilerini ortaya koymada önemli bir teknik/seçenektir. Fiziksel ve genetik manupilasyonlarda normal projeksiyon paternleri değişebilir, bozulabilir. Bu durumda mevcut anatominin ortaya konulması, bilimsel yorumların yapılabilmesi için zorunlu hale gelir. Hâlihazır birçok farklı nöronal işaretleyici (*track-*

tracer) temin edilebilir. Bununla beraber çalışmadaki ihtiyaç için doğru işaretleyicinin seçiminin bu geniş çeşitlilik içinden yapılması gerekir. Bunun için en çok kullanılan nöronal işaretleyiciler, hangi durumlarda hangisinin seçileceği, sonuçta seçilen işaretleyicinin nasıl uygulanacağı bilinmesi gerekir. Şimdilerde 3D (üç boyutlu) Neurolucida® vb [30] olarak bilinen ilk bilgisayar destekli 2D (iki boyutlu) nöron rekonstrüksiyon sistemi 1960'larda geliştirildi [31]. Çeşitleri:

1. Retrograd olarak işaretlenen nöronlar,
2. Anterograd olarak işaretlenen nöronlar
  - Bazı durumlarda işaretleyiciler iki yolu da eş zamanlı (dual) kullanırlarken; bazı durumlarda ise bu yollardan biri veya diğerini kullanır [32].

#### Retrograd nöronal işaretleyiciler [33, 34],

- Hidrofilik retrograd işaretleyiciler: Fluoro-Gold (FG) (en sık kullanılanıdır) [35], Hydroxy-stilbamidine methanesulfonate H-22845, Diaminido yellow (DY), Lucifer yellow (LY), Cascade Blue (CB), Fast Blue (FB),
- Choleratoxin,
- Latex nanosphereler (Lumafluor).

#### Retrograd - anterograd (dual) işaretleyiciler

- DiI (1,1' diiodo-3,3',3',3' tetramethyl-indocarbocyanineperchlorate), DiO,

- Dextran bileşikleri: Dextran: yüksek molekül ağırlıklı poly-D-glukoz,
- Ficoll ise epiklorhidrin veya sükrozun sentetik polimeridir.
- Elektronötral, hidrofilik ve boyutları değişebilir olduğundan membran geçirimsizliği çalışmalarında kullanılır. Anterograd, non-toksik, etkin işaretleme sağlar (retrograd olarak da işaretleyebilir ancak FG gibi hidrofiliklere göre daha düşüktür). Bir kere enjekte edilir ve fluorofor (FITC veya TRITC) bağlı dekstranlar hücrece alınır ve nöronların uzantıları boyunca aktarılır veya yayılır. İnce nöronal yapıların mükemmel işaretlemesini sağlar. Anterograd için PBS’de, retrograd için de deiyonize suda %3-10 olarak çözündürülür. Değişik moleküler ağırlıkta olabilir (3.000- 2.000.000 MW). Retrograd transport 3.000-70.000 MW dekstranlar ile en etkin yapılabilir. Birçok dekstran “lysinated” (bir lizin molekülü eklenmiş) olduğundan aldehit fiksatiflerle kullanılabilir. Bazıları da biotin bağlı olup; enzim işaretli avidin kitleri ile kullanılabilir. Nöronal uzantıların anterograd olarak tam gösterilmesi için dokunun temizlenmesi (alkol ve ksilen serileri ile yağların uzaklaştırılması) gerekir [36].

#### Sadece anterograd işaretleyiciler [34]

- Pha-L, Biocytin
- Carbocyanine Membran Boyaları: ışığı en kuvvetli absorbe eden boyalardandır. Tüm hücreyi boyamak üzere membran boyunca lateral olarak yayılır. Suda flüoresans zayıflar. Çok parlak



sinyalleri vardır. Hücre membranlarında iyi birikir. En yaygın kullanılan carbocyanine membran problemleri:

- Octadecyl (C18) indocarbocyaninler,
- DiO yeşil; DiI red/oranj ve DiD kırmızı ötesi flüoresan boyalar.
- CM-DiI bir DiI derivatıdır. Fiksasyon ve permeabilizasyon basamakları boyunca bazı hücrelerde kalır ve DiI'e göre suda daha çözünürdür. Bu da tespit edilmiş hücre ve süspansiyonlar için preparasyonu kolay kılar. Kültürde 4 hafta, canlıda 1, fikse dokuda 2 yıl kalabilirler. Solüsyonu ve tissue-labeling paste formları vardır.
- Labeling Solüsyonlar: Vybrant dicarbocyanine boyalar kültür medyumuna sulandırılarak eklenir. DiO, DiI, CM-DiI ve DiD solüsyonlarından birisi veya kombinasyonları kullanılabilir.
- Neuro Trace Labeling Paste (Sinir İzleme-İşaretleme macun)'lar: NeuroTrace DiO, DiI, CM-DiI ve DiD tissue-labeling paste'lar inert bir water-resistant gel içinde karıştırılmışlardır. Bir iğne veya pipet ucuyla dokulara direkt olarak uygulanabilir. Bu metot yüzeyde ve altındaki aksonların işaretlenmesi ve demet halindeki nöronlara penetrasyonu kolaylaştırır. Canlıda 6 mm/gün fikse dokuda ise daha yavaş yayılır, membran bütünlüğü tam ise diğer hücrelere ve gap bağlantılar ile geçmez. Konsantre solüsyonların mikro-injeksiyonu veya boya kristallerinin direkt uygulanması ile sadece yüzeydeki nöronlar işaretlenebilir.
- *FAST DiI ve FAST DiO Dyes*: Lipofilik carbocyanine tracer'ların diffüzyonu uygulamadan itibaren birkaç gün-hafta aldığından

proben alkil kuyruğu ansatüre edilerek geliştirilmiştir. Migrasyon DiI ve DiO'ya göre %50 daha hızlıdır.

## 9. Kalsiyum İndikatörleri

*Ca Green*: Flüoresan Oregon-green derivatıdır. Suda çözünür potasyum tuzlarıdır. Kalsiyuma bağlanmaya bağlı olarak artan bir flüoresans gözlenir. Emisyon spektrumu hücresel otoflüoresans dışındadır ve düşük enerjili uyarılması hücre toksisitesini azaltır. Time-lapse kinetik incelemelerde kullanılabilir. Düşük  $Ca^{+2}$  konsantrasyonda güçlü flüoresan vermesi eşik düzeydeki  $Ca^{+2}$  ve artışın belirlenmesinde önemli. Çalışma solüsyonları hazırlanırken  $Ca^{+2}$  free tamponlar kullanılmalıdır. 20 dakika-1 saat inkubasyon sonrası yıkanır ve hızla gözlenir. Burada canlı veya zaman aralıklı bir gözlem yapabilmek için uygun bir mikroskop (tercihen konfokal) ve video kamera (30 fps-film karesi/saniye) düzeneğine (hardware) ve yazılımı (software) altyapısına ihtiyaç vardır (Şekil 8.B) [37].

## 10. Q-dots

Flüoresan yarı iletken nanokristallerin biyolojik çalışmalarda teşhis ve tedavi amaçlı kullanımları giderek artmaktadır. Bu kullanımlarının son örnekleri arasında canlı nöronlarda bireysel glisin reseptörlerinin difüzyonunun gözlemlenmesi yer alır. Yeni nesil Q-dot'lar, tek molekül düzeyinde hücre içi süreçlerin incelenmesi, yüksek çözünürlüklü hücresel görüntüleme, hücre trafiğinin uzun süreli *invivo* gözlemi, tümör hedefleme ve teşhis için geniş kapsamlı bir potansiyele sahiptir [42].

## **11. Transfeksiyonla flüoresan işaretleme**

Moleküler boyutları nedeni ile hücre zarından geçemeyen veya mikroinjeksiyon için hücre boyutu yetmeyen durumlarda özellikle izole hücre kültürlerinde elektroporasyonla (elektirik alanı uyarısı) veya kimyasal teknikler kullanılarak eklenmek isteyen işaretleyici (GFP/yeşil, YFP/sarı gibi flüoresan protein problemleri) hücre içine aktarılır. Daha sonra flüoresan/konfokal mikroskopta işaretli hücreler kolaylıkla izlenebilir [11, 38-40].

## **12. Doğrudan viral işaretleyiciler**

Özellikle GFP uygun bir virüs (retroviral, lentovirus, adenovirus, alpha, poxi tobacco mosaic ve plant virüs gibi) vektörü tarafından hücreye aktarılarak daha sonraki aşamalarda işaretli hücrenin ve davranışlarının takibi sağlanır [41].

## **TEŞEKKÜR**

Yazar, Şekil 1 ve 2'nin çizimlerini yapan Dr. Merve SOLMAZ'a teşekkür eder.

## KAYNAKLAR

1. Coons, A.H., H.J. Creech, and R.N. Jones, *Immunological properties of an antibody containing a fluorescent group*. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 1941. 47(2): p. 200-202.
2. Riggs, J.L., Seiwald, R.J., Burckhalter, J.H., Downs, Cora M., Metcalf, T.G., *Isothiocyanate compounds as fluorescent labeling agents for immune serum*. The American Journal of Pathology, 1958. 34(6): p. 1081.
3. Nakane, P.K., Pierce JR, Barry G, *Enzyme-labeled antibodies: preparation and application for the localization of antigens*. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 1966. 14(12): p. 929-931.
4. Hasselgren, G., Franzén, A., Hammarström, L. E., *Histochemical characterization of alkaline phosphatase in developing rat teeth and bone*. Scand J Dent Res, 1978. 86(5): p. 325-36.
5. Kierszenbaum, A.L., Tres, Laura., *Histology and Cell Biology: an Introduction to Pathology*. 4th ed. 2015: Elsevier Health Sciences.
6. Vidarsson, G., Dekkers, G., Rispens, T., *IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions*. Front Immunol, 2014. 5: p. 520.
7. Lipman, N.S., Jackson, L. R., Trudel, L. J., Weis-Garcia, F., *Monoclonal versus polyclonal antibodies: distinguishing characteristics, applications, and information resources*. ILAR J, 2005. 46(3): p. 258-68.
8. Ramos-Vara, J.A., *Technical aspects of immunohistochemistry*. Vet Pathol, 2005. 42(4): p. 405-26.
9. Erdoğan, E., *Apoptosis in Nervous Tissue and its Markers*. Cell Membranes & Free Radical Research, 2013. 5(2).
10. Oztürk, G., Anlar, O., Erdoğan, E., Kösem, M., Ozbek, H., Türker, A., *The effect of Ginkgo extract EGb761 in cisplatin-induced peripheral neuropathy in mice*. Toxicol Appl Pharmacol, 2004. 196(1): p. 169-75.
11. Nuhan, P., *Hücre Elektrofizyolojisi ve Görüntülemenin Temelleri*. 1. ed. 2008, İstanbul: Veri Med. Yay. . 253-263.

12. Komarova, Y., Peloquin, J., Borisy, G., *Live Cell Imaging: A Laboratory Manual*. 1th ed. Microinjection of fluorophore labeled proteins ed. S.D. Goldman RD. Vol. 5. 2005, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Pres. 67-86.
13. Erdogan, E., Öztürk, G., Rağbetli, M.Ç., *Fare İn Vitro Merkezi Sinir Sistemi Kültürlerinde Yeni Bir Metot: Etkinlik Araştırması*. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2010. 16(6): p. 1037-1043.
14. Ladit, K., Ganguly, A., Roy, S., *Axonal actin in action: Imaging actin dynamics in neurons*. Methods in cell biology, 2016. 131: p. 91-106.
15. Forscher, P., Stephen, S. J., *Actions of cytochalasins on the organization of actin filaments and microtubules in a neuronal growth cone*. The Journal of Cell Biology, 1988. 107(4): p. 1505-1516.
16. A Matus, V.B., H Brinkhaus, M Roelandse, *Live Cell Imaging: A Laboratory Manual*. 1th ed. Imaging the actin cytoskeleton, ed. D.L.S. R D Goldman. Vol. 29. 2005, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Pres. 513-521.
17. Gornstein EL, Schwarz, Thomas L. *Neurotoxic mechanisms of paclitaxel are local to the distal axon and independent of transport defects*. Experimental Neurology, 2017. 288: p153-166.
18. Oztürk, G., Erdoğan, E., *Multidimensional long-term time-lapse microscopy of in vitro peripheral nerve regeneration*. Microsc Res Tech, 2004. 64(3): p. 228-42.
19. Oztürk, G., Cengiz ,N., Erdoğan, E., Him, A., Oğuz, E. K., Yenidünya., E, Aysit, N., *Two distinct types of dying back axonal degeneration in vitro*. Neuropathol Appl Neurobiol, 2013. 39(4): p. 362-76.
20. Eng, L.F., Ghirnikar, R. S., Lee, Y. L., *Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000)*. Neurochem Res, 2000. 25(9-10): p. 1439-51.
21. Nur, İ.H., Keleş, H., Ünlükal, N., Solmaz, M., Erdoğan, E., Pérez, W., *A new definition about the relationship of intercellular fluid in the brain with the mandibular and parotid lymph nodes*. Microsc Res Tech, 2021.
22. Hasırcı, Z., *Fare periferik sinir sisteminde sinir büyütücü faktör reseptörü dağılımının immunhistokimyasal işaretleme ile araştırılması*, in *Histoloji ve Embriyoloji (Tıp)*. 2010, Selcuk Uni.: Konya.

23. Latt, S.A., Stetten, G., Juergens, L. A., Willard, H. F., Scher, C. D., *Recent developments in the detection of deoxyribonucleic acid synthesis by 33258 Hoechst fluorescence*. J Histochem Cytochem, 1975. 23(7): p. 493-505.
24. Haraguchi, D.T., Hiraoka, Y., *Live Cell Imaging: A Laboratory Manual*. 1th ed. Imaging HOECHST-33342 labeled chromosomes and fluorescent proteins during the cell cycle, ed. D.L.S. Robert D Goldman. Vol. 28. 2005, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Pres. 631.
25. Ullal, A.J., Pisetsky, D. S., Reich, C. F., 3rd, *Use of SYTO 13, a fluorescent dye binding nucleic acids, for the detection of microparticles in in vitro systems*. Cytometry A, 2010. 77(3): p. 294-301.
26. Oztürk G, E.E., Oztürk M, Cengiz N, Him A., *Differential analysis of effect of high glucose level in the development of neuropathy in a tissue culture model of diabetes mellitus: role of hyperosmolality*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2008. 116(10): p. 582-91.
27. Peng, T., Bonamy, G. M., Glory-Afshar, E., Rines, D. R., Chanda, S. K., Murphy, R. F., *Determining the distribution of probes between different subcellular locations through automated unmixing of subcellular patterns*. Proc Natl Acad Sci USA, 2010. 107(7): p.2944-9.
28. Hanani, M., *Lucifer yellow - an angel rather than the devil*. J Cell Mol Med, 2012. 16(1): p. 22-31.
29. Whitaker, J.E., Haugland, R. P., Moore, P. L., Hewitt, P. C., Reese, M., Haugland, R. P., *Cascade blue derivatives: water soluble, reactive, blue emission dyes evaluated as fluorescent labels and tracers*. Anal Biochem, 1991. 198(1): p. 119-30.
30. Ascoli, G.A., Donohue, D. E., Halavi, M., *NeuroMorpho.Org: a central resource for neuronal morphologies*. J Neurosci, 2007. 27(35): p. 9247-51.
31. Glaser, E.M., Van der Loos, H., *A semi-automatic computer-microscope for the analysis of neuronal morphology*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 1965(1): p. 22-31.

32. Oztas, E., *Neuronal tracing*. Neuroanatomy, 2003. 2(2): p. 5.
33. Wickersham, I.R., Finke, S., Conzelmann, Karl-Klaus., Callaway, E. M., *Retrograde neuronal tracing with a deletion-mutant rabies virus*. Nature Methods, 2007. 4(1): p. 47-49.
34. Wiederschain, G.Y., *The Molecular Probes handbook. A guide to fluorescent probes and labeling technologies*. 2011, Springer Nature BV.
35. Naumann, T., W. Härtig, and M. Frotscher, *Retrograde tracing with Fluoro-Gold: different methods of tracer detection at the ultrastructural level and neurodegenerative changes of back-filled neurons in long-term studies*. J Neurosci Methods, 2000. 103(1): p. 11-21.
36. López, I.P., et al., *The added value of rabies virus as a retrograde tracer when combined with dual anterograde tract-tracing*. J Neurosci Methods, 2010. 194(1): p. 21-7.
37. Can, A., *Yaşam Bilimlerinde A'dan Z'ye Mikroskopi*. 1 ed. 2018, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri. 336.
38. Aydın, M.S., Yigit, E. N., Vatandaşlar, E., Erdoğan, E., Öztürk, G., *Transfer and Integration of Breast Milk Stem Cells to the Brain of Suckling Pups*. Sci Rep, 2018. 8(1): p. 14289.
39. MA Rizzo, D.P., *Live Cell Imaging: A Laboratory Manual*. 1th ed. Fluorescent protein tracking and detection, ed. D.L.S. Robert D Goldman. Vol. 1. 2005, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Pres. 631.
40. Spector, D.L., Goldman, R.D., *Live Cell Imaging: A Laboratory Manual*. 1th ed. Constructing and expressing GFP fusion proteins, ed. D.L.S. Robert D Goldman. Vol. 2. 2005, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Pres. 631.
41. Lansford, R., *Live Cell Imaging: A Laboratory Manual*. 1th ed. Viral vectors for introduction of GFP, ed. D.L.S. Robert D Goldman. Vol. 3. 2005, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Pres. 631.
42. Michalet, X., Pinaud, F. F., Bentolila, L. A., Tsay, J. M., Doose, SJJL., Li, J. J., Sundaresan, G., Wu, A. M., Gambhir, S. S., Weiss, S., *Quantum dots for live cells, in vivo imaging, and diagnostics*. Science, 2005. 307(5709): p. 538-544.

## BÖLÜM 6

### SEREBRAL İSKEMİ-REPERFÜZYON MODELLERİ

Dr. Merve SOLMAZ<sup>1</sup>

Prof. Dr. Ender ERDOĞAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kurum: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,  
Konya, Türkiye

E-posta: merve.solmaz@selcuk.edu.tr

ORCID: 0000-0003-4144-4647

<sup>2</sup>Kurum: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,  
Konya, Türkiye

E-posta: drender@su.edu.tr

ORCID: 0000-0002-6220-9243





## GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklar, bir tıkanıklık, kanama veya her ikisinin kombinasyonu sonucu beyin bir bölümünün geçici veya kalıcı olarak etkilendiği tüm durumları kapsamaktadır. Bu hastalıklara, anevrizmalar ve vasküler malformasyonların yanı sıra hematolojik bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli kan damarı patolojileri neden olabildiği gibi; kardiyorespiratuar arrest, hipovolemik şok, siyanür, sülfür veya karbon monoksit zehirlenmesinden kaynaklanan beyin perfüzyonunun azalması gibi durumlar da neden olabilir. Merkezi sinir sisteminin oksijen ihtiyacı oldukça yüksektir: Beyin, vücut ağırlığının sadece %2'sini oluşturmalarına rağmen total oksijenin %15'ini ve toplam kalp akışının %20'sine ihtiyaç duymaktadır. Beynin bu yüksek oksijen ve besin ihtiyacına rağmen, depolanan glikoz, glikojen ve oksijen miktarı çok düşüktür. Dolayısıyla beyin iskemi ya da kanama gibi vasküler patolojilere karşı oldukça duyarlıdır (1).

İskemi, azalan veya kesintiye uğrayan kan akışının neden olduğu yetersiz perfüzyon nedeniyle bir organ veya dokunun oksijenden yoksun kalmasıyla ortaya çıkar. Oksijeni tükenmiş hücrelerde biriken ve enerji rezervlerini tüketen toksik metabolitlerin bir sonucu olarak hücre ölümü meydana gelebilir. Reperfüzyon ise dokunun mahrum kaldığı kan akışının ve dolayısıyla oksijenin geri kazanıldığı süreci ifade eder. Oksijen geri kazanıldığında eğer hücreler geri dönüşü olmayan bir şekilde hasar görmemişlerse, tamamen düzelebilirler. Ancak reperfüzyon sırasında oluşan reaktif oksijen radikalleri de hücre hasarına ve ölümüne neden olma potansiyeline sahiptir (2, 3).

Serebral iskemi tedavisindeki önemli ilerlemelere rağmen, dünya çapında önde gelen ölüm ve sakatlık nedenlerinden biri olmaya devam etmekte, insan sağlığını ciddi şekilde tehdit etmekte, etkilenen aileler ve toplum için ağır bir mali ve zihinsel yük oluşturmaktadır (4). Klinik öncesi çalışmalarda etkili olduğu bildirilen birçok ilaç, klinik kullanımda başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Günümüzde halen serebral iskemi için en kritik ve etkili tedavi, kan akışının hızlıca yeniden sağlanmasıdır. Ancak reperfüzyon başarılı olsa bile, ilerleyici nöron dejenerasyonu önlenememektedir. Sitokinler, glutamat, nitrik oksit (NO), serbest radikaller, prostaglandinler ve uyarıcı nörotransmitterler gibi proinflatuar mediatörlerin bu gecikmiş nöron hasarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (5, 6). Dolayısıyla reperfüzyona bağlı ortaya çıkan radikal oksijen hasarını ve nöron dejenerasyonunu engellemek için yeni yöntemler araştırılmaktadır.

Doku plazminojen aktivatörleri (tPA) inmenin tedavi edilebilir olduğunu göstermiştir ancak trombolizin sunduğu dar zaman aralığı (<3 saat) ve buna bağlı kanama riski, ayrıca inmeye maruz kalanların çoğunun tıbbi yardımı hemen alamaması, nöroproteksiyon sağlayan ve resüsite edilmiş beyinleri reperfüzyon sırasında stabilize eden bir ajan arayışına sebep olmaktadır. Bu arayışta sıklıkla deney hayvanlarında serebral iskemi-reperfüzyon modelleri kullanılmaktadır (7).

Başarılı bir iskemi-reperfüzyon modeli, patolojinin anatomik, fonksiyonel ve metabolik sonuçlarını tekrarlanabilir bir şekilde oluşturabildiği gibi anti-iskemik ilaçların çalışılmasına da izin verebilmelidir (5, 6).

Deneyisel iskemi-reperfüzyon modellerinin oluşturulmasında primat, köpek, kedi, tavşan, gerbil, sıçan ve fare gibi pek çok hayvan türü kullanılabilmeyle birlikte, sıklıkla sıçan ve fare gibi kemirgenler tercih edilmektedir. Bunun nedeni olarak saf suşların mevcut olması, anatomik çalışmalarının ayrıntılı bir şekilde yapılmış olması, serebral kanlanmalarının ve fizyolojilerinin insana benzer olması, ucuz olmaları, çok büyük olmaması nedeniyle kullanımının kolay olması, dokuların fiksasyonunun kolaylıkla gerçekleştirilebilmesi sayılabilir. Ayrıca enfarktüs tutarlı ve güvenilir bir şekilde indüklenebilir olması ve literatürde çok sayıda nörokimyasal verinin mevcut olması da tercih sebebidir (1, 8).

İskemik beyin hasarının mekanizmalarıyla ilgili çalışmalar sayesinde, hasarın boyutunu etkileyen birçok faktör tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları vücut sıcaklığı, kan glukoz seviyesi, kan basıncı, deney hayvanının cinsiyeti, vücut ağırlığı ve yaşıdır. Post-iskemik hipotermi, iskemik beyin hasarı üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olabileceğinden, ameliyattan sonra deney hayvanlarının vücut sıcaklığının yönetimi önemlidir (9, 10). Kan glukoz düzeyi de sabit bir seviyede tutulmalıdır. Gece açlığı kemirgenlerde kan şekerini dar bir aralıkta tutmak için faydalı bir yöntemdir (1).

İskemi sırasındaki kan basıncının, hipotansiyon olmadan oluşturulan tam global iskemide deneyin sonuçları üzerine bir etkisi olduğu bilinmemektedir. Hipotansiyonlu global iskemi ve fokal iskemi modellerinde ise durum oldukça farklıdır. Hipotansiyonlu global iskemide, iskemi sırasında kan basıncının sadece hafif yükselmesiyle

dahi kan akımının tam olarak kesilebilmesini engellerken, fokal iskemi modelinde ise iskemi sırasındaki hipotansiyon, iskemik beyin hasarını belirgin şekilde şiddetlendirir (11). Bu nedenle, bu modellerde deney sırasında kan basıncı dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir.

İskemi araştırmalarında yaygın olarak kullanılan sıçanların vücut ağırlıkları, genellikle 200-400 g'dır. Bu ağırlık aralığındaki hayvanların geçerli ve tanımlanmış beyin atlasları mevcuttur (12). Ancak bu ağırlık aralıklarındaki sıçanlar genç erişkinlerdir (yaklaşık 6-8 haftalık). İnme genellikle altta yatan kardiyovasküler veya hematolojik yatkınlık koşulları olan 50 yaşın üstündeki insanlarda meydana gelirken, deneylerde genellikle kullanılan kemirgenler buna bağlı olarak daha genç ve daha sağlıklıdır. İnsanlarda 50-80 yaş aralığının sıçanlarda 2-3 yaş aralığına tekabül ettiği söylenmektedir. İskemik hasarın yaşlı sıçanlarda genç hayvanlara göre daha şiddetli olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (13, 14).

Serebral iskemi araştırmalarında her iki cinsiyetten hayvanlar kullanılabilir. Birlikte, büyük çoğunluğunda erkek hayvanlar tercih edilir. Erkek hayvanların tercih edilmesi, kısmen, periyodik hormonal değişikliklerin iskemik hasar üzerindeki olası etkilerinden kaçınma çabası olarak açıklanabilir. Ayrıca dişilerin iskemi hasarına daha dirençli olduğu bildirilmiştir (15).

Sıçandaki fokal iskemi modelinde, enfarktüsün boyutu büyük ölçüde hayvan suşundan ve nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, hayvanların tedarik edildiği yerden de etkilenmektedir (16, 17, 18).

Spontan hipertansif sıçanlar (SHR) deneysel inme çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Özetle, deney sırasında tüm koşulları mümkün olduğunca sıkı takip etmek ve sabit tutmak önemlidir.

Pek çok model geliştirilmiş olmasına rağmen, ortaya çıkan iskemi genel olarak iskeminin ne kadar yaygın olduğuna göre:

1. Global serebral iskemi modelleri,
2. Ön beyin iskemi modelleri
3. Fokal iskemi modelleri olmak üzere üç grup altında toplanabilir.

Bu yöntemlerin bir kısmı kalıcı bir kısmı ise geçici iskemi oluşturur. Dolayısıyla bu modellerin bir kısmında reperfüzyon hasarı da çalışılabilirken, bir kısmında ise reperfüzyon oluşturmak mümkün değildir.

Arterlerin mekanik ligasyonu veya lümen içine yabancı bir madde verilerek emboli oluşturulması ile global veya fokal serebral iskemi modeli gerçekleştirilir. Mekanik ligasyon yöntemiyle oluşturulan modellerde trombotik süreçler söz konusu değildir. Fokal iskemi modellerinde tıkanmış arterin perfüzyon alanında iskemik kor ve penumbra meydana gelirken, global iskemi modelleri, kardiyak arrestin patofizyolojisini taklit eden seçici nöronal hasara veya şiddetli sistemik hipotansiyona bağlı hemodinamik arreste neden olur (koroner arter oklüzyonu, kardiyak arrest veya bypass ameliyatlarına benzer olarak) ve beyni yaygın olarak etkileyerek hassas beyin bölgelerinde (hipokampus CA1 bölgesi, frontal korteks, serebellum Purkinje hücreleri gibi) seçici nöronal değişikliklere yol açar (5, 6, 8).

## **1. Global Serebral İskemi Modelleri**

Global serebral iskemi modellerinde beynin kan akımının tamamen kesilmesi söz konusudur. Bunu sağlamak için total vücut iskemisi oluşturulabileceği gibi yalnızca beyinde iskemi oluşturabilen yöntemler de mevcuttur.

### **a. Total vücut iskemisi oluşturan modeller**

Global serebral iskemi oluşturmak için tüm vücutta iskemi oluşturmaya hedefleyen modellerdir. Günümüzde çok sık tercih edilmemekle birlikte geçmişte sıkça kullanılmış modellerdir.

### **Derin sistemik hipotansiyon modeli**

Bu modelde sistemik hipotansiyon farmakolojik ajanlarla indüklenmektedir. Modelin avantajı, deney hayvanının resüsitasyonunun kolaylığıdır. Ancak oluşan iskeminin şiddeti ve dağılımı kontrol edilemez ve ciddi değişkenlik gösterir. Bu durum modelin en büyük dezavantajıdır (19).

### **Dekapitasyon veya kardiyak arrest modelleri**

Deneklerin kafasının kesilmesi, global serebral iskemiyeye ulaşmanın en hızlı ve en kolay yoludur. Ancak modelin kullanımı, iskemi erken evre morfolojik ve biyokimyasal değişiklikleri ile sınırlıdır. İskemi sonrası reperfüzyon çalışmalarının bu model ile çalışılması olanaksızdır. İntravenöz magnezyum klorür enjeksiyonu ile oluşturulan kardiyak arrest modeli de global iskemi oluşturan başka bir yöntemdir. Aynı dezavantajlar bu model için de geçerlidir (1, 20).

## Kardiyak arrest ve resüsitasyon modeli

Global serebral iskemi kardiyak arrest ile sağlanır. Kardiyak arrest oluşturmak için potasyum klorür enjeksiyonu, elektrik çarpması veya çıkan aortun mekanik olarak tıkanması yöntemleri kullanılabilir. Kan dolaşımının sistemik olarak kesilmesi, vasküler oklüzyon modellerindeki değişkenliğin bir nedeni olan, olası kollateral dolaşımı dışlar. Hayvanlar başarılı bir şekilde canlandırılabilirdiğinde, bu model kardiyak arrestte çok benzer global serebral iskemiyi temsil edebilir ve resüsitasyon sonrası ensefalopati gibi klinik patolojiler için iyi bir model olabilir. Resüsitasyon için suni ventilasyon, kalp masajı veya elektrik defibrilasyonu kullanılır. Ancak başta miyokard olmak üzere sistemik organların yaralanması ve arter kan gazı ve kan elektrolit konsantrasyonları gibi sistemik fizyolojik parametrelerde bozulmanın iskemik beyin hasarı üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

İnsandaki kardiyak arresti taklit etmesi avantajdır, ancak iskemik süredeki kısıtlılık bu modelin kullanımını oldukça sınırlar. Çünkü 8 dakikadan daha uzun kardiyak arrest süreleri deney hayvanlarının hayatta kalma oranını ciddi şekilde düşürür. Üstelik aynı anda resüsitasyon başlatılsa bile, tekrar tekrar aynı derecede geçici iskemi elde etmenin genellikle zor olması başka bir dezavantajdır. Ayrıca yoğun bakım ve çeşitli ilaçların kullanılmasını gerektirdiği için, ilaç çalışmaları açısından çok uygun bir model seçeneği değildir (21).



## **b. Global serebral iskemi oluşturan modeller**

Tüm vücut yerine yalnızca beyinde kan akımının kesilmesini hedefleyen modellerdir.

### **Büyük damar oklüzyonu**

Bu modelde *Truncus brachiocephalicus* ve *A. subclavia sinistra* ve *A. carotis communis sinistra* toraks içinde klemplenir. Ayrıca *A. basillaris* ve iki *A. carotis communis*'in bağlanarak da global iskemi oluşturulduğu modeller mevcuttur. Maymun, köpek, kedi ve tavşanlarda uygulanmıştır. Tıkanıklık geçici olduğu için reperfüzyon çalışmaları için kullanışlı modellerdir. Cerrahi komplikasyonları dezavantaj olabilir (19).

### **Artmış kafa içi basıncı**

Geçici global serebral iskemi, kafa içi basıncının arttırılmasıyla da elde edilebilir. Arteriyel kan basıncı ile kafa içi basıncı arasındaki fark serebral perfüzyon basıncını verir. Eğer kafa içi basınç sistolik arter basıncından daha fazla artarsa, beyin kan akışı durur. Kafa içi basıncın sistolik arter kan basıncından daha fazla artmasına neden olan yapay BOS'un veya çeşitli sıvıların sistemik enjeksiyonu, beyin akışını durdurmak için yeterli olur. Bu model köpekler, tavşanlar ve sıçanlar gibi çeşitli deney hayvanlarında kurulmuştur. Enjekte edilen sıvının sıcaklığını değiştirerek beyin sıcaklığının kontrolünün kolay olması modelin en büyük avantajıdır. Ancak modelde global serebral iskemiye kolaylıkla ulaşılsa da, birincil patolojik süreç intrakraniyal hipertansiyondur ve iskemi ikinci planda kalır (22).

## 2. Ön Beyin İskemisi Modelleri

Bu modellerdeki serebral iskemi tamamen global olmayıp ön beyinle sınırlı olduğundan, modelin esas dezavantajı bilateral ön beyin iskemisinin nadiren meydana geldiği klinik durumlarda karşılaşılan serebral iskemiyi doğru bir şekilde temsil etmemesidir. Bununla birlikte, arka beyinde kalan kan akışı, toplam vücut iskemi modellerinin ve tam global serebral iskemi modellerinin aksine, solunum ve sistemik dolaşımın etkilerini dışlamaktadır (5).

### a. İki taraflı *A. carotis communis* tıkanması (BCCAO)

Bilateral *A. carotis communis* tıkanıklığının neden olduğu iskemi tamamen global olmasa da kaudoputamen ve hipokampus dahil olmak üzere ön beyin yapılarında iskemik hasar oldukça fazladır. Yaklaşık 15 dk iskemi sonucu neokorteks 3, 4, 5, 6. tabakalarda, hipokampus CA1 bölgesinde ve striatumda nöronal hasar meydana gelir. Tıkanma geçici olarak sağlandığı için reperfüzyon çalışmalarında kullanılabilir. *A. carotis communis* iki taraflı tıkanmasının neden olduğu iskeminin ciddiyetinde hayvanlar arası bir miktar değişkenlik vardır ve bu durum genellikle istatistik yönetimiyle yapılan çalışmalarda kullanılan hayvan sayısını artırarak telafi edilebilir (23).

Bilateral ortak karotid arterlerin tıkanması, boynun ön taraflarının cerrahi olarak diseksiyonu ve cerrahi mikroskop kullanılarak arterlerin anestezi altında kliplenmesi ile gerçekleştirilir. Şekil 1’de BCCAO şematik olarak gösterilmiştir. Boynun hafifçe uzatılması, arterlerin bulunmasını ve manipüle edilmesini kolaylaştırır. Arterlere eşlik eden

V. jugularis ve N. vagus'tan arındırmak ve klempleme sırasında arterlerin distal kısmında kan akışının durduğunu doğrulamak önemlidir (1).

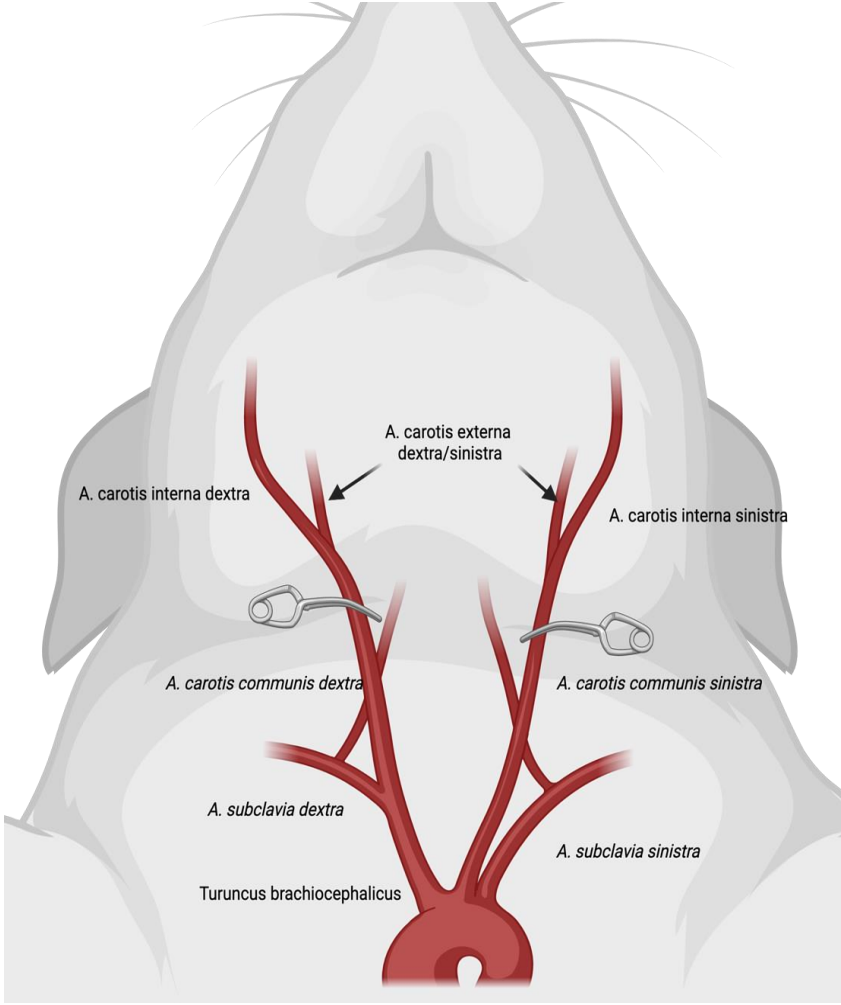
Gerbillerde vertebral ve internal karotis sirkülasyonu arasında A. *communicans* posterior yokluğu nedeniyle anastomoz yoktur. Bu durum gerbillerin modelde tercih edilen hayvan olmasına sebep olmaktadır. Gerbillerin küçük boyutu fizyolojik değişkenlerin izlenmesinde zorluklara neden olabilir (24).

#### **b. İki taraflı A. carotis communis oklüzyonu ve hipotansiyon modeli**

Sıçanlarda yaygın olarak kabul edilen ve serebral iskeminin çeşitli yönleriyle ilgili çalışmalarda kullanılan başka bir global iskemi modeli, sistemik hipotansiyonlu iki taraflı ortak karotid arter tıkanıklığıdır. Hipotansiyonlu iki damar oklüzyonlu sıçan modeli de cerrahi olarak basittir ve bu nedenle hızlı taramaya izin verir. Histoloji ve davranış testi yoluyla gecikmeli ve seçici nöron ölümü ve güvenilir bir hasar ölçüsü üretir (5). Bu modelin kedilerde kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur (25). Her iki A. *carotis communis*'in klempenmesinin ardından bir miktar kan alınarak tansiyon düşürülür.

En büyük avantajı reperfüzyon çalışmalarına imkân vermesidir (19). Bu model kullanılarak serebral kortekste enerji metabolitlerinin seviyelerindeki değişiklikler araştırılmıştır. Fizyolojik değişkenlerin izlenmesi nispeten kolaydır. Bu modelin dezavantajı, hipotansiyonu indükleme gerekliliği nedeniyle, bir dizi fizyolojik değişkenin

araştırmacının kontrolü dışında değişebilmesidir. Bu model için genel olarak gerekli kabul edilen 50 mmHg hipotansiyondan küçük sapmalar ile hayvanların susları ve tedarikçiler dahi, hasarın şiddetini önemli ölçüde değiştirebilir (5, 8).



**Şekil 1.** Supin pozisyonundaki sıçanda BCCAO şematik olarak gösterilmiştir. Tek başına uygulanabildiği gibi, SHR’de veya hipotansiyon oluşturarak da uygulanabilir (BioRender.com ile oluşturulmuştur).

### **c. Hipertansiyonlu sıçanlarda iki taraflı *A. carotis communis* tıkanması**

Hipertansif hale getirilmiş sıçanlarda *A. carotis communis*’lerin klemplenmesiyle oluşturulan modelde iskemi oluşumunun daha başarılı olduğu belirtilmiştir (19). Hipertansiyonun serebral enfarktüs için en önemli risk faktörlerinden birisi olması ve hipertansiyona ikincil şiddetli vasküler değişikliklerin serebrovasküler hastalıklardaki etkisi modeli oldukça önemli hale getirmektedir (1).

Spontan hipertansif sıçanlar, Sprague-Dawley ve Wistar sıçanları gibi daha yaygın olarak kullanılan sıçanlardan çok daha pahalıdır. Hipertansiyon gelişimi yaşa ve cinsiyete göre önemli ölçüde değişmektedir. Bu nedenle deneysel çalışmalar dikkatle planlanmalıdır. Uygun yapay gıda peletlerinin seçimi de hipertansiyonun korunması için önemlidir. Yiyeceklerin tuz ve protein içeriğine dikkat edilmelidir. Kan basıncı ve kan şekeri seviyesi, bu tür uyaranlara yanıt olarak kolayca yükselme eğilimindedir ve geleneksel olarak kullanılan sıçanlara uygulanandan daha derin anestezi gerekebilir (1).

### **d. Dört damar oklüzyon modeli**

Bu model görece daha zor bir cerrahi işlem gerektirir. Her iki *A. vertebralis*’in elektrokoagülasyon yoluyla kalıcı olarak tıkanmasından 1 gün sonra her iki *A. carotis communis* klemplenir. İskemi oluşturulduktan sonra klempler kaldırılarak reperfüzyon sağlanabilmesi modelin avantajlarından biridir (26). Ayrıca anestezi veya hipotansiyon yokluğunda fizyolojik değişkenleri ölçme olanağı vardır. Bu model,

ameliyat başarılı bir şekilde yapıldığında çoğu modelden daha az değişkenlik ile ilişkilidir.

Ancak cerrahi zorluklar nedeniyle birtakım komplikasyonlar ortaya çıkabilir. *A. vertebralis* 'ler yetersiz şekilde tıkanmış olabilir ya da C1 vertebra aşırı derecede ısınabilir, bu da medullada hasara ve hayvanlarda solunum güçlükleri yaşaması nedeniyle operasyon kaynaklı ölüm oranlarında artışa neden olur. Benzer şekilde, *A. vertebralis* 'lere ulaşmakla ilgili sorunlar, ameliyat sonrası aşırı kas travması ve miyoglobinin ile sonuçlanabilir. Ancak cerrahi tecrübeye sahip laboratuvarlarda komplikasyonlar minimum hale gelebilir. Bu model, operasyon başarılı bir şekilde gerçekleştirildiğinde çoğu modelden daha az değişkenlik gösterir (8, 27-29).

Başarılı oklüzyon ve ölüm oranlarının suşlar, farklı tedarikçilerden gelen hayvanlar ve hatta mevsimler arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir. Bu modelde Sprague-Dawley sıçanlarının kullanılması önerilmemektedir (1, 26).

### 3. Fokal Serebral İskemi Modelleri

Fokal iskemi modelleri, tek taraflı *A. cerebri media* 'nın veya *A. carotis communis* 'in kalıcı veya geçici tıkanmasıyla oluşturulan modellerdir. Özellikle sıçanlarda, kaplamalı veya kaplamasız filament, klemp, fototromboz, pıhtı veya endotelin gibi çeşitli oklüzyon yöntemleri ile *A. cerebri media* tıkanıklığının (MCAO) varyantları olan fokal modeller mevcuttur. Fokal serebral iskemi modeli, inmeye daha yakın bir yaklaşımdır ve nekrotik bir çekirdek ve kurtarılabılır penumbra alanının

yanı sıra hem ipsilateral hem de kontralateral hemisferlerde hasarsız doku da içeren heterojen bir patoloji oluşturur. Hem nöronların hem de gliyanın öldüğü iskemi bölgesinin merkezindeki nekrotik çekirdekte pan-nekroz meydana gelir. Kurtarılabılır alan olan penumbra ise nekrotik çekirdeğin çevresindedir ve bu bölgedeki nöronlar risk altındadır ancak uygun müdahaleler yapılırsa kurtarılabılır. Dolayısıyla etkili inme tedavilerinin geliştirilmesinin anahtarı olabileceğinden en çok dikkati çeken bölgedir. Reperfüze iskemik doku risk altındaki dokudur ve özellikle trombolizden sonra insanda inmeyi en iyi şekilde temsil eder. Klemp modelleri transkraniyaldir ve *A. cerebri media* 'yı ortaya çıkarmak için kafatasının ve duranın bir kısmının çıkarılmasını gerektirir (5).

#### **a. *A. cerebri media* oklüzyonu**

Mandibula ve zigomatik kemiğin koronoid çıkıntısı çıkarılıp foramen ovale lateralinde bir delik açılarak *A. cerebri media* izole edilir ve klemp ile oklüzyon gerçekleştirilir. Modelin avantajı arteriyel tıkanıklığın doğrudan operatif mikroskopla doğrulanması ve hem kalıcı hem de geçici *A. cerebri media* tıkanması (MCAO) oluşturulabilmesidir. Bu model transkraniyaldir ve *A. cerebri media* 'yı ortaya çıkarmak için kafatasının ve duranın bir kısmının çıkarılmasını gerektirir. Bu nedenle parankim hasarına ve/veya artmış kafa içi basıncına neden olabilmesi en önemli dezavantajıdır. Ayrıca görece daha uzun anestezi süreleri gerektirir. İşlem, ameliyat mikroskobu altında cerrahi beceri de gerektirir (30).

### **b. Serebral emboli/tromboz oluşturma modeli**

Fotokimyasal fokal serebral tromboz oluşturma, oto/heterolog pıhtılar ve in vivo trombotik pıhtılar (kan pıhtısı/carbon mikrosfer embolizasyonu) ve benzeri çeşitli teknikler kullanılabilmekle birlikte reperfüzyon hasarı çalışmalarında kullanılamamaktadır (19). Ayrıca hasarın değişkenliğini en aza indirmek için pıhtıların standardize edilmesi sorunu çok önemlidir ve anlamlı veriler elde edilmeden önce çözülmesi gereken bir problemdir (31).

### **c. İntraluminal filament modeli (MCCAO)**

Koizumi ve arkadaşları daha sonra çeşitli modifikasyonlarının da geliştirildiği, kraniyektomi olmadan oluşturulan bir MCAO modeli geliştirmiştir. Daha az invaziv olduğu için sıkça tercih edilen modelde, *A. carotis communis* ve *A. carotis externa* bağlanır daha sonra, *A. carotis communis*’e küçük bir insizyondan sokulan propilen filament *A. carotis interna* içinde ilerletilerek *A. cerebri media* girişinin tıkanması sağlanır. *A. cerebri media*’nın tıkanması sonucu iskemi hasarı oluşturulur. İp geri çekilerek reperfüzyon sağlanabilmekte böylece reperfüzyon hasarı çalışmalarında kullanılabilmektedir. Kemik ve beyin doku hasarı da olmaması, inmedeki fokal serebral iskeminin en iyi taklit edildiği model olmasını sağlar (32, 33) (Şekil 2).

İntralüminal modeller daha az invazivdir, ancak araştırmacının filamentin konumunu veya iskeminin gerçekleştiğini görselleştirmesi gerekir. Bunun için kalıcı tıkanıklıklarda postmortem olarak, geçici

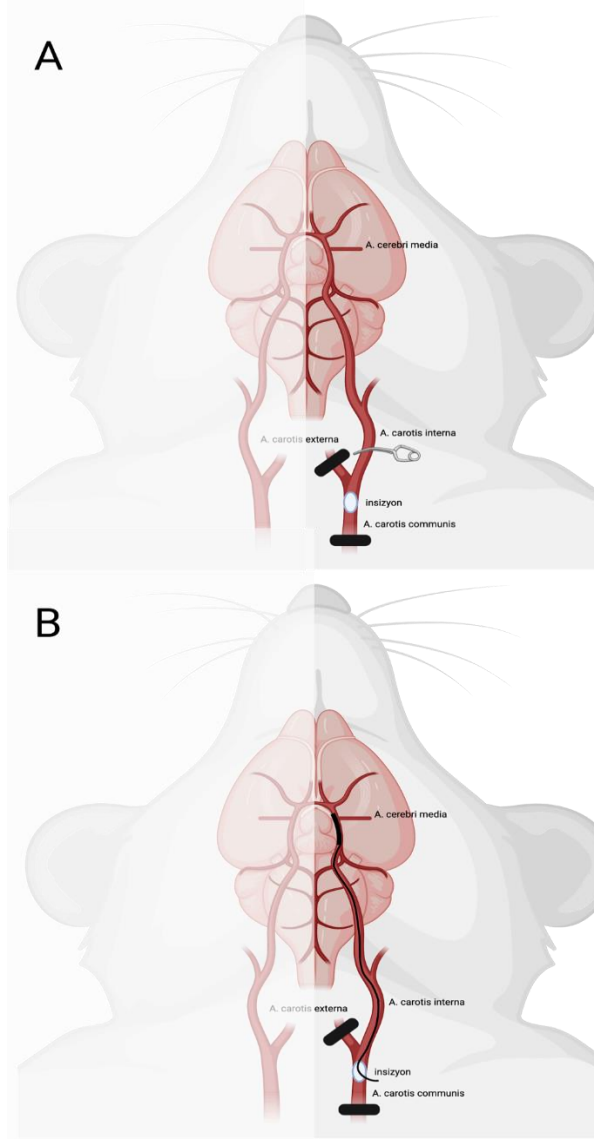


tıkanıklıklarda endotelin boyanması veya Doppler flow gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir (34).

Serebral iskemi, insanda en sık karşılaşılan inme tipidir. Özellikle *A. cerebri media* veya *A. carotis interna* tıkanması en yaygın şeklidir. İskemik beyin hasarının gelişiminin altında yatan patofizyolojik mekanizmaları araştırmak için, fokal iskemi modelleri olan MCAO yöntemleri idealdir (6).

Fokal iskemi modelleri inmeyi taklit ederken global ve ön beyin iskemi modelleri daha çok kardiyak arresti taklit eder. Bu nedenle global modellerin kullanımına yönelik birçok eleştiri yapılmaktadır. Ancak global iskemi modelleri nöronal hasara kesin olarak neden olur ve araştırmacılara daha birçok değişkenin kontrol edilmesi gereken fokal iskekiye ilerlemeden önce bir nöroprotektif ajanın etkinliğini değerlendirmek için kesin ve ölçülebilir bir modalite sağlar (5).

Global iskemi ve ön beyin iskemisini takip eden gecikmeli ve seçici ölüm oldukça iyi karakterize edilmiştir ve tüm modeller arasında benzerdir. Histopatoloji iskeminin süresine göre değişir. Göreceli olarak değişmekle birlikte yaklaşık 10 dakikalık bir iskekiye, hipokampusun CA1 bölgesinde yaklaşık 3-7 gün arasında meydana gelen seçici hasar oluşur (35).



**Şekil 2:** Farede İntraluminal filament modeli ile MCCAÖ oluşturulması. A: A. carotis communis ve A. carotis externa bağlanır ve A. carotis communis'e küçük bir insizyon yapılır. B: İnsizyondan A. carotis communis'e sokulan propilen filament A. carotis interna içinde ilerletilerek A. cerebri media girişinin tıkanması sağlanır (BioRender.com ile oluşturulmuştur).

## KAYNAKLAR

1. Ferrer I, Vidal N. Neuropathology of cerebrovascular diseases. Handb Clin Neurol. 2017; 145: 79-114.
2. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. Am J Physiol Cell Physiol. 2002; 282(2): C227-41.
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA. Robbins basic pathology 2018.
4. WHO The top 10 causes of death, 2020. Erişim tarihi: 11.Ekim.2021, Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
5. Small DL, Buchan AM. Animal models. Br Med Bull. 2000; 56(2): 307-17.
6. Gupta YK, Briyal S. Animal models of cerebral ischemia for evaluation of drugs. Indian J Physiol Pharmacol. 2004; 48(4): 379-94.
7. Singh TP, Weinstein JR, Murphy SP. Stroke: Basic and Clinical. Adv Neurobiol. 2017; 15: 281-93.
8. Ginsberg MD, Busto R. Rodent models of cerebral ischemia. Stroke. 1989; 20(12): 1627-42.
9. Carroll M, Beek O. Protection against hippocampal CA1 cell loss by post-ischemic hypothermia is dependent on delay of initiation and duration. Metab Brain Dis. 1992; 7(1): 45-50.
10. Zhang ZG, Chopp M, Chen H. Duration dependent post-ischemic hypothermia alleviates cortical damage after transient middle cerebral artery occlusion in the rat. J Neurol Sci. 1993; 117(1-2): 240-4.
11. Zhu CZ, Auer RN. Graded hypotension and MCA occlusion duration: effect in transient focal ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 1995; 15(6): 980-8.
12. Paxinos G, Watson C. In: Paxinos G, Watson C, editors. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates: Academic Press; 1982. p. iv.
13. Yao H, Sadoshima S, Ooboshi H, Sato Y, Uchimura H, Fujishima M. Age-related vulnerability to cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. Stroke. 1991; 22(11): 1414-8.

14. Davis M, Mendelow AD, Perry RH, Chambers IR, James OFW. Experimental Stroke and Neuroprotection in the Aging Rat Brain. *Stroke*. 1995; 26(6): 1072-8.
15. Nakatomi Y, Fujishima M, Tamaki K, Ishitsuka T, Ogata J, Omae T. Influence of sex on cerebral ischemia following bilateral carotid occlusion in spontaneously hypertensive rats: a metabolic study. *Stroke*. 1979; 10(2): 196-9.
16. Duverger D, MacKenzie ET. The quantification of cerebral infarction following focal ischemia in the rat: influence of strain, arterial pressure, blood glucose concentration, and age. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1988; 8(4): 449-61.
17. Coyle P, Jokelainen PT. Differential outcome to middle cerebral artery occlusion in spontaneously hypertensive stroke-prone rats (SHRSP) and Wistar Kyoto (WKY) rats. *Stroke*. 1983; 14(4): 605-11.
18. Brint S, Jacewicz M, Kiessling M, Tanabe J, Pulsinelli W. Focal brain ischemia in the rat: methods for reproducible neocortical infarction using tandem occlusion of the distal middle cerebral and ipsilateral common carotid arteries. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1988;8(4):474-85.
19. Horst GJ, Korf J, SpringerLink (Online service). *Clinical Pharmacology of Cerebral Ischemia*. Totowa, NJ: Humana Press : Imprint: Humana Press;; 1997. Available from: <https://yale.idm.oclc.org/login?URL=http://dx.doi.org/10.1007/978-1-59259-472-6>.
20. Xie Y, Zacharias E, Hoff P, Tegtmeier F. Ion channel involvement in anoxic depolarization induced by cardiac arrest in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1995; 15(4): 587-94.
21. Kawai K, Nitecka L, Ruetzler CA, Nagashima G, Joó F, Mies G, et al. Global cerebral ischemia associated with cardiac arrest in the rat: I. Dynamics of early neuronal changes. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992; 12(2): 238-49.
22. Ross DT, Duhaime AC. Degeneration of neurons in the thalamic reticular nucleus following transient ischemia due to raised intracranial pressure: excitotoxic degeneration mediated via non-NMDA receptors? *Brain Res*. 1989; 501(1): 129-43.

23. Kuroiwa T, Bonnekoh P, Hossmann KA. Prevention of postischemic hyperthermia prevents ischemic injury of CA1 neurons in gerbils. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1990; 10(4): 550-6.
24. Nurse S, Corbett D. Direct measurement of brain temperature during and after intraischemic hypothermia: correlation with behavioral, physiological, and histological endpoints. *J Neurosci.* 1994; 14(12): 7726-34.
25. Welsh FA, O'Connor MJ, Marcy VR, Spatacco AJ, Johns RL. Factors limiting regeneration of ATP following temporary ischemia in cat brain. *Stroke.* 1982; 13(2): 234-42.
26. Pulsinelli WA, Buchan AM. The four-vessel occlusion rat model: method for complete occlusion of vertebral arteries and control of collateral circulation. *Stroke.* 1988; 19(7): 913-4.
27. Iwasaki H, Ohmachi Y, Kume E, Krieglstein J. Strain differences in vulnerability of hippocampal neurons to transient cerebral ischaemia in the rat. *Int J Exp Pathol.* 1995; 76(3): 171-8.
28. Sauter A, Rudin M. Strain-dependent drug effects in rat middle cerebral artery occlusion model of stroke. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 274(2): 1008-13.
29. Oliff HS, Coyle P, Weber E. Rat strain and vendor differences in collateral anastomoses. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997; 17(5): 571-6.
30. Chen ST, Hsu CY, Hogan EL, Maricq H, Balentine JD. A model of focal ischemic stroke in the rat: reproducible extensive cortical infarction. *Stroke.* 1986; 17(4): 738-43.
31. Kilic E, Hermann DM, Hossmann KA. A reproducible model of thromboembolic stroke in mice. *Neuroreport.* 1998; 9(13): 2967-70.
32. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke.* 1989; 20(1): 84-91.
33. Koizumi J-i, Yoshida Y, Nakazawa T, Ooneda G. Experimental studies of ischemic brain edema. *Jpn J Stroke.* 8(1): 1-8.
34. Kuang Y, Zheng X, Zhang L, Ai X, Venkataramani V, Kilic E, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells reduce autophagy in stroke mice by

extracellular vesicle transfer of miR-25. J Extracell Vesicles. 2020; 10(1): e12024.

35. Pulsinelli WA, Brierley JB, Plum F. Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. Ann Neurol. 1982; 11(5): 491-8.



## BÖLÜM 7

### NÖROKİMYA TEMELİNDE: MELATONİN-DOPAMİN ETKİLEŞİMLERİ

Doç. Dr. Naci Ömer ALAYUNT<sup>1</sup>

Dr. Öğr. Üyesi Sevgi GÜNEŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kurum: Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye

E-posta: nacialayunt@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-2215-0934

<sup>2</sup>Kurum: Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye

E-posta: gunessevgi@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-9293-215X





## GİRİŞ

Uyku, uyanıklık, sıcaklık, beslenme, nöroendokrin ve otonomik ritimler gibi hayati homeostatik işlevler tek hücrelilerden insana kadar tüm canlı organizmalarda 24 saatlik gündüz-gece döngüsü içerisinde yüksek ve düşük aktivite durumları ile dengelenir (1). Bu düzen sirkadiyen diye bilinen 24 saatlik periyodiklik ile ayarlanmış günlük aydınlık-karanlık döngülerine göre, içsel saatler tarafından yürütülür. Sirkadiyen saat, memelilerde hipotalamusta, suprakiazmatik çekirdekte (SCN) eşleştirilmiş küçük bir bölgede düzenlenir (2). Bu çekirdek GABA-erjik nöronlar içerir ve hücre tarafından alınan ışıqla glutamat bağımlı bir yol aracılığıyla iletilir. Sirkadiyen ritimde SCN tarafından üretilen önemli bir çıkış sinyali epifiz bezinde üretilen bir biyojenik amin olan melatonindir (N-asetil-5-metoksitriptamin) (3). Melatonin geceleri üretilir ve kan dolaşımı yoluyla beyin omurilik sıvısına (BOS) salgılanır. SCN'den epifiz bezine uzanan sinir yolu, superior servikal ganglion (SCG) aracılığıyla multisinaptik bir bağlantı içerir. Karanlıkta ve uyku halinde devam eden melatonin salgısı SCN güdümlü sirkadiyen periyodiklik göstermektedir. Aydınlık-karanlık döngüleri ve geceleri hızla akut ışığa maruz kalma melatonin üretimini durdurur (4, 5). İnsan serumunda yarılanma ömrü <1 saat olan melatonin hepatik metabolizmaya uğrar (6). Bu nedenle epifizdeki sentezinden kaynaklanan, kandaki konsantrasyonları geçiş süreleri ile oranını yakından yansıtır. Sonuç olarak, melatonin seviyelerindeki değişiklikler memelilerin gece veya gündüz aktif olmasına bakılmaksızın organizmaya karanlık dönemin zamanlaması ve süresi

hakkında bilgi sağlar (3). Görünüşe bakılırsa, ekstrapineal melatonin sentezi memeli beyinde ve retina içinde yer alan sirkadiyen bir osilatör yardımıyla melatonin sentezini kontrol eder. Retinal melatonin ve dopamin, karşılıklı olarak inhibitör olarak hareket ediyor, sırasıyla gece ve gündüz için parakrin sinyalleri üretiyor gibi görünmektedir (7, 8, 9). Ayrıca beyin sapı, orta beyin ve hipokampusta melatonin sentezi için anahtar enzim olan arilalkilamino N-asetil transferazın ekspresyonu bilinmesine rağmen bu ekstrapineal bölgelerde gerçek melatonin üretimi gösterilmemiştir (4). Ekstrapineal melatoninin fizyolojik önemi henüz ortaya çıkmamıştır. Varsa, kandaki hormonun sirkadiyen ritmine çok az katkıda bulunarak lokal olarak hareket edebilir.

Melatonin, *in vivo* uygulanması, sirkadiyen faz kaymalarını indüklemek için ışığa maruz kalmanın etkisiyle endojen saati sürdürmek veya faz kaydırmak için bir zaman işareti görevi görür (10, 11, 12, 13). Görme yetisini kaybetmiş kişilerde ve sağlıklı gören kişilerde jet lag ve sirkadiyen ritimle ilişkili uyku bozukluklarının tedavisinde bu etkilerden dolayı melatoninin potansiyel olarak yararlı olduğu düşünülmektedir (14). Uyku, karanlık geçen süreçte organizmada melatonin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (15). Melatoninin uyku eğilimini artırma yeteneği, onu düşük endojen hormon üretimine sahip yaşlılarda uykusuzluk için makul bir terapötik aday yapar (16). Uyku indükleyici aktivite ile eşzamanlı ve belki de nedensel olarak ilişkili melatoninin yanı sıra insanlarda distal vazodilatasyonu artırarak vücut sıcaklığının düşürülmesine neden olur (12). Ayrıca mevsimlik işçilerde kısa gün fotoperiyotlarına maruz

kalmanın bir sonucu olarak melatoninin, üremenin indüklenmesine veya baskılanmasına yol açtığı da söylenmektedir (3). Melatonin etkisinin nörokimyasal temelini anlamak, fizyolojik aktivitesinin ve potansiyel klinik kullanımının daha iyi anlaşılması için bir temel oluşturabilir.

Bu kitap bölümü, melatonin ve ilişkili olduğu dopaminin hipotalamus, striatum ve bunların potansiyel klinik etkileri üzerinden dopaminerjik mekanizmalara etkilerine odaklanacaktır.

### **1. Dopamin Düzeyinin Melatonin Tarafından Modülasyonu**

Melatoninin stimüle edilmiş dopamin salınımı üzerindeki inhibitör etkisi ilk olarak in vitro eksize edilmiş kadın hipotalamik sorununda öne sürülmüştür (17). Dopamin salınımının inhibisyonu da ventral hippokampusta gözlenmiştir. Fizyolojik olarak serebral kortekste, serebellumda, dorsal hipokampusta ilişkili melatonin mikromolar ( $\mu\text{M}$ ) konsantrasyonlarında maksimum düzeyde olduğu kabul edilmiştir (17). Uyarılmış dopamin salınımının melatonin tarafından inhibisyonu, uyarılan sinir uçlarına kalsiyum akışının baskılanmasından kaynaklanıyor gibi görünmektedir (18). İn vivo çalışmalar, hipotalamik alanlarda melatonin tarafından dopamin salınımının modülasyonuna ilişkin in vitro bulguları desteklemektedir. Tuberoinfundibular ve nigrostriatal yollarda dopaminerjik nöronların terminal bölgelerinin dopamin salgılama aktivitesinin göstergeleri olarak kullanılan sıçan median eminence'deki DOPAC ve DOPA seviyeleri, öğleden sonra (17: 00 – 21: 00 saat) düşük seviyeli önemli günlük değişimler sergilemiş ve karanlık (21: 00 – 05: 00 saat) aşamasında daha yüksek

seviyelerde tespit edilmiştir. Median eminence DOPA'sındaki öğleden sonra düşüşü, sürekli ışıkla ortadan kaldırılmış ve ekzojen melatonin uygulamasıyla eski haline getirilebilmiştir (19). Özellikle, erkek sıçan hipotalamusundan in vitro uyarılmış dopamin salınımının melatonin tarafından inhibisyonu, aynı zamanda, ışıkların açılmasından 5 saat sonra bir tepe noktası ve günün 10 saatinden sonra neredeyse hiç inhibisyon olmaksızın 24 saatlik bir ritim sergilemiştir (20). Mikrodiyaliz yöntemlerini kullanan in vivo çalışmalar, melatoninin sıçan mediobazal hipotalamusundan amfetamin kaynaklı dopamin salınımı üzerinde inhibe edici bir etkisi olduğunu göstermiştir. Dopamin salınımının inhibisyonu, genç ve orta yaşlı olmayan farelerde glutamat ve D-aspartat salınımında önemli bir artış ile ilişkilendirilmiştir (21).

Erkek Suriye hamsterinde, 9 hafta boyunca her gün öğleden sonra melatonin uygulaması, arka hipofizdeki dopamin içeriğinde, <50'ye kadar progresif bir düşüşle sonuçlanmıştır (22). Bu da tuberoinfundibular dopaminerjik nöroaktivitede azalma olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, fotoperiyod ve melatonin, median eminence'deki hipotalamik dopamin içeriğini azaltır, bu da melatoninin bu aktivite üzerindeki etkisine aracılık ettiğini düşündürmektedir (23). Ek olarak, artan gün uzunluğu koşulları altında aneströz koyunlarda melatonin, inmedio basal hipotalamik perfüzatların konsantrasyonlarında ani bir düşüşe neden olmuştur (24).

## 2. Nöronlar Üzerine Melatonin Etkisi

Hipotalamustaki dopaminerjik sinir uçları esas olarak nigrostriatal ve tuberoinfundibular nöronlardan türetilir. Bu nedenle, melatoninin dopamin salınımı üzerindeki presinaptik etkileri çoğunlukla hipotalamusta gösterilebilirken, kalsiyum girişiindeki azalmanın dopaminerjik nöronlarda metabolik değişikliklere dönüşmesi ve diğer etkilerin yanı sıra uyarılara tepkilerini azaltabilmesi beklenmektedir. Nigrostriatal dopaminerjik nöronlar, striatumdaki inhibitör (D2 reseptör aracılı) ve uyarıcı (D1-reseptör aracılı) yolları etkiler ve bu da motor fonksiyonların koordinasyonuna yol açar. Striatum, glutamat, motor korteks stimülasyonuna uyarıcı tepkilere aracılık eder (25). Melatoninin iyontoforezi, sıçandaki striatal nöronlarda motor korteks stimülasyonuna glutamat bağımlı uyarıcı yanıtı zayıflatır (26). Sülpirid (bir D2 antagonisti), striatal nöronların uyarıcı tepkisinde ani bir artış üretir ve melatoninin dopaminerjik yollar üzerindeki etkileriyle uyumlu olarak, melatoninin etkisine karşı koyar (26). Hipotalamusta olduğu gibi, melatonin striatal nöronlar üzerindeki etkileri, uyarılmış hücrelerde azalan kalsiyum akışına bağlıdır (27). Melatoninin striatumdaki antidopaminerjik etkileri ayrıca GABA-erjik iletimini de içerebilir (28). Melatonin ayrıca, N-Metil-D-Aspartat (NMDA)-tipi glutamat reseptörlerinin bastırılmasıyla uyumlu bir etki olan sıçan striatumundaki nitrik oksit sentaz aktivitesini de baskılar (29). Striatumdaki melatoninin nörotransmisyonun üzerindeki etkilerini açıklamak için nigrostriatal sistem tarafından striatumdaki dopamin salınımını azalttığı öne sürülebilir (21, 26). Ek olarak melatonin, striatal

nöronların glutamata postsinaptik NMDA reseptör aracılı tepkilerini baskılar. Dikkat çekici bir şekilde, dopamin yalnızca striatal nöronların sinaptik sonrası potansiyelini modüle etmekle kalmaz, aynı zamanda uzun süreli güçlenme ve belki de kortikostriatal glutamat sinapslarının depresyonunda yer alan NMDA reseptörlerini de modüle edebilir (30). Bu nedenle, melatoninin striatumun bir antidopaminerjik etkisi, striatal nöronların glutamat tepkilerini de modüle edebilir.

### **3. Melatonin-Dopamin Reseptörleri**

Memelilerde, yedi transmembran G-protein-bağlı reseptör süper ailesine ait olan iki tip yüksek afiniteli membran melatonin reseptörü klonlanmıştır (MT1 ve MT2) (31). Her iki alt tip de SCN'de ifade edilir, ancak sadece bir tanesi (MT1) bu bölgede gösterilebilir ve iyodo melatonin bağlanması gösterir. Ek olarak, nükleer reseptörler ve ubikinon redüktaza bağlanma tarif edilmiştir, ancak bunların melatonin tarafından aktivasyonu veya inhibisyonu makuldür (32). Klonlanmış melatonin reseptörleri ile melatoninin biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişki henüz detaylı açıklanamamıştır. MT1 melatonin reseptörlerini eksprese etmeyen knockout fareler, SCN nöronlarının ateşleme hızının melatonin tarafından akut baskılanması ortadan kaldırılmıştır, ancak melatonin, in vitro SCN ateşleme hızında ritmi faz kaydırmaya devam edebilmiştir (33). Bu, SCN elektrik aktivitesinin akut baskılanmasındaki reseptörlerini içerir, ancak melatoninin faz değiştiren etkilerini göstermez. Dolaylı farmakolojik kanıtlar, melatoninin faz sıfırlama aktivitesinde MT2 melatonin reseptörlerini suçlamıştır (34). Bununla birlikte, Suriye hamsterlerinde MT2

ekspresyonunun eksikliği sirkadiyen sürüklenme veya fotoperiyodik yanıt vermedeki problemlerle ilişkili değildir (35).

Hipotalamustan uyarılmış dopamin salınımının melatonin tarafından inhibisyonuna membranal, düşük afiniteli (iodomelatonin 40 nM için Kd) melatonin bağlama bölgeleri, uyarılmış sinir uçlarındaki kalsiyum akışının baskılanması aracılık ediyor gibi görünmektedir (36). Melatoninin, striatal nöronların glutamat ile indüklenerek uyarılması ve striatumdaki kalsiyum akışı üzerindeki etkileri, benzer bir doz-yanıt bağımlılığına sahiptir (27). Erişkin sıçanlarda, hipotalamus, medulla-pons, hipokampus, serebellum, parietal korteks ve striatumda [<sup>125</sup>I] etiketli iyodomelatonin (<sup>125</sup>I-melatonin)'in düşük afiniteli spesifik bağlanması tespit edilmiştir. Bu bulgular, beyindeki düşük afiniteli melatonin hedef bölgelerinin rolünü desteklemektedir. Koyunlardan elde edilen son veriler, BOS'taki, özellikle üçüncü ventriküldeki melatonin konsantrasyonlarının, dolaşımdakileri birkaç kat aşabileceğini göstermektedir (37). Benzer bir bulgu daha önce buzağılarda bildirilmiştir (38). Melatonine yanıt veren alanların bazılarının, melatonin üretme kapasitesine sahip bölgelerle kısmen örtüştüğünü (4), bu nedenle içlerindeki hormonun yerel konsantrasyonunun daha da yüksek olabileceğini belirtmek ilginçtir. Bu nedenle, uykunun düzenlenmesi de dahil olmak üzere, melatoninin beyindeki bazı nörokimyasal etkilerinin, melatonine daha düşük afiniteye sahip olan ve yalnızca bu seviyelerde aktif olabilecek henüz tanımlanmamış reseptörler tarafından aracılık edildiğini varsaymak



mantıklıdır. Bu olasılık daha fazla araştırmaya kapı aralar ve gelecekte çok önemli çalışmaları tetikleyebilir.

#### **4. Melatonin-Dopamin Etkileşiminin Biyolojik Saat Üzerine Olası Etkileri**

Fetal sıçanlarda ve Suriye hamsterlarında, anneden gelen ipuçları sirkadiyen bir kalp pilini harekete geçirir. Dopaminerjik aktivasyon ve melatonin, gündüz ve geceyi temsil eden ayrı fakat tamamlayıcı maternal sürüklenme sinyallerini taklit edebilir. Sıçanlarda gebeliğin 7. gününde yapılan pinealektomi sonrası, yalnızca fetüslerde (embriyonik 21. gün) SCN'ye dopamin D1 reseptörlerine bağlanmanın azaldığı (down regülasyonu) gösterilmiştir. Gebe sıçanlarda pinealektomi sonrasında SCN'de melatonin reseptörlerinde bir değişiklik gözlenmemiştir. Dopamin D1 reseptörüne bağlanmasının fetüsler, yavrular ve yanı sıra pinealektomi yapılan annelerde de etkilenmiş olduğu gösterilmiştir. Paralel olarak, melatonin bağlanma aktivitesinde, fetüsler, yavrular ve ayrıca pinealektomize annelerin SCN'sinde bir artış (upregüle) olduğu ifade edilmiştir (39).

Özellikle, erkek sıçan hipotalamusundan uyarılmış dopamin salınımının in vitro melatonin tarafından inhibisyonu, sıçanda yaşamın ilk haftasında gelişmiş ve doğum sonrası 6 ila 7 gün arasında bir plato düzeyine ulaşmıştır. İnhibisyonun ilk gözlemlendiği andan itibaren, melatoninin dopamin salınımı üzerindeki etkisi, erken ışık saatlerinde bir tepe noktası olan ve ışıklar kapanmadan önce neredeyse hiç inhibisyon olmayan 24 saatlik bir ritim sergilemiştir. Bu gelişimsel

değişikliklere, hipotalamustaki düşük afiniteli bağlanma bölgelerinin yoğunluğundaki günlük değişiklikler eşlik etmiştir (20).

İnsanlarda sirkadiyen sistemdeki dopaminerjik iletimin önemine dair kanıtlar hala yetersizdir. Bununla birlikte,  $\alpha$ -metil-para-tirozin ile presinaptik katekolamin sentezinin uzun süreli inhibisyonunun, insan TSH salgısının sirkadiyen ritmini azalttığını belirtmek gerekir (40). SCN'de melatoninin dopamin salınımını engellediği ve belki de retinadan gelen ışık sinyaline postsinaptik NMDA-reseptörünün aracılık ettiği tepkiler verirken, SCN'nin dopaminerjik nöronların melatonine duyarlılığını, belki de GABA-erjik iletim yoluyla modüle ettiği tahmin edilebilir. Ayrıca melatonin, SCN elektriksel ateşleme hızını (MT1-reseptör aracılı) doğrudan inhibe edebilir. Böylece, retinadaki, melatonin ve dopamin, sırasıyla gece ve gündüz için karşılıklı olarak inhibe edici sinyaller olarak işlev görür. Dopaminerjik sistem, biyolojik saatin melatonin de dahil olmak üzere, fototik olmayan zaman ipuçlarıyla sürüklenmesine katılabilir.

## SONUÇ

Epifiz bezi tarafından geceleri üretilen hormon olan melatonin, sirkadiyen ve mevsimsel ritimleri, özellikle de uyku-uyanıklık döngüsü ve mevsimsel üremeyi etkiler. Bu aktivitelerin nörokimyasal temeli henüz aydınlatılamamıştır. Melatonin tarafından dopamin salınımının inhibisyonu, memeli merkezi sinir sisteminin belirli alanlarında (hipotalamus, hipokampus, medulla-pons ve retina) gösterilmiştir. Melatoninin antidopaminerjik aktiviteleri striatumda gösterilmiştir. Vücut hareketi ve üreme koordinasyonunda dopaminerjik iletim,

fetüsün sirkadiyen sürüklenmesinde çok önemli bir role sahiptir. Son bulgular, melatoninin insanlarda hareket bozukluklarında yer alan dopaminerjik yolları modüle edebileceğinden bahsetmektedir. Melatonin, postsinaptik dopamin D'nin uzun süreli blokajı ile ilişkili şiddetli bir hareket bozukluğu olan geç diskinezinin tedavisinde etkili olabilir. Melatoninin dopaminerjik sistem ile etkileşimi, biyolojik saatin aydınlık-karanlık sürelerinde ve ayrıca striatumdaki motor koordinasyonun ince ayarında önemli bir rol oynayabilir. Bu etkileşimler ve melatoninin antioksidan yapısı, dopamine bağlı bozuklukların tedavisinde faydalı olabilir. Hipotalamus ve striatumdaki melatonin ile dopaminerjik sistem arasındaki etkileşimi ve merkezi sinir sistemindeki dopamine bağlı bozukluklarda potansiyel klinik kullanımını gözden geçirmek melatonin-dopamin etkileşimleri üzerine yeni çalışmalar ile mümkün olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Dunlap, J. C. (1999). Molecular bases for circadian clocks. *Cell* 96:271–290.
2. Hastings, M. (1998). The brain, circadian rhythms, and clock genes. *BMJ*. 317:1704–1707.
3. Reiter, R. J. (1991). Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr. Rev.* 12:151–180.
4. Coon, S. L., Roseboom, P. H., Baler, R., Weller, J. L., Namboodiri, M. A., Koonin, E. V., and Klein, D. C. (1995). Pineal serotonin N-acetyltransferase: Expression cloning and molecular analysis. *Science* 270:1681–1683.
5. Gastel J.A, Roseboom P.H, Rinaldi, P.A, Weller J.L, and Klein D.C. (1998). Melatoninproduction: Proteasomal proteolysis in serotonin N-acetyltransferase regulation. *Science* 279: 1358–1360.
6. Waldhauser,F., Waldhauser,M., Lieberman,H.R., Deng,M.H., Lynch,H.J., and Wurtman,R.J. (1984). Bioavailability of oral melatonin in humans. *Neuroendocrinology* 39:307–313.
7. Fujieda, H., Scher, J., Hamadanizadeh, S. A., Wankiewicz, E., Pang, S. F., and Brown, G. M. (2000). Dopaminergic and GABA ergic amacrine cells are direct targets of melatonin: Immunocytochemical study of mt1 melatonin receptor in guinea pig retina. *Vis. Neurosci.* 17: 63–70.
8. Jaliffa,C.O., Lacoste,F.F., Llomovatte, D.W., Sarmiento, M.I., and Rosenstein,R.E. (2000). Dopamine decreases melatonin content in golden hamster retina. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293: 91–95.
9. Tosini, G., and Dirden, J. C. (2000). Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retina: In vitro evidence. *Neurosci. Lett.* 286:119–122.
10. Lewy, A. J., Ahmed, S., Jackson, J. M., and Sack, R. L. (1992). Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol. Int.* 9:380–392.
11. Lewy,A.J., Ahmed,S., and Sack,R.L. (1996). Phase shifting the human circadian clock using melatonin. *Behav. Brain Res.* 73: 131–134.

12. Cagnacci, A., Elliott, J. A., and Yen, S. S. (1992). Melatonin: A major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75:447–452.
13. Deacon, S., and Arendt, J. (1996). Adapting to phase shifts, II. Effects of melatonin and conflicting light treatment. *Physiol. Behav.* 59:675–682.
14. Zisapel, N. (2001). Circadian rhythm sleep disorders: Pathophysiology and potential approaches to management. *CNS Drugs* 15: 311–428.
15. Lockley, S. W., Skene, D. J., Tabandeh, H., Bird, A. C., Defrance, R., and Arendt, J. (1997). Relationship between napping and melatonin in the blind. *J. Biol. Rhythms* 12:16–25.
16. Zisapel, N. (1999). The use of melatonin for the treatment of insomnia. *Biol. Signals Recept.* 8:84–89.
17. Zisapel, N., and Laudon, M. (1982). Dopamine release induced by electrical field stimulation of rat hypothalamus in vitro: Inhibition by melatonin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 104:1610–1616.
18. Zisapel, N., and Laudon, M. (1983). Inhibition by melatonin of dopamine release from rat hypothalamus: Regulation of calcium entry. *Brain Res.* 272:378–381.
19. Shieh, K. R., Chu, Y. S., and Pan, J. T. (1997). Circadian change of dopaminergic neuron activity: Effects of constant light and melatonin. *Neuroreport* 8:2283–2287.
20. Zisapel, N., Egozi, Y., and Laudon, M. (1985). Circadian variations in the inhibition of dopamine release from adult and newborn rat hypothalamus by melatonin. *Neuroendocrinology* 40:102–108.
21. Exposito, I., Mora, F., Zisapel, N., and Oaknin, S. (1995). The modulatory effect of melatonin on the dopamine-glutamate interaction in the anterior hypothalamus during ageing. *Neuroreport* 6:2399–2403.
22. Alexiuk, N. A., and Vriend, J. P. (1993). Melatonin reduces dopamine content in the neurointermediate lobe of male Syrian hamsters. *Brain Res. Bull.* 32:433–436.
23. Viguie, C., Thibault, J., Thiery, J. C., Tillet, Y., and Malpoux, B. (1997). Characterization of the short day induced decrease in median eminence

- tyrosine hydroxylase activity in the ewe: Temporal relationship to the changes in luteinizing hormone and prolactin secretion and short day-like effect of melatonin. *Endocrinology* 138:499–506.
24. Misztal, T., Romanowicz, K., and Barcikowski, B. (1997). Natural and melatonin-stimulated changes in the circadian rhythm of prolactin secretion during season of anoestrus. *Neuroendocrinology* 66:360–367.
25. Cote, L., and Crutcher, M. (1991). The basal ganglia. In Kandel, E. R., Schwartz, J. H., and Jessel, T. M. (eds.), *Principles of Neural Science*, Appleton and Young, New York, pp. 647–659.
26. Escames, G., Acuna-Castroviejo, D., and Vives, F. (1996). Melatonin–dopamine interaction in the striatal projection area of sensorimotor cortex in the rat. *Neuroreport* 7:597–600.
27. Escames, G., Macias, M., Leon, J., Garcia, J., Khaldy, H., Martin, M., Vives, F., and Acuna-Castroviejo, D. (2001). Calcium-dependent effects of melatonin inhibition of glutamateergic response in rat striatum. *J. Neuroendocrinol.* 13:459–466.
28. Tenn, C. C., and Niles, L. P. (1997). Mechanisms underlying the antidopaminergic effect of clonazepam and melatonin in striatum. *Neuropharmacology* 36:1659–1663.
29. Leon, J., Vives, F., Crespo, E., Camacho, E., Espinosa, A., Gallo, M. A., Escames, G., and Acuna-Castroviejo, D. (1998). Modification of nitric oxide synthase activity and neuronal response in rat striatum by melatonin and kynurenine derivatives. *J. Neuroendocrinol.* 10:297–302.
30. Di Chiara, G., Morelli, M., and Consolo, S. (1994). Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: ACh/dopamine/NMDA interactions. *Trends Neurosci.* 17:228–233.
31. Reppert, S. M. (1997). Melatonin receptors: Molecular biology of a new family of G protein-coupled receptors. *J. Biol. Rhythms* 12:528–531.
32. Nosjean, O., Ferro, M., Cogé, F., Beauverger, P., Henlin, J. M., Lefoulon, F., Fauchère, J. L., Delagrèze, P., Canet, E., and Boutin, J. A. (2000).

- Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2. *J. Biol. Chem.* 275:31311–31317.
33. Liu, C., Weaver, D. R., Jin, X., Shearman, L. P., Pieschl, R. L., Gribkoff, V. K., and Reppert, S. M. (1997). Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron* 19:91–102.
  34. Hunt, A. E., Al-Ghoul, W. M., Gillette, M. U., and Dubocovich, M. L. (2001). Activation of MT(2) melatonin receptor sinrat supra chiasmatic nucleus phase advances the circadian clock. *Am.J.Physiol. Cell Physiol.* 280:C110–C118.
  35. Weaver, D. R., Liu, C., and Reppert, S. M. (1996). Nature’s knockout: The Mel1b receptor is not necessary for reproductive and circadian responses to melatonin in Siberian hamsters. *Mol. Endocrinol.* 10:1478–1487.
  36. Laudon, M., and Zisapel, N. (1986). Characterization of central melatonin receptors using 125I-melatonin. *FEBS Lett.* 197:9–12.
  37. Rousseau, A., Petren, S., Plannthin, J., Eklundh, T., and Nordin, C. (1999). Serum and cerebrospinal fluid concentrations of melatonin: A pilot study in healthy male volunteers. *J. Neural. Transm.* 106: 883–888.
  38. Hedlund, L., Lischko, M. M., Rollag, M. D., and Niswender, G. D. (1977). Melatonin: Daily cycle in plasma and cerebrospinal fluid of calves. *Science* 195: 686–687.
  39. Naitoh, N., Watanabe, Y., Matsumura, K., Murai, I., Kobayashi, K., Imai-Matsumura, K., Ohtuka, H., Takagi, K., Miyake, Y., and Satoh, K. (1998). Alteration by maternal pinealectomy of fetal and neonatal melatonin and dopamine D1 receptor binding in the suprachiasmatic nuclei. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 253:850–854.
  40. Zimmermann, R. C., Krahn, L. E., Klee, G. G., Ditkoff, E. C., Ory, S. J., and Sauer, M. V. (2001). Prolonged inhibition of presynaptic catecholamine synthesis with alpha-methyl-para-tyrosine attenuates the circadian rhythm of human TSH secretion. *J. Soc. Gynecol. Invest.* 8:174–178.

## BÖLÜM 8

### ÇOK DÜŞÜK FREKANSLI ELEKTROMANYETİK ALANLARIN SINIR HÜCRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Öğr. Üyesi Sevgi GÜNEŞ\*

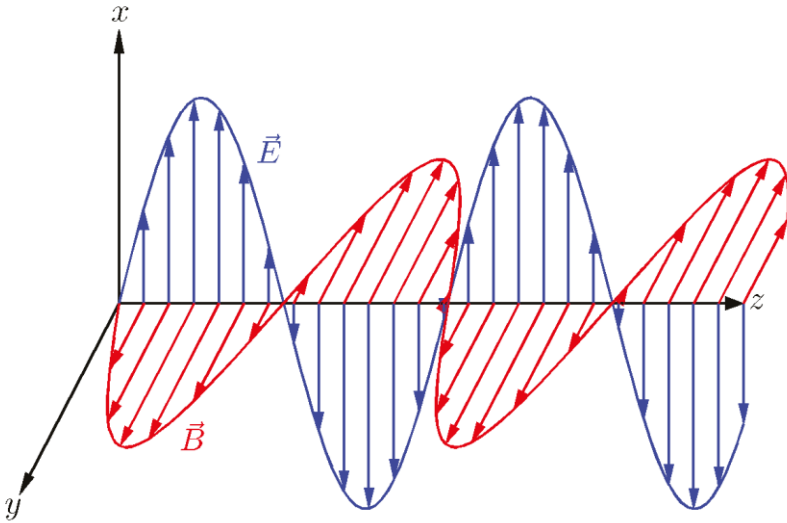
\*Kurum: Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye  
E-posta: gunessevgi@yahoo.com  
ORCID: 0000-0002-9293-215X





## GİRİŞ

Elektrik yüklerinin hareketinden kaynaklanan, elektrik ve manyetik alan bileşenlerine sahip elektromanyetik enerji içeren kuvvet alanı elektromanyetik alan (EMA) olarak tanımlanmaktadır (1). Elektromanyetik alan, elektrik alan ve manyetik alan bileşenlerinden oluşmaktadır.



**Şekil 1.** Birbirine dik açılı ( $90^\circ$ ) yapan elektrik alan (EA) ve manyetik alan (MA) bileşenleri (2)

Elektromanyetik dalgalar boşlukta aynı hızla (ışık hızı  $= 3 \times 10^8$  m/s) yayılırlar. Bütün dalgalar için bu hız sabit olduğundan dalga boyu ve frekans arasında;  $c = \lambda \cdot f$  (c: ışık hızı,  $\lambda$ : dalga boyu, f: frekans) olarak ifade edilen bir ilişki vardır. Bu bağıntıdan yola çıkıldığında tüm EM radyasyon türlerinde hız aynı olduğundan, bu ışınların frekans ve dalga boyları ters orantılıdır. Elektromanyetik spektrumdaki tüm ışınlar

temelde birbirlerinden dalga boyları ile ayırt edilirler. Elektromanyetik spektrumda dalgalar Giga (G), Mega (M) ve Kilo (k), Hertz (Hz) birimiyle frekans ve dalga boyuna göre sınıflandırılırlar. Düşük frekanslı EMA (0-10 kHz) ve yüksek frekanslı EMA (10 kHz-300 GHz) olarak gruplandırılmaktadır. EM spektrumunda 3 Hz – 3 kHz aralığı son derece düşük, 3 kHz – 30 kHz aralığı çok düşük frekans ve radyo dalgaları frekans aralığı ise  $10^{12}$  Hz aralığına kadar olan bölgede bulunmaktadır.  $10^{12}$  Hz sonrası kızıl ötesi bölge,  $10^{14}$  Hz’de görünür ışık bölgesidir. Bu frekansların üzerindeki bölge iyonlaştırıcı bölge (morötesi, X ve gama ışınları)’dir (3).

Ev, iş yerleri ve ofislerde kullandığımız elektrikli cihazlardan, yüksek gerilim hatları ve trafolardan kaynaklı olarak çok düşük frekanslı (ELF- Extremely Low Frequency; 0-300 Hz) alanlara giderek artan oranda maruz kalınmaktadır. Akım taşıyan kablolar, ev ve iş yerinde kullanılan elektrikli aletler, TV, bilgisayar, radyo, uydu ve verici antenleri, internet, kablosuz telefon, saç kurutma makinesi, elektrikli tıraş makinesi, elektrikli ısıtıcı, çamaşır makinesi, buzdolabı, vb. cihazların çevresinde EMA bulunmaktadır (4). Tablo I’de elektrikli cihazlara farklı uzaklıklardaki EMA değişimleri verilmektedir.

**Tablo I.** Günlük kullanılan cihazlara farklı uzaklıklardaki elektromanyetik alan şiddetleri (5).

| Elektrikli Cihaz         | 3 cm uzaklık<br>( $\mu$ T) | 30 cm uzaklık<br>( $\mu$ T) | 1 m uzaklık<br>( $\mu$ T) |
|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Saç kurutma makinası     | 6 – 2000                   | 0.01 – 7                    | 0.01 – 0.03               |
| Elektrikli traş makinası | 15 – 1500                  | 0.08 – 9                    | 0.01 – 0.03               |
| Elektrik süpürgesi       | 200 – 800                  | 2 – 20                      | 0.13 – 2                  |
| Floresan lamba           | 40 – 400                   | 0.5 – 2                     | 0.02 – 0.25               |
| Mikrodalga fırın         | 73 – 200                   | 4 – 8                       | 0.25 – 0.6                |
| Taşınabilir radyo        | 16 – 56                    | 1                           | < 0.01                    |
| Fırın                    | 1 – 50                     | 0.15 – 0.5                  | 0.01 – 0.04               |
| Çamaşır makinası         | 0.8 – 50                   | 0.15 – 3                    | 0.01 – 0.15               |
| Ütü                      | 8 – 30                     | 0.12 – 0.3                  | 0.01 – 0.03               |
| Bulaşık makinası         | 3.5 – 20                   | 0.6 – 3                     | 0.07 – 0.3                |
| Bilgisayar               | 0.5 – 30                   | < 0.01                      |                           |
| Buzdolabı                | 0.5 – 1.7                  | 0.01 – 0.25                 | < 0.01                    |
| Renkli TV                | 2.5 - 50                   | 0.04 – 2                    | 0.01 – 0.15               |

Kaynağa olan mesafe ile ilişkili olarak bireysel korumaya yönelik önlemlerin alınması önerilmektedir (6). ELF-EMA'nın hücresel düzeyde önemli değişikliklere neden olabileceği ileri sürülmektedir (7).

Sinir sisteminde kimyasal, morfolojik ve elektriksel değişikliklerin nörolojik bozukluklara yol açabileceği belirtilmekte olup, bu etkilerin uyku bozukluğundan nörokognitif değişikliklere ve Alzheimer'a kadar farklı rahatsızlıklar oluşturabileceği söylenmektedir. Uyku kalitesinde azalma, uyku düzensizliği, baş ağrısı, hafıza sorunları, kognitif bozukluklar, konsantrasyon bozukluğu, öğrenme güçlüğü, Alzheimer ve Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) EMA ilişkili nörolojik rahatsızlıklar olarak sıralanabilir (8).

Nörodejenerasyon, nöronların yapı ve işlevinin ilerleyici bir kaybıdır (9). Bu yapısal ve işlevsel nöronal değişiklikler telafi edilemezse, nörodejeneratif hastalık (NDH) ortaya çıkar. Bunların en bilinenleri Alzheimer hastalığı (AH; bunamaların en yaygını), Parkinson hastalığı (PH), Huntington hastalığı ve ALS gibi demanslardır.

Nörodejeneratif hastalık (NDH) vakalarının çoğu sporadiktir, bu da çevresel faktörlerin tek başına veya genetik yatkınlık faktörleriyle birlikte hastalık sürecini etkileyebileceğini ima etmektedir (10). Nörotoksik olan ve NDH nedeni olan bazı dış faktörler bilinmekte olup, birçok koşul için hastalığın olası nedeni bir spekülasyon konusudur. Nörotoksik maddelerin neden olduğu nörodejenerasyonda birçok mekanizma rol oynamaktadır. Bunlar kan-beyin bariyerinin bozulması, protein agregasyonu, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon olarak ifade edilebilir (10).

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik, in vitro ve in vivo çalışmalarda, çok düşük frekanslı (<300 Hz) ELF-EMA'ların biyolojik sistemleri etkilediği ileri sürülmektedir (11).

## **1. Çok Düşük Frekanslı Elektromanyetik Alanların Sinir Dokusuna Etkileriyle İlgili Yapılan Çalışmalar**

### **1.1. Epidemiyolojik Çalışmalar**

Hem kadın, hem de erkeklerde ELF EMA'a maruziyetin merkezi sinir sistemi, omurilik ve beyin sapında motor sinir hücre kaybından kaynaklanan ALS ve Alzheimer hastalığı riskini arttırdığı belirtilmektedir (12). Feychting ve ark. tarafından İsveç'te 2003 yılında

yapılan çalışmada ELF EMA ile artmış ALS arasında bir ilişki bulunmamış ancak elektrik elektronik iş türleriyle ilişkili artan ALS risk bulgularının desteklendiği ileri sürülmektedir (13). ELF EMA'nın birikim etkisi oluşturabileceği ve yıllık her 10 mikroTesla birikim maruziyetinin Alzheimer Hastalığı riskini % 9,4, bunama riskini % 5,7 ve ALS riskini % 2,1 oranında arttırılabileceği saptanmıştır (14). Sobel ve ark. 1995'de Alzheimer Hastalığı ile ilgili yaptıkları ilk epidemiyolojik çalışmada, ELF-MF'ye 0,2  $\mu$ T'nin üzerinde mesleki maruziyetin AD riskini artırabileceği bildirilmektedir (15). Bu çalışmanın ardından bu hastalığa daha fazla dikkat çekilerek daha ileri epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Qiu ve ark. 0,2  $\mu$ T'den fazla ELF-EMA'ya maruz kalan işçilerde AH'nin rölatif riskinin (RR), 0,2  $\mu$ T'den daha az ELF- EMA'ya maruz kalanlardan daha yüksek olduğunu bildirmiştir (16). Daha az maruz kalan istasyon yöneticilerine kıyasla 16,7 Hz'e yüksek oranda maruz kalan tren sürücüleri ve manevra sahası mühendisleri için daha yüksek AH riski bulunmuştur (14). Vergara ve ark. tarafından yapılan bir meta-analiz, mesleki ELF-EMA'ya maruz kalma ile AH riski arasında bir ilişki olduğunu (RR: 1.27; % 95 confidence interval (CI): 1.15 - 1.40) göstermiştir (17). 2018'de yapılan sistematik derleme ve meta-analiz, ELF- EMA'ya mesleki maruziyetin AH riskini artırabileceğini ileri sürmektedir (18).

İş ile ilgili yüksek oranda ELF-EMA maruziyeti arasında önemli ALS risk artışı olduğu gösterilmektedir (19). ELF- EMA'ya maruz kalma ile ALS riski arasındaki ilişkiyi netleştirmek için biyolojik mekanizmalar araştırılmıştır. Aslında, ALS'de yer alan patojenik süreçler karmaşık

olmasına rağmen, oksidatif stresin ALS oluşumunda anahtar bir rol oynadığı ileri sürülmektedir (20). Bazı çalışmalar, EMA'nın beyin hücrelerinde DNA zinciri kopmalarına neden olduğunu ve bunun da ELF- EMA'ya maruz kalma ile ALS riski arasındaki ilişkide yer alabilecek apoptoz ve nekroz ile sonuçlandığını göstermiştir (21).

Kuzey İtalya'da yapılan epidemiyolojik bir çalışmada yüksek gerilim hatlarına 50 m'den kısa mesafede yaşayanların, 600 m ve daha uzakta yaşayanlara kıyasla Parkinson hastalığı için tahmin edilen odds ratio (OR)'si 1,09 (% 95 CI: 0,92 - 1,30) olarak bulunmuştur. Parkinson hastalığı için yoksunluk düzeyindeki artış ile hastalık riski arasında net bir doğrusal ilişki olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada ELF-EMA'nın sağlık üzerindeki potansiyel etkisinin, konutlarda yıllarca (hatta onlarca yıl) maruz kaldıktan sonra ortaya çıkmasının akla yatkın olduğu ileri sürülmektedir (22).

## **1.2. İn Vivo Çalışmalar**

Son yıllarda ELF- EMA maruziyetinden sonra organizmalarda oksidan sistemi ve bağışıklıkla ilgili araştırmalar yapan sadece birkaç in vivo çalışma yapılmıştır. Bazı laboratuvar çalışmaları, in vivo ELF- EMA maruziyetinin sıçanlarda oksidatif stresi indüklediğini ve antioksidan durumunu bozduğunu göstermiştir (23,24,25). Terapötik amaçlı olarak farelerde sinir rejenerasyonuna etkinin araştırıldığı çalışmada pulslu elektromanyetik alanlar kullanılmıştır. Pulslu ELF EMA'lara maruz kalmanın, TGF- $\beta$ 1 seviyesini değiştirmediği, sinir rejenerasyonunu azalttığı ve serbest radikal seviyesini arttırdığı bildirilmiştir (26). Genç (3 aylık) ve yaşlı (19 aylık) dişi Sprague-Dawley sıçanları on gün

boyunca sürekli olarak 0,1 mT EMA’ya maruz bırakılan çalışmada beyin dokularında oksidatif savunma sistemleri incelenmiştir. Antioksidan enzim aktiviteleri, maruziyetten bağımsız olarak yaşla birlikte artmaktadır. Yaşlı sıçanlarda, maruziyet sonrası glutatyon ile ilişkili detoksifiye edici enzimleri ve katalaz (CAT) aktivitelerinde bir azalma tespit edilmiştir. Maruz bırakılan genç hayvanların beyin dokularında süperoksit dismutaz (SOD2) ve glutatyon redüktaz aktivitelerinin arttığını, yaşlı sıçanlarda yüksek stres altındaki beyin dokularının oksidatif savunma sistemlerinde azalma olduğunu göstermektedir (24). Gunes ve ark. yaptıkları çalışmada sinir hasarı oluşturulan sıçan modelinde 50 Hz frekanslı 1, 2 ve 3 mT şiddetlerinde ELF EMA (3 ve 7 günlük maruziyet) kullanılmıştır. Elektrofizyolojik yöntem kullanılarak periferik sinir rejenerasyonu üzerine farklı şiddetlerde ELF EMA’nın etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada kullanılan frekans ve şiddetlerin periferik sinir iletimi, uyarılabilirliği üzerine etkisinin olmadığı ve dolayısıyla koruyucu bir etkinin oluşmadığı saptanmıştır (27). ELF EMA’nın çeşitli *in vivo* sistemlerde bir stres etkeni olarak hareket edebileceği defalarca gösterilmiştir. Bu tür etkiler, sinir dokusunun doğrudan uyarılmasına ve retinal fosfenlerin uyarılmasına neden olanların altındaki yoğunluk seviyelerinde de belgelenmiştir (28). Yapılan literatür taraması sonucu sinir dokusu üzerine ELF EMA etkilerinin araştırıldığı *in vivo* çalışmaların da sınırlı olduğu gözlenmiştir.



### 1.3. İn Vitro Çalışmalar

Sağlık üzerine ELF EMA etkilerinin araştırıldığı in vitro çalışmalar doku ve hücre kültürlerinde özellikle maruziyetle kanser ilişkisini araştırmaya yönelmiştir. Manyetik alan (akut 60 Hz) maruziyetinin sıçan beyin hücrelerinde DNA kırılmalarına sebep olabileceği, bunun sonuucu olarak da hücresel fonksiyonların etkilenecek kanser, hücre ölümü ve nörodejeneratif hastalıklara kadar gidebileceği bildirilmektedir (29). Bazı çalışmalar, ELF- EMA'ya in vitro maruz kalmanın daha büyük miktarlarda hücresel reaktif oksijen türleri (ROS) ürettiğini göstermiştir (30,31). Falone ve ark. 2007'de yaptıkları çalışmada kısa süreli ELF EMA maruziyetinden sonra nöroblastom hücrelerinde redoks ve farklılaşma durumunda değişiklikler olduğu bildirilmiştir. Sonuçlar, herhangi bir oksidatif hasar olmaksızın bu hücrelerin redoks durumunda modülasyon oluştuğunu göstermektedir. Antioksidan enzim ekspresyonunun pozitif modülasyonu ve glutatyon (GSH) seviyesinde önemli bir artış gözlenmiştir. Bunun yanı sıra, 96 saat 50 Hz. ELF EMA maruziyeti sonucu DNA kırılmaları, ROS üretimi kaynaklı olarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'de artış olduğu saptanmıştır (32). 2000'lerin başında, son derece düşük frekanslı ELF EMA'ların nörit büyümesini arttırdığı (33) ve sıçan serebellar granül nöronlarını apoptozdan kurtardığı gösterilmiştir (34). Consales ve ark. tarafından 2021 yılında yapılan çalışmada, SH-SY5Y nöroblastom hücrelerinin in vitro 3D kültür modelinde 50 Hz, 1 mT EMA'ya tepkisi karakterize edilmeye çalışılmıştır. Çalışma bulgularına göre ELF EMA'nin oksidatif stresi tetiklediği ve farklılaşmayı sağlamak için retinoik asit

ve Phorbol 12-myristate 13-acetate ile sinerji oluşturduğu gösterilmiştir. ELF-EMA'nin nöroblastom hücrelerinde invazivliği ve neovaskülarizasyonu uyarabileceği ileri sürülmektedir (35). Embriyonik nöral kök hücrelerin ELF-EMA'ya (50 Hz, 1 mT) maruz bırakılmasının, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda bir artışla birlikte geçici reseptör potansiyeli olan kanal 1'in ekspresyonunu artırarak nöral farklılaşma ve nörogenezi indükleyebileceği de öne sürülmektedir (36).

## SONUÇLAR

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, ELF EMA'nın farklı şiddet ve sürelerde uygulanması ile ilişkili olarak yapılan epidemiyolojik, in vivo ve in vitro çalışmaların arttırılması gerektiği saptanmıştır.

ELF EMA'ya maruz kalma sonucunda AH, ALS ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar açısından risk olabileceği ve bu hastalıkların gelişimi üzerindeki olası rolünü sistematik olarak araştırmak için daha fazla laboratuvar çalışmalarına gereksinim duyulduğunu göstermektedir.

Ayrıca yüksek gerilim hatlarından kaynaklanan ELF-EMA'nın Alzheimer demansı riskini artırabileceği hipotezini çürütmemektedir. Hem mesken maruziyetleri hem de mesleki maruziyetler için ELF-EMA ile nörodejeneratif hastalıklar arasında bir ilişkinin olabileceğini belirten çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenlerle, spesifik çalışmaların planlanması ve değerlendirilmesi için teşvik edilmesi gerektiği söylenmektedir (37). Bununla birlikte, anlamlı ve kesin sonuçların

olmaması, bu özel araştırma alanı için, özellikle çalışma konularının seçimine, maruziyetin nicelleştirilmesine ve gerekli atıflarda bulunarak, giderek daha titiz deneysel tasarımların yapılmasına ihtiyaç olduğu vurgulanabilir.

Bu bağlamda, deneysel verilerin hala çok sınırlı olmasından kaynaklı olarak canlı ve hücre sistemlerinde EMA ve biyolojik sistemler arasındaki etkileşimi ele alan çalışmalar giderek artan bir ilgi kazanmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Şeker, S., Çerezci, O. (2000). Radyasyon Kuşatması, Boğaziçi Üniversitesi Yayınevi-matbaası, İstanbul.
2. Wolski, A. Theory of electromagnetic fields. University of Liverpool, Cockcroft Institute, UK p: 21.
3. Sevgi, L., (2000). Elektromanyetik Uyumluluk Elektromanyetik Kirlilik, EMO İstanbul.
4. Seyhan, N. (2010). Electromagnetic pollution and our health. Archives of Neuropsychiatry. 47: 158–161.
5. Türkkan, A., & Kayıhan, P. A. L. A. (2009). Çok düşük frekanslı elektromanyetik radyasyon ve sağlık etkileri. *Uludağ University Journal of The Faculty of Engineering*, 14(2).
6. Otto, M., Mühlendahl, K.E. (2007). Electromagnetic fields (EMF): Do they play a role in children's environmental health (CEH)? International Journal of Hygiene and Environmental Health. 210, 635-644.
7. Gunes, S, Buyukakilli, B, Yaman S, Turkseven, CH, Ballı, E, Cimen, B, Bayrak, G, Celikcan, HD. (2020). Effects of extremely low-frequency electromagnetic field exposure on the skeletal muscle functions in rats. *Toxicol Ind Health*. Feb;36(2):119-131. doi: 10.1177/0748233720912061.
8. Tamam, C, Evrensel, M, Tamam, Y, (2016). Elektromanyetik Alanların İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri. *Bilimsel Tamamlayıcı Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi*. 10(3): 25-19.
9. S. Przedborski, M. Vila, V. Jackson-Lewis Neurodegeneration: what is it and where are we? *J. Clin. Invest.*, 111 (2003), pp. 3-10.
10. J.R. Cannon, J.T. Greenamyre. (2011). The role of environmental exposures in neurodegeneration and neurodegenerative diseases *Toxicol. Sci.*, 124 pp. 225-250.
11. Ayşe, I. G., Zafer, A., Şule, O., Işıl, I. T., & Kalkan, T. (2010). Differentiation of K562 cells under ELF-EMF applied at different time courses. *Electromagnetic biology and medicine*, 29(3), 122-130. doi.org/10.3109/15368378.2010.502451

12. Håkansson, N., Johansen, P., Floderus, B. (2003). Neurodegenerative disease in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields. *Epidemiology*. 14:420-26.
13. Feychting, M., Jonsson, F., Pedersen, N.L., Ahlbom, A. (2003). Occupational magnetic field exposure and neurodegenerative disease. *Epidemiology*. 14(4), 413-9.
14. Rösli, M., Lörtscher, M., Egger, M., Pfluger, D., Schreier, N., Lörtscher, E., Locher, P., Spoerri, A., Minder, C. (2007). Mortality from neurodegenerative disease and exposure to extremely low-frequency magnetic fields: 31 years of observations on Swiss railway employees. *Neuroepidemiology*. 28(4):197-206.
15. Sobel, E. Davanipour, Z. Sulkava, R. Erkinjuntti, T. Wikstrom, Henderson, J. V.W. Buckwalter, G. Bowman, J.D. Lee, P.J. (1995). Occupations with exposure to electromagnetic fields: a possible risk factor for Alzheimer's disease *Am. J. Epidemiol.* 142 (5) 515-524.
16. Qiu, C. Fratiglioni, L. Karp, A. Winblad, B. Bellander, T. (2004). Occupational exposure to electromagnetic fields and risk of Alzheimer's disease *Epidemiology*, 15 (6) 687-694.
17. Vergara, L. Kheifets, S. Greenland, S. Oksuzyan, Y.S. Cho, G. Mezei. (2013). Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and neurodegenerative disease: a meta-analysis *J. Occup. Environ. Med.* 55 (2) 135-146.
18. Jalilian, H., Teshnizi, S. H., Rösli, M., & Neghab, M. (2018). Occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields and risk of Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurotoxicology*. 69, 242-252.
19. Zhou, H., Chen, G., Chen, C., Yu, Y., & Xu, Z. (2012). Association between extremely low-frequency electromagnetic fields occupations and amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *PLoS One*, 7(11), e48354.
20. Barber, SC, Shaw, PJ (2010). Oxidative stress in ALS: key role in motor neuron injury and therapeutic target. *Free Radic Biol Med*. 48: 629–641.

21. Phillips, JL, Singh, NP, Lai, H (2009). Electromagnetic fields and DNA damage. *Pathophysiology*. 16: 79–88.
22. Gervasi, F, Murtas, R, Decarli, A, Russo, AG. (2019). Residential distance from high-voltage overhead power lines and risk of Alzheimer's dementia and Parkinson's disease: a population-based case-control study in a metropolitan area of Northern Italy. *Int J Epidemiol*. Dec 1;48(6):1949-1957. doi: 10.1093/ije/dyz139.
23. Yokus, B, Akdag, MZ, Dasdag, S, Cakir, DU, Kizil, M. (2008). Extremely low frequency magnetic fields cause oxidative DNA damage in rats. *Int J Radiat Biol*. 84: 789–795.
24. Falone, S, Mirabilio, A, Carbone, MC, Zimmiti, V, Di Loreto, S, et al. (2008). Chronic exposure to 50 Hz magnetic fields causes a significant weakening of antioxidant defence systems in aged rat brain. *Int J Biochem Cell Biol*. 40: 2762–2770.
25. Martinez-Samano, J, Torres-Duran, PV, Juarez-Oropeza, MA, Verdugo-Diaz, L (2012). Effect of acute extremely low frequency electromagnetic field exposure on the antioxidant status and lipid levels in rat brain. *Arch Med Res*. 43: 183–189.
26. Baptista, A. F., Goes, B. T., Menezes, D., Gomes, F. C. A., Zugaib, J., Stipursky, J., & Martinez, A. M. B. (2009). PEMF fails to enhance nerve regeneration after sciatic nerve crush lesion. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 14(4), 285-293.
27. Güneş, S, Büyükakıllı, B, Ankaralı, H. (2008). Değişik Şiddetteki Manyetik Alanların Hasarlanmış Sıçan Periferik Sinir Rejenerasyonu Üzerine Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 28(6):857-66.
28. Zeni, O., Simkó, M., Scarfi, M. R., & Mattsson, M. O. (2017). Cellular Response to ELF-MF and Heat: Evidence for a Common Involvement of Heat Shock Proteins?. *Frontiers in public health*, 5, 280. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00280>.
29. Lai, H., Singh, NP., (1997). Acute Exposure to a 60 Hz Magnetic Field Increases DNA Strand Breaks in Rat Brain Cells. *Bioelectromagnetics*. 18:156-165.

30. Wolf, FI, Torsello, A, Tedesco, B, Fasanella, S, Boninsegna, A, et al. (2005). 50-Hz extremely low frequency electromagnetic fields enhance cell proliferation and DNA damage: possible involvement of a redox mechanism. *Biochim Biophys Acta*. 1743: 120–129.
31. Simko, M. (2007). Cell type specific redox status is responsible for diverse electromagnetic field effects. *Curr Med Chem*. 14: 1141–1152.
32. Falone, S., Grossi, M. R., Cinque, B., D'Angelo, B., Tettamanti, E., Cimini, A., ... & Amicarelli, F. (2007). Fifty hertz extremely low-frequency electromagnetic field causes changes in redox and differentiative status in neuroblastoma cells. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(11), 2093-2106.
33. McFarlane, E. H., Dawe, G. S., Marks, M., & Campbell, I. C. (2000). Changes in neurite outgrowth but not in cell division induced by low EMF exposure: influence of field strength and culture conditions on responses in rat PC12 pheochromocytoma cells. *Bioelectrochemistry*, 52(1), 23-28. doi: 10.1016/S0302-4598(00)00078-7.
34. Oda, T, Koike, T. (2004). Magnetic field exposure saves rat cerebellar granule neurons from apoptosis *in vitro*. *Neurosci. Lett.* 356:83–86. doi: 10.1016/j.neulet.2004.04.068.
35. Consales, C, Butera, A, Merla, C, Pasquali, E, Lopresto, V, Pinto, R, Pierdomenico, M, Mancuso, M, Marino, C, Benassi, B. (2021). Exposure of the SH-SY5Y Human Neuroblastoma Cells to 50-Hz Magnetic Field: Comparison Between Two-Dimensional (2D) and Three-Dimensional (3D) In Vitro Cultures. *Mol Neurobiol.* Apr;58(4):1634-1649. doi: 10.1007/s12035-020-02192-x.
36. Ma, Q., Deng, P., Zhu, G., Liu, C., Zhang, L., Zhou, Z., ... & Zhang, Y. (2014). Extremely low-frequency electromagnetic fields affect transcript levels of neuronal differentiation-related genes in embryonic neural stem cells. *PLoS one*, 9(3), e90041. doi: 10.1371/journal.pone.0150923.
37. Kheifets, L., Bowman JD., Checkoway, H. et al. (2009). Future needs of occupational epidemiology of extremely low frequency electric and magnetic fields: review and recommendations. *Occup Environ Med*. 66:72–80.

## BÖLÜM 9

### LİMBİK SİSTEM ANATOMİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Güneş BOLATLI\*

\*Kurum: Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye  
E-posta: gunesbolatli83@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-7648-0237





## GİRİŞ

Limbik sistem; diencephalon ve telencephalon arasında yer alan, öğrenme, hafıza, içgüdü ve emosyonel davranışlarımızda önemli rol oynayan yapıların oluşturduğu bir sistemdir (1, 2). Latince kenar anlamında kullanılan limbos kelimesinden türetilen "limbik" terim, ilk defa 1878'de Paul Pierre Broca tarafından (le grand lobe limbique) serebral iç yüzünde, rostral beyin sapı ve corpus callosum'u sınırlayan yapıları belirtmek amacı ile kullanmıştır (2). Emosyonel davranışlar ile ilgili rolü Jamez Papez 1937'de yayınlanan makalesinde detaylandırılmıştır (3). Limbik sistemin duyguların kortikal temsili konusundan sorumlu olduğu Heinrich Kluver ve Paul Bucy tarafından keşfedilmiştir. Maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmada, temporal lobektominin agresif davranışlarda azalma, önceden bildiği objeleri tanıyamama gibi sonuçlara yol açtığını ifade etmişlerdir (4). Agresiflik ve cinsel uyarılma gibi bireysel davranışların psikolojik sebeplerini araştıran MacLean "limbik sistem" terimini kullanmaya başlamıştır. Ayrıca araştırmacı "üçlü beyin teorisi"ni de (R kompleksi (sürüngen kompleksi), limbik sistem ve neokorteks) ortaya koydu (5). Bilincimiz dahil duygularımızın büyük ölçüde limbik lob yapılarıyla bağlantılı olduğu keşfedilmiştir (6).

Bu sistemi oluşturan yapılar şunlardır;

### 1. Limbik lob

#### i. Gyrus cinguli

#### ii. Gyrus parahippocampalis

iii. Area subcallosa

## 2. Formatio hippocampi

i. Hippocampus

ii. Gyrus dentatus

iii. Subiculum

## 3. Corpus amygdaloideum

## 4. Area septalis

## 5. Hypothalamus (7)

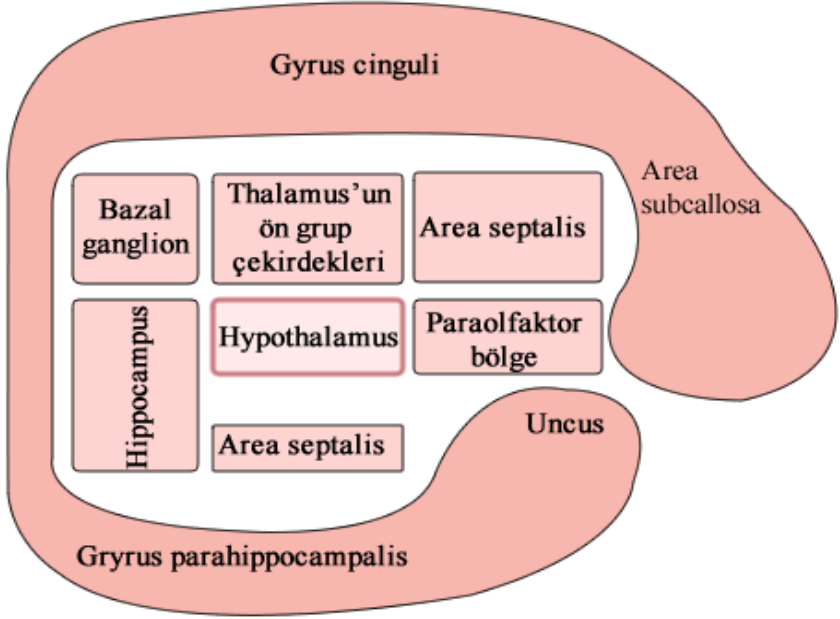
# 1. LİMBİK LOB

**1.1. Gyrus cinguli:** Önde area subcallosadan uzanan ve sagittal düzlemde bilateral olarak corpus callosumun kavisli üst yüzeyini takip eden bir yay oluşturur. Arka bölgesi, isthmus gyri cinguli yoluyla gyrus parahippocampalis ile birleşir (8). Gyrus cinguli posteriortemporal, mediotemporal ve orbitofrontal kortekslere ve medial pulvinar ile bağlantılıdır. Gyrus cinguli anterior talamik çekirdeklere, amigdalaya ve nükleus akumbens septiye bağlanır. Gyrus cingulinin her iki alanı birbirine bağlıdır ve diğer medial frontal alanlar, lateral frontal ve posterior parietal korteksler, kaudat çekirdek, claustrum ve limbik talamik çekirdekler ile ortak bağlantıları vardır (9). Gyrus cinguli anterior, duygulanım durumlarının tanınması, duygulanımla ilgili işlemlerin yürütülmesi bilişsel olarak zorlu görevlere yanıt seçiminde yer alır ve premotor işlevlere sahiptir (10). Gyrus cinguli posterior post-

sakkadik nöronal tepkileri ve uzamsal belleği içeren görsel-uzaysal davranışlarla ilişkilendirilmiştir (9). Aynı zamanda uzamsal içeriğinden bağımsız olarak önceden öğrenilmiş bilgiler ile ilgili de görevleri vardır (8). Yapılan çalışmalar şizofreni hastalarında gyrus cinguli anteriorun hacim olarak küçüldüğünü (11), büzüldüğünü (12), ayrıca aktivitesinin artmasının da obsesif kompulsif bozukluğun patofizyolojisini ortaya çıkardığını göstermektedir (13) (Şekil 1).

**1.2. Gryrus parahippocampalis:** Temporal lobun inferomedial bölümünün üst yüzünde yer alır. Ön tarafta mediale doğru kıvrılarak uncus'u oluşturur. Uncus koku ile ilgili aksonların sonlandığı yerlerden birisidir (14). Sulcus hippocampi, splenium corporis callosiden uncus gyri hippocampi'nin iç tarafına kadar uzanır. Bu derin oluk yan karıncıkların cornu inferius tabanında hippocampus denilen bir kabartı meydana getirir (15).

**1.3. Area subcallaosa:** İnsanlarda fazla gelişmeyen bu bölge, hemisferin medial yüzünde bulunur. Sulcus parolfactorius anterior ve sulcus parolfactorius anterior arasında kalan korteks kısmıdır (2, 16). Bu bölgenin uyarılması memnuniyet duygusunu ortaya çıkarır, beyindeki “ödül merkezlerinden” biri kabul edilir (2). Yapılan çalışmalarda majör depresyon ve Alzheimer hastalarında bu bölgede atrofi olduğu tespit edilmiştir (17, 18) (Şekil 1).



**Şekil 1.** Limbik lob (19)

## 2. FORMATİO HİPOCAMPİ

Öğrenme hafızada rol oynayan limbik sistem bölümüdür (2). Embriyolojik olarak, hipokampal oluşum, temporal lobun medial kenarının bir uzantısıdır (7). Formatio hippocampiye oluşturan yapılar ventriculus lateralis'in cornu inferior'unun tabanı boyunca bulunur (19). Bilamine yapıda olan bu bölümün bir laminası içe doğru katlanarak hipokampus (cornu ammonis), diğer lamina ise gyrus dentatus olarak uzanır. Gyrus parahippocampalis- hipokampus geçiş bölümünde yer alan subiculum da formatio hippocampi kapsamında

değerlendirilir. İşlevlerinden dolayı araştırmalara en çok konu olan beyin bölümüdür (20).

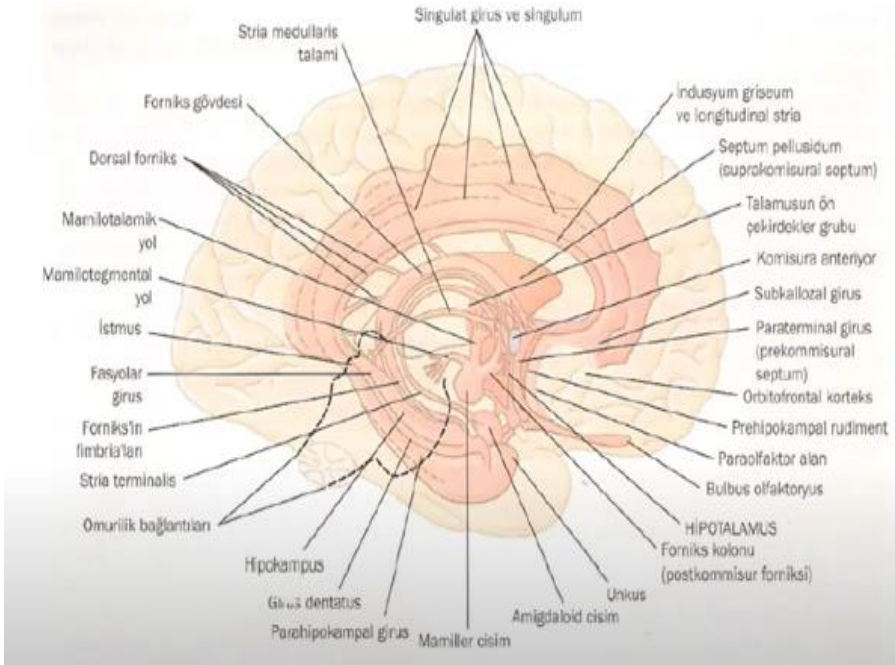
## 2.1. Hippocampus

Hippocampus, kornu ammonis ve gyrus dentatus birleşmesiyle iki hemisferde simetrik yerleşimli, ‘C’ harfine benzer yapıdadır. Subikulumun Hippocampus’e dahil edildiği çalışmalar vardır (21). C şeklinde olan hipokampus geniş olan uç kısmına pes hippocampi, buradaki çıkıntılara digitationes hippocampi denir. Ventriküle bakan yüzü ependim hücreler ile örtülüdür. Bunun altındaki beyaz cevher kısmına alveus hippocampi denir ve bu yapının lifleri mediale uzanarak fimbria hippocampi’yi oluşturur. Fimbria hippocampi crus forniks olarak devam eder (16). Hipokampus genellikle dört kortikal alana ayrılır: CA1, CA2, CA3, ve CA4. Bu bölünme, kortikal nöronların hücresel morfolojisine dayanmaktadır. Bunlardan CA1 subikulum’a, CA4 ise gyrus dentatus’a en yakın olan alandır (14). CA1, subikulumdaki parahipokampal girusun korteksinden devam eder, sulkus hipokampalis ile hipokampustan ayrılır. Cornu ammonis alanları hipoksiye duyarlılıklarına göre sınıflandırılmıştır: CA1, hipoksiye karşı çok duyarlı iken, CA3 ise hipoksiye karşı daha dirençlidir (22).

Fornix, limbik sistemin en önemli efferent yoludur. Fornix’e ait liflerin bir kısmı koku bölgesi olan septal bölgeye, çoğunluğu ise corpus mamillare’ye gider. Corpus mamillare’ye ulaşan lifler thalamus’un anterior nucleusu’na, oradan da thalamocortical liflerle gyrus cinguli’ye ulaşır. Gyrus cinguli’den çıkan lifler ise cingulum aracılığıyla tekrar hippocampus’e döner. Bu devreye “Papez devresi” denir. Papez devresi

emosyonel duyguların dışa vurulması, öğrenme ve belleğin pekiştirilmesinden sorumludur (23, 24) (Şekil 2).

**2.2. Gyrus dentatus:** Dar, çentikli bir bölüm olan gyrus dentatus, fimbria hippocampi ile gyrus parahippocampalis arasında yer alır (2). Formatio hippocampi'nin afferentlerinin geldiği yerdir. Cornu ammonis ile gyrus dentatus filogenetik özellik olarak archicortex özelliğindedirler (19). U şeklindedir ve cornu ammonisin CA4 segmentine uyar (22) (Şekil 2).



**Şekil 2.** Limbik sistem (19)

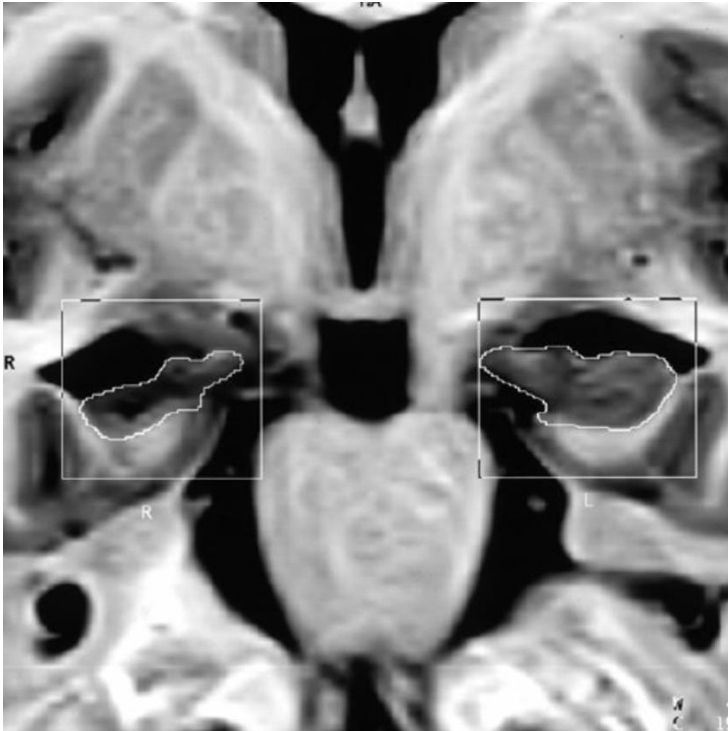
### 2.3. Subiculum

Gyrus parahippocampalis'in entorinal parçası ile direk devam eden bölümüne denir. Korteksin geçiş bölgesidir (23). Formatio

hipocampi'nin efferentlerinin bir parçasıdır. Subiculum ile hipotalamus arasındaki bağlantıyı fornix sağlar.

### 3. CORPUS AMYGDALOİDEUM

Temporal lobun dorsomedial kısmında uncus'un derininde bulunur (şekil 3). Kortikomedial ve basolateral çekirdek grupları ile nucleus centralis amygdalae'dan oluşur (25). Corpus amygdaloideum'un ruhsal davranış, motivasyon, seksüel aktivite, canlılık, motor aktivite gibi fonksiyonlarda rolü vardır (23). Amigdala korku duygusu ve anksiyete oluşumunda önemli role sahiptir (26, 27).



**Şekil 3.** Corpus amygdaloideum alan ölçümünü gösteren kesit (29)

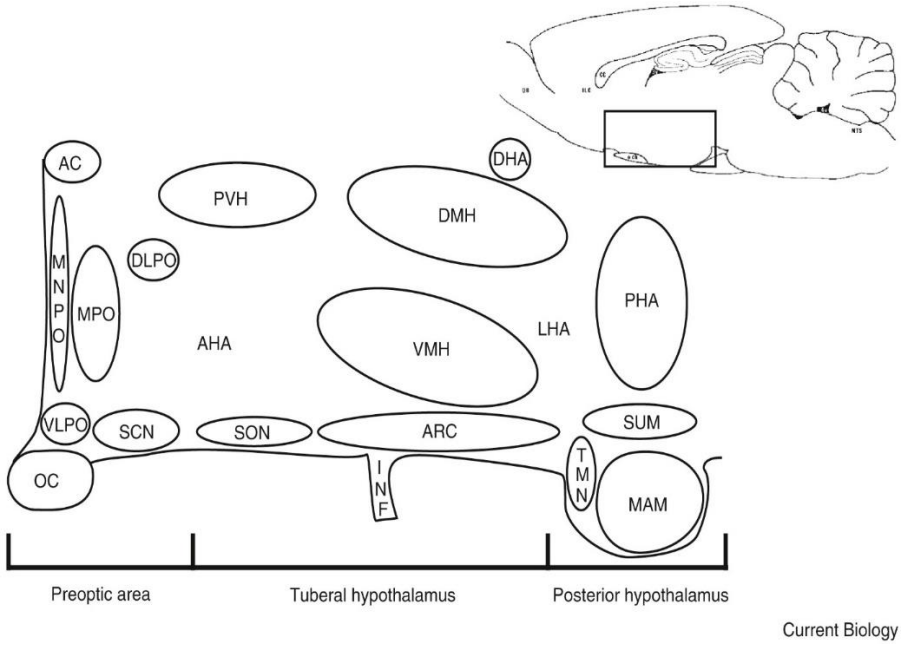


#### 4. AREA SEPTALİS

Hipotalamus ile yakın komşuluğu vardır. Lamine terminalis ile comissura anteriorun önünde bulunan substantia grisea'dan oluşan alandır. Nucleus septalis dorsalis, nucleus septalis lateralis, nucleus septalis medialis, nucleus septalis fimbrialis ve nucleus triangularis septi adı verilen çekirdekler vardır. Beyindeki ödül merkezlerinden biridir (1). Bu bölgedeki anamolilerin uykusuzluk, sinirlilik, anlamsız konuşmalar, sebepsiz sıkıntı, evden çıkamama gibi psikotik sorunlara sebep olduğu bilinmektedir (28, 29).

#### 5. HİPOTALAMUS

Diencephalonun bir bölümüdür, ventriculus tertius'un her iki duvarının sulcus hypothalamicus'un altında kalan kısmı ile ventriculus tertius'un tabanında yer alır (Şekil 4) (1). Corpus mamillare hypothalamus'un kaudal bölümünü oluşturur ve limbik sistem ile en alakalı bölümüdür (30). Otonom sinir sistemi, endokrin sistem, immün sistem ve limbik sistemin merkezi durumundadır (1).



**Şekil 4.** Hipotalamus'un genel görünümü (33)

## SONUÇ

Limbik sistem korteks cerebri'nin filogenetik olarak eski bölümlerini, bağlantılı subkortikal yapıları ve diencephalon ile turuncus encephaliyi bağlayan lifleri içeren fonksiyonel bir komplekstir. Limbik sistem oluşturan yapılar ile ilgili evrensel bir fikir birliği yoktur ve Limbik sistem kavramı halen birçok bilim insanı tarafından araştırılmakta ve geliştirilmektedir. (7). Bu sistem ile ilgili yapılacak çalışmalar literatüre katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKÇA

1. Doğan T. Fonksiyonel Nöroanatomî. Ankara: Odtü yayıncılık; 2010.
2. Yıldırım M. Temel nöroanatomî. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2000.
3. Papez JW. A Proposed Mechanism of Emotion (Reprinted from Archives of Neurology and Psychiatry, Vol 38, Pg 725, 1937). J Neuropsych Clin N. 1995; 7(1): 103-12.
4. Kluver H, Bucy PC. Psychic blindness and other symptoms following bilateral temporal lobectomy. American Journal of Physiology. 1983; 119: 254-84.
5. Reiner A. The Triune Brain in Evolution. Role in Paleocerebral Functions. Paul D. MacLean. Plenum, New York, 1990. xxiv, 672 pp., illus. \$75. Science. 1990; 250(4978): 303-305.
6. Lovblad KO, Schaller K, Vargas MI. The fornix and limbic system. Semin Ultrasound CT MR. 2014; 35(5): 459-73.
7. Rajmohan V, Mohandas E. The limbic system. Indian J Psychiatry. 2007; 49(2): 132-9.
8. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Hazlett EA, Shihabuddin L, New A, Siever LJ. Cingulate gyrus volume and metabolism in the schizophrenia spectrum. Schizophrenia Research. 2004; 71(2-3): 249-62.
9. Dolan RJ. Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus - a Comprehensive Handbook - Vogt, Ba, Gabriel, M. Psychol Med. 1995; 25(3): 653-4.
10. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of Anterior Cingulate Cortex to Behaviour. Brain. 1995; 118: 279-306.
11. Goldstein JM, Goodman JM, Seidman LJ, Kennedy DN, Makris N, Lee H, et al. Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. Arch Gen Psychiat. 1999; 56(6): 537-47.
12. Kubicki M, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, McCarley RW. Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. Schizophrenia Research. 2002; 53(3): 96.

13. Özakkaş T. Anksiyete bozuklukları ve tedavisi. Psikoterapi enstitüsü eğitim yayınları. 2014; 2: 1-30.
14. Barry M, Bannister L, Standring S. Nervous System in Gray's Anatomy. . Williams P, editor. London: Churchill Livingstone; 1995.
15. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Ankara: Güneş Tıp kitabevi; 2006.
16. Gövsa Gökmen F. Sistematik anatomi. İzmir: Güven kitabevi; 2003.
17. Niida A, Niida R, Matsuda H, Inada T, Motomura M, Uechi A. Identification of atrophy of the subgenual anterior cingulate cortex, in particular the subcallosal area, as an effective auxiliary means of diagnosis for major depressive disorder. Int J Gen Med. 2012; 5: 667-74.
18. Kuchtova B, Wurst Z, Mrzilkova J, Ibrahim I, Tintera J, Bartos A, et al. Compensatory Shift of Subcallosal Area and Paraterminal Gyrus White Matter Parameters on DTI in Patients with Alzheimer Disease. Curr Alzheimer Res. 2018; 15(6): 590-9.
19. [Available from: [https://www.brainkart.com/article/Functional-Anatomy-of-the-Limbic-System--Key-Position-of-the-Hypothalamus\\_19770/](https://www.brainkart.com/article/Functional-Anatomy-of-the-Limbic-System--Key-Position-of-the-Hypothalamus_19770/)].
20. Songur A, Özen O, Sarsılmaz M. Hipokampus. T Klin Tıp Bilimleri. 2001; 21: 427-31.
21. Isaacson RL. Unsolved mysteries: the hippocampus. Behav Cogn Neurosci Rev. 2002; 1(2): 87-107.
22. Strange BA, Witter MP, Lein ES, Moser EI. Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. Nat Rev Neurosci. 2014; 15(10): 655-69.
23. Tatu L, Vuillier F. Structure and vascularization of the human hippocampus. Front Neurol Neurosci. 2014; 34: 18-25.
24. Ozan H. Ozan Anatomi. Ankara: Klinisyen tıp kitabevi; 2013. 526-8 p.
25. Soudry Y, Lemogne C, Malinvaud D, Consoli SM, Bonfils P. Olfactory system and emotion: Common substrates. Eur Ann Otorhinolary. 2011; 128(1): 18-23.
26. İçke Ç. Limbik sistem anatomisi. Dokuz eylül üniversitesi tıp fakültesi dergisi. 2000; 14(1): 83-6.
27. Davis M, Rainnie D, Cassell M. Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. Trends Neurosci. 1994; 17(5): 208-14.

28. Carvey P. Drug Action in the Central Nervous System. New York: Oxford University Press; 1998.
29. Yucel K, Hakyemez B, Parlak M, Oygucu IH. Morphometry of some elements of limbic system in normal population: a quantitative MRI study. Neuroanatomy. 2002(1):15-21.
30. Kayatekin Z. Cavum septum pellucidumun ruhsal bozukluklarla ilişkisi. . Düşünen adam. 1988; 2(3): 172-7.
31. Mırsal H, Savrun M. Bir vaka sebebiyle kavum septum pellucidumun psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. Yeni Symposium 1995; 33: 17-9.
32. Kahle W, Frotscher M. İnsan anatomisi renkli atlası nöroanatomi: İstanbul tıp kitapevi; 2012. 194 p.
33. Saper CB, Lowell BB. The hypothalamus. Current Biology. 2014(11): 23-4.

## BÖLÜM 10

### FONKSİYONEL NÖROANATOMİDE GÖRME MERKEZLERİ

Dr. Ekrem SOLMAZ<sup>1</sup>

Doç. Dr. Zeliha FAZLIOĞULLARI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kurum: Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

E-posta: drsolmazekrem@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-5091-0251

<sup>2</sup>Kurum: Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

E-posta: z\_topal@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0002-5103-090X



## 1. GİRİŞ

Cortex cerebri, ileri nöral fonksiyonların yönetim yeri olan karmaşık bir yapıdır. Latince kabuk, örtü ya da manto anlamlarına gelen cortex (*pallium*) kelimesinden türetilmiştir. Yetişkin bir insanın cortex cerebri'sinde yaklaşık olarak 14-16 milyar sinir hücresi yer almaktadır. Bu nöronlar sinaps denilen fonksiyonel bağlantılar ile kendi aralarında ve sinir sisteminin diğer kısımları ile çok yönlü iletişim halindedir (1).

Geçtiğimiz yüzyılda hem insanlardaki patofizyolojik araştırmalar hem de hayvanlardaki elektrofizyolojik ve histolojik araştırmalar cortex cerebri'de farklı bölgelerin fonksiyonel olarak özelleştiğini göstermektedir (2). Bunlardan kanlanma özelliklerine göre '*angioarchitectonia corticalis*', hücre tipi ve özellikleri dikkate alınarak yapılan '*cytoarchitectonia corticalis*', cortex'e giren-çıkan lifler dikkate alınarak '*myeloarchitectonia corticalis*', sinir hücrelerinin kimyasal niteliklerine göre '*chemoarchitectonia corticalis*' ve motor ile duyu fonksiyonlarına göre ise somatik bölgeleri içeren kısımların yer aldığı '*Brodman areas*' haritaları oluşturulmuştur (1).

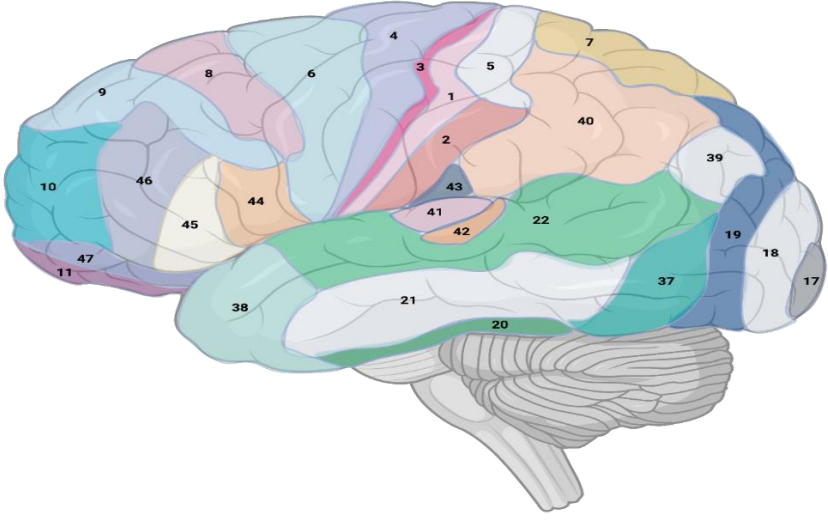
Alman anatomist Korbinian Brodmann tarafından (1990) cortex cerebri, histolojik özellikleri ve hücre yapısı farklılığı temel olarak 52 bölgeye ayrılmıştır (3) (Şekil 1 ve 2). Bu gruplandırmayı öncelikle laminasyon niteliği ve niceliği ile sinir hücresi tiplerini ölçüt olarak oluşturmuştur (4). Bölgelerin numaralarını buluş sırasına göre vermiştir. Günümüze kadar yapılan araştırmalarda da bu bölgelerin çoğuyla örtüşen fonksiyonlar tespit edilmiştir (5).



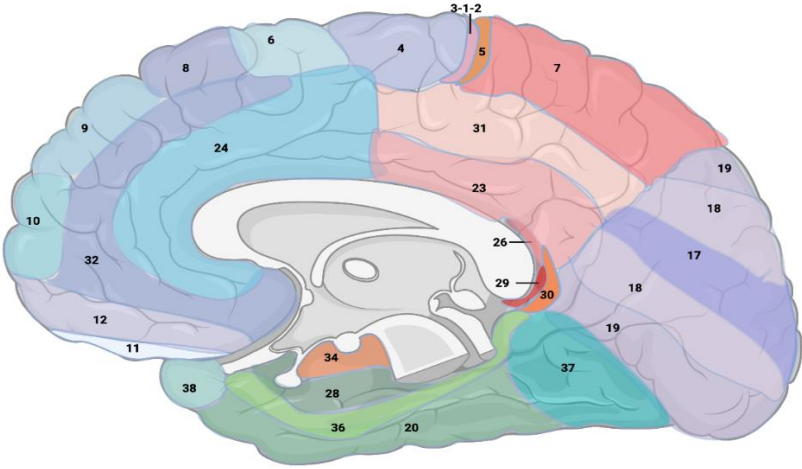
Her hemispherium cerebri; lobus frontalis, lobus parietalis, lobus occipitalis, lobus temporalis, lobus insularis ve lobus limbicus olmak üzere altı loba bölünmüştür. Morfolojik özelliklerinden yüzey niteliği, sulcuslarının, derinliği ve boyutu ile gyrus'ların birbirinden ayrılma modelleri açısından kişiler arasında önemli farklılıklar olabilir (6).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri ile cortex cerebri'de anlık bilişsel ve davranışsal değişiklikleri fark etme imkânı ile detaylı veriler ortaya çıkmaya başlamıştır (7, 8). *Human Connectome Project* (İnsan Bağlantısallık Projesi) fMRG kullanılarak 2010'da başlamıştır ve *brain cartography* (beyin haritalaması) ile kortikal parselasyon incelemesi yapılmıştır (9, 10). *Julich-Brain 3D Atlas* (Julich-Beyin 3 boyutlu atlası) ise mikroyapısal cortex cerebri parselasyonunu temel prensip edinen sitomimariye dayalı ve bireysel beyinler arasındaki farklılıkları gösterme alt yapısına sahip 248 bölgeyi gösteren bir atlasır (11). Görsel uzaysal işleme özelliği ile fMRG, türe ve cinsiyete göre farklı kortikal alanları göstermektedir (12).

Bu bölümde günümüzde hakkında yoğun çalışmaların yapıldığı cortex cerebri'de fonksiyonel açıdan görme merkezleri incelenip değerlendirilecektir.



**Şekil 1.** Sol hemispherium cerebri'nin lateral görünümünde Brodmann'ın kortikal alanları. BA8: Area optica frontalis, BA17: Area visualis primaria, BA18: Area visualis secundaria, BA19: Area optica occipitalis (BioRender.com ile oluşturulmuştur).



**Şekil 2.** Sağ hemispherium cerebri'nin medial görünümünde Brodmann'ın kortikal alanları. BA8: Area optica frontalis, BA17: Area visualis primaria, BA18: Area visualis secundaria, BA19: Area optica occipitalis (BioRender.com ile oluşturulmuştur).

## 2. GÖRME MERKEZLERİ

### 2.1. Area visualis primaria

Lobus occipitalis'te cuneus ve gyrus lingualis'in sulcus calcarinus'u kapsayan alandır. Primer görme merkezi, area striata, Brodmann'ın 17. alanı (BA17) veya *visual area* (görme alanı) 1 (V1) olarak da ifade edilir. Stratum granulare internum'unda (Lamina IV) horizontal seyirli liflerin (Gennari şeridi) olması sebebiyle çizgili görünümünden dolayı area striata da denmektedir (1, 13).

V1 alanı, geçmişte ve günümüzde kabul edilen en net tanımlanmış anatomik sınırlara sahip, insandaki kortikal görme alanıdır (14). Cortex cerebri'de görme alanlarının geri kalanına ulaşan çoğu görsel veri öncelikle V1 alanından aktarıldığından V1 alanının görsel bilginin işleminde önemli rolü vardır (15).

Area striata'da da fMRG retinotopisi (görsel girdinin nöronlarda eşleştirilmesi, retinal haritalama) temelinde in vivo ortamda haritalanabilir. Bu retinotopik haritalar, kortikal görsel alanı tanımlamak için kullanılan en belirgin kriterlerden biridir (15). V1 alanının sulcus calcarinus'un derinliği ve kenarları boyunca uzandığı için V1 alanının boyutu ve konumu değişkenlik gösterebilmektedir (16).

V1 alanına görme lifleri corpus geniculatum laterale ile radiatio optica yoluyla gelmektedir (1). Aynı taraf retina'nın temporal ve karşı taraf retina'nın nazal yarısından uyarılar yansıtıldığı için görme alanının karşı yarısı bir tarafın görme merkezinde temsil edilmektedir (17).

## 2.2. Area visualis secundaria

Cuneus, gyrus lingualis ve gyrus occipitalis lateralis'in kısımlarını kapsayan alandır. Sekonder görme merkezi, area parastriata, BA18 veya V2 olarak da ifade edilir (4, 13).

V2 alanı, V1 alanının görev yapması neticesinde bir objenin görsel bilgilerini, eski duyu deneyimleri ile mukayese ederek bilinmesini ve açıklanmasını sağlamaktadır (1, 17). Bu görevlerle birlikte, doğal görüntü yapısının temsilinde önemi olan üç boyutlu ve renkli görme gibi fonksiyonlarını da yerine getirmektedir (18, 19).

## 2.3. Area optica occipitalis

Gyrus occipitalis lateralis ve gyrus occipitalis superior'da yer alıp, cuneus ve gyrus lingualis kısımlarını kapsayan alandır. Assosiasyon görme merkezi, area peristriata, BA19 veya V3, V4, V5 alanları olarak da ifade edilir (13).

V3 ve V4 alanları, görsel alan temsil yerleri, bağlantısallık, fonksiyonel özellikleri ve cortex cerebri'de anatomik konum gibi kriterlerine dayalı olarak değerlendirilmiştir. Büyük ölçekli fonksiyonel ve anatomik organizasyon yapıları düşünüldüğünde, V1 ve V2 alanlarını da çevreleyen daha büyük bir organizasyonun parçası gibi görünmektedir. Görsel verinin işlenmesinden sonraki aşamalarda, area visualis primaria'dan temporal ve parietal kortekslerdeki alanlara bilgi iletmede önemli rolü olduğu belirtilmiştir (20, 21).

V5 alanı, *middle temporal area* (orta temporal bölge) (MT), retinotopik alan olarak organize edilmiştir. Her bir hemispherium cerebri'de fovea

üzerinde daha net olarak kontralateral görsel yarım alanının yaklaşık bir haritasını içerir (22). Orta temporal bölge alanında kan oksijen düzeyine bağımlı fMRG ile yapılan çalışmada, hareketli görsel uyarılarla belirgin aktivite artışı gözlenmiştir (23).

#### **2.4. Area optica frontalis**

Gyrus frontalis superior'un arka kısmını, premotor korteksin ön tarafını kapsayan alandır. Frontal göz merkezi veya BA8 olarak da ifade edilir. Bu merkez ile görsel uyarılardan bağımsız, kişinin isteğine uygun olarak istemli göz hareketleri yapılabilmektedir (1, 13).

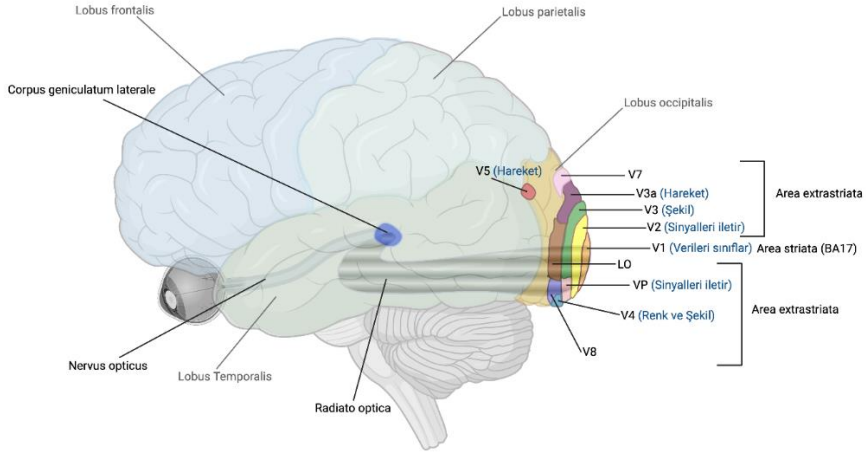
Diğer bir görme merkezi alanı da V6 alanıdır. Sulcus parietooccipitalis'in ventral kısmını kaplamaktadır ve retinotopik olarak düzenlenmektedir. Retina yüzeyinin temsilini içermektedir. Ayrıca, büyük ölçüde görsel alanın çevresel kısmını temsil eden ve hücreleri öteleme hareketine daha duyarlı bir alandır. V6 alanı, nesne-hareket tanımayla ilişkili bölgedir (24, 25).

V7 alanı, *intraparietal sulcus (IPS)* (sulcus intraparietalis)'a doğru V3A/V3B kümesinin önünde yer alan alandır ve yeni ismiyle *IPS-0* olarak belirtilmiştir. IPS-0, V3A/V3B kümesinden farklı bir foveal temsili tespit edilmiştir. IPS-0'ın ötesinde, IPS'nin medial duvarı boyunca IPS-0'dan bir dizi kutupsal açılanma göstermesi, bu parietal alanın uzaysal düzlem tanımıyla uyumlu şekilde, hareketli dalga uyarıları kullanılarak ölçümü yapılmıştır (26, 27).

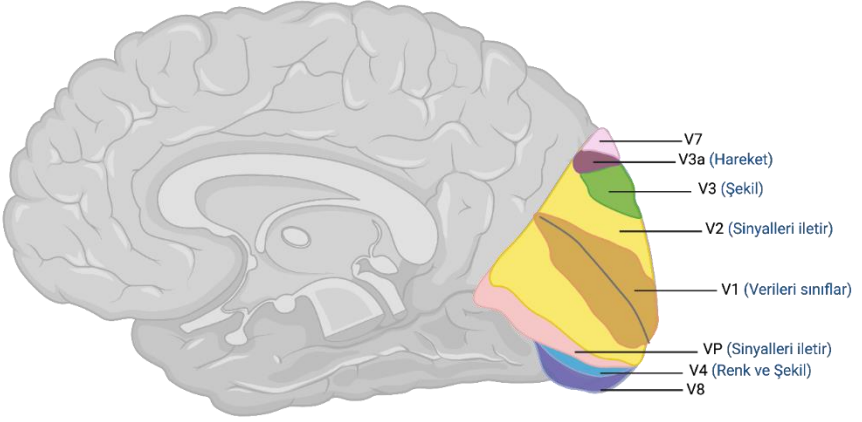
V8 alanı, V4 alanının ventral (V4v) çeyrek alanına dik olan ve eksantriklik (konide dış merkezlik) temsiline sahip bir yarım alan

haritası olarak tanımlanmıştır. Parlaklık ve krominans arasında değişen harmonik uyaranlar kullanılarak bu alanda renk duyarlılığı gösterilmiştir. Bu uyaran türüyle aynı zamanda parlaklıktaki değişikliklere cevap oluşturan alanları da uyardığı bulunmuştur (28). V8 alanındaki fovea temsili, bitişiğinde bulunan V4v'deki fovea temsilinden farklıdır. V8 alanı, kendi fovea temsiline sahiptir ve retinotopik alanlardan biridir (29) (Şekil 3 ve 4).

Klasik fonksiyonel sınıflandırmanın dışında lobus occipitalis'teki lokalizasyon yerine göre medialde (V1, V2, V3), lateralde (LO-1, LO-2, MT), ventralde (V4, VO-1, VO-2), dorsalde (V3A, V3B) ve parietal korteks posteriorunda (IPS-0 ila IPS-4) olarak incelemek mümkündür (30).



**Şekil 3.** Sol hemisferium cerebri'nin lateral görünümü. Görme yolu ve merkezlerinin lokalizasyonu ve fonksiyonu. LO: *Lateral occipital cortex*, VP: *Ventral posterior alan* = Ventral V3 (BioRender.com ile oluşturulmuştur).



**Şekil 4.** Sol hemispherium cerebri'nin lateral görünümü. Görme merkezlerinin lokalizasyonu ve fonksiyonu. VP: *Ventral posterior* alan = Ventral V3, V7: IPS0, V8: Retinotopik alanlardan biri (BioRender.com ile oluşturulmuştur).

### 3. SONUÇ

Teknolojinin gelişmesi ve teknik imkanların ilerlemesiyle tüm temel bilimlerde olduğu gibi sinirbilim alanında da araştırmaların derinliği ve sayısı artmaktadır. Disiplinler arası yaklaşımların da çoğalmasıyla ortak çalışmalar, daha merak uyandırıcı gelişmelere ve yeni sonuçlara neden olacaktır.

Sağlıklı denekler ile çalışan araştırmacılar tarafından standart olarak kullanılan görme alanlarını cortex cerebri'de ayırt etme yöntemleri, oftalmolojik durumları değerlendirmede de yardımcı olabilir. Bununla birlikte mevcut MRG tarayıcılarının teknolojisindeki güncelleme ve ilerleme ile sayısındaki artış, gelecekte fonksiyonel nöroanatomideki

farklılıkları makroskopik düzeyde araştırmaya olanak sağlamaya devam edecektir (31).

Fonksiyonel anatominin kinik açıdan da önemi vardır. Primer görme merkezlerindeki lezyona bağlı etkilenen bölgenin genişliğine göre görme kayıpları meydana gelmektedir. Sekonder görme merkezlerindeki lezyonda ise hastaların nesneleri, çizimleri ve tanıdığı kişilerin suratlarını tanıyamama, renkleri adlandıramama ve renklerin açıklık veya koyuluğunu fark edememe, nesnelerin hareketini kavrayamama gibi belirtiler meydana gelmektedir (32, 33). Sinir sisteminin de etkilendiği birçok hastalığın patofizyolojisi dikkate alındığında, fonksiyonel nöroanatomideki gelişmeler kişiye özgü cortex cerebri haritalarının ortaya çıkarılmasını sağlayarak tanı ve tedavi prosedürlerini etkileyecektir.

## **TEŞEKKÜR**

Görsel şekillerin BioRender.com kullanılarak oluşturulmasında yardımları için Dr.Merve Solmaz'a teşekkür ederiz.



## KAYNAKLAR

1. Yıldırım M. Temel Nöroanatomi. 2 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014, s. 64-78.
2. Snell RS. Klinik Nöroanatomi. Çeviri Editörleri: Yıldırım M. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017, s. 287-98.
3. Brodman K. Brodmann's Localisation in the Cerebral Cortex. 1 ed. Boston, MA: Springer; 2006.
4. Erzurumlu R, Şengül G, Ulupınar E. Nöroanatomi. 1 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2019, s. 46-67.
5. Büyükmumcu M, Uysal İİ, Ünver Doğan N. Sistematik Nöroanatomi. Konya: Nobel Tıp Kitabevleri; 2021, s. 172-200, 426-7.
6. Ribas GC. The cerebral sulci and gyri. Neurosurgical focus. 2010; 28(2): E2.
7. Fox PT, Mintun MA, Raichle ME, Miezin FM, Allman JM, Van Essen DC. Mapping human visual cortex with positron emission tomography. Nature. 1986; 323(6091): 806-9.
8. Engel SA, Rumelhart DE, Wandell BA, Lee AT, Glover GH, Chichilnisky E-J, et al. fMRI of human visual cortex. Nature. 1994.
9. Van Essen DC, Smith SM, Barch DM, Behrens TE, Yacoub E, Ugurbil K, et al. The WU-Minn human connectome project: an overview. Neuroimage. 2013; 80: 62-79.
10. Van Essen DC. Cartography and Connectomes Perspective article for Neuron 25th Anniversary Issue. Neuron. 2013; 80(3).
11. Amunts K, Mohlberg H, Bludau S, Zilles K. Julich-Brain: A 3D probabilistic atlas of the human brain's cytoarchitecture. Science. 2020; 369(6506): 988-92.
12. Amunts K, Armstrong E, Malikovic A, Hömke L, Mohlberg H, Schleicher A, et al. Gender-specific left-right asymmetries in human visual cortex. Journal of Neuroscience. 2007; 27(6): 1356-64.
13. Standring S. Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice. 42 ed. China: Elsevier 2021, p. 526-38.

14. Tootell RB, Hadjikhani NK, Vanduffel W, Liu AK, Mendola JD, Sereno MI, et al. Functional analysis of primary visual cortex (V1) in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998; 95(3): 811-7.
15. Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral cortex* (New York, NY: 1991). 1991; 1(1): 1-47.
16. Stensaas SS, Eddington DK, Dobelle WH. The topography and variability of the primary visual cortex in man. *Journal of neurosurgery*. 1974; 40(6): 747-55.
17. Dere F. Atlashı nöroanatomi fonksiyonel nöroloji. 4 ed. Adana: Adana Nobel Kitabevi; 2012, s. 323-35.
18. Freeman J, Ziemba CM, Heeger DJ, Simoncelli EP, Movshon JA. A functional and perceptual signature of the second visual area in primates. *Nature neuroscience*. 2013; 16(7): 974-81.
19. Sincich LC, Horton JC. The circuitry of V1 and V2: integration of color, form, and motion. *Annu Rev Neurosci*. 2005; 28: 303-26.
20. Arcaro MJ, Kastner S. Topographic organization of areas V3 and V4 and its relation to supra-areal organization of the primate visual system. *Visual neuroscience*. 2015; 32.
21. Rosenke M, van Hoof R, van den Hurk J, Grill-Spector K, Goebel R. A probabilistic functional atlas of human occipito-temporal visual cortex. *Cerebral Cortex*. 2021;31(1):603-19.
22. Born RT, Bradley DC. Structure and function of visual area MT. *Annu Rev Neurosci*. 2005;28:157-89.
23. Rees G, Friston K, Koch C. A direct quantitative relationship between the functional properties of human and macaque V5. *Nature neuroscience*. 2000;3(7):716-23.
24. Pitzalis S, Fattori P, Galletti C. The functional role of the medial motion area V6. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2013;6:91.
25. Pitzalis S, Fattori P, Galletti C. The human cortical areas V6 and V6A. *Visual neuroscience*. 2015;32.

26. Gardner JL, Merriam EP, Movshon JA, Heeger DJ. Maps of visual space in human occipital cortex are retinotopic, not spatiotopic. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(15):3988-99.
27. Brewer AA, Barton B. Visual field map organization in human visual cortex. Visual cortex-current status and perspectives. 2012:29-60.
28. McKeefry D, Zeki S. The position and topography of the human colour centre as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Brain: a journal of neurology*. 1997;120(12):2229-42.
29. Hadjikhani N, Liu AK, Dale AM, Cavanagh P, Tootell RB. Retinotopy and color sensitivity in human visual cortical area V8. *Nature neuroscience*. 1998;1(3):235-41.
30. Wandell BA, Dumoulin SO, Brewer AA. Visual field maps in human cortex. *Neuron*. 2007;56(2):366-83.
31. Bridge H. Mapping the visual brain: how and why. *Eye*. 2011;25(3):291-6.
32. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi. 15 ed. Ankara: ODTÜ Yayıncılık; 2015, s. 248-73.
33. Gould DJ. BRS Nöroanatomi. Çeviri Editörleri: Arifoğlu Y. 1 ed: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2018, s. 224-5, 293-300.

## BÖLÜM 11

### PARKİNSON HASTALIĞI PATOFİZYOLOJİSİ VE KLİNİĞİ

Uzm. Dr. Nesrin ATİŞ\*

\*Kurum: Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Siirt, Türkiye  
E-posta: nesrin\_erkek@hotmail.com  
ORCID: 0000-0001-5257-5226



## GİRİŞ

Parkinson hastalığı, nigrostriatal yoldaki dopaminerjik nöronların dejenerasyonundan kaynaklanan motor kusurlarla karakterize ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. Parkinson hastalarından alınan beyinlerin ölüm sonrası analizleri, substantia nigra'da nöromelanin içeren nöronal hücre gövdelerinin kaybını ve striatumda ilerleyici bir dopaminerjik terminal kaybını göstermiştir. Kalan nöronlarda ise, birincil bileşeni kümelenmiş  $\alpha$ -sinüklein olan Lewy cisimcikleri adı verilen protein inklüzyonları şeklinde nöronal disfonksiyon kanıtı vardır (1-3).

Tremor, rijidite, bradikinezi, akinezi ve postural anormalliklerle karakterize klinik bir sendrom olan Parkinsonizmin en çok görülen varyantı olan Parkinson hastalığı, hareket bozukluğu grubu hastalıkları arasında sayılan esansiyel tremordan sonra en çok görülen tablodur (4).

PH'nin patolojik özellikleri; substantia nigra (SN) pars compacta'da (SNpc) dopaminerjik nöronların kaybı ve Lewy cisimcikleri (LB'ler) adı verilen sitoplazmik inklüzyonlarda bulunan yanlış katlanmış  $\alpha$ -sinüklein birikimidir. Hastalara ilk tanı konulduğunda, SNPC'deki dopaminerjik nöronların önemli bir kısmı zaten kaybolmuştur ve nörodejenerasyon diğer merkezi sinir sistemi bölgelerine yayılmıştır. Çoğu hastada hastalığın etiyolojisi bilinmemekle birlikte, vakaların yaklaşık %5-10'unda farklı genetik nedenler tanımlanmıştır (5). Vakaların çoğunun; yatkınlık genleri arasındaki karmaşık etkileşimlerin, yaşam boyu çevresel maruziyet birikiminin ve normal

yaşlanma süreçlerinden kaynaklanan eksikliklerin sonucu olduğuna inanılmaktadır (1-3).

Parkinson hastalığında birden fazla nöronal popülasyon etkilenirken, nigrostriatal dopaminerjik nöronların dejenerasyona karşı artan hassasiyeti var gibi görünmektedir ve bu nöronların kaybı, Parkinson hastalığının teşhisini sağlayan kardinal motor semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu nöronların motor işlevlerinin düzgün çalışmasını sağlayan bir nörotransmitter olan dopaminin, dejenerasyona karşı savunmasızlığa katkıda bulunduğu varsayılmaktadır; bunun dopaminin reaktif metabolitler ve reaktif oksijen türleri üreten iki süreç yoluyla endojen bir nörotoksin olarak hareket etme potansiyeline bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu iki süreç oksidasyon ve enzimatik katabolizmadır (6).

James Parkinson'un "titremeli felç" üzerine çığır açan makalesinden iki yüz yıl sonra bile, onun orijinal klinik gözlemlerinin çoğu zamana direnmiştir. Parkinson hastalığının bir hareket bozukluğu olarak algılanmasının ötesinde, o zamandan beri bilişsel bozukluk, otonomik işlev bozukluğu, uyku bozuklukları, depresyon ve hipozmi (koku alma bozukluğu) gibi çok sayıda motor olmayan özelliğin, hastalığın bir parçası olduğu ortaya çıkmıştır. O günden bu yana Parkinson hastalığının nöropatolojisinin ve sinir sistemi boyunca ilerlemesinin yanı sıra hastalığın ve semptomlarının altında yatan moleküler ve nörofizyolojik mekanizmalar ve bozulmaların anlaşılmasında muazzam ilerleme kaydedilmiştir (7).

## 1. Parkinson Hastalığı Belirtileri

Parkinson hastalığı, çok çeşitli motor ve motor olmayan semptomlarla karakterize bir nörodejeneratif hastalıktır (8). Son zamanlarda, özellikle ileri evrelerde, motor olmayan semptomlar büyük ölçüde ilgi kazanmış olsa da, Parkinson hastalığını temel olarak motor semptomlar tanımlar ve klinik tanı için gereklidir (9). Motor semptomlar hastaların büyük çoğunluğunda ilk şikayetleri temsil eder ve genel olarak antiparkinson ilaçlara yanıt verirler (8). Klinik olarak iyi bilinmelerine rağmen, tipik motor semptomlar kendilerini geniş bir yelpazede gösterebilirler (9). Bu motor semptomlar;

**Bradikinezi:** Bradikinezi, Parkinson hastalığının en önemli kardinal semptomudur ve klinik olarak bradikinezinin yokluğunda parkinson hastalığını teşhis etmek mümkün değildir (10). Yavaşlık, sakarlık, istemli ve otomatik yarı istemli hareketleri yapabilme güçlüğü anlamına gelir (11).

PH'de bradikinezi; hem proksimal, hem de distaldır, klinik uygulamada ise genel olarak distal bradikinezi araştırılır. Birleşik PH Derecelendirme Ölçeğinin maddeleri ve olağan zamanlı testler de distal bradikineziye odaklanır (12). PH'nin genel özelliklerinden temelde aksiyal bradikinezi sorumluyken, PH'de görülen sandalyeden kalkma, yatakta dönme, arabadan dışarı çıkma zorluklarından eksenel bradikinezi sorumludur (13). Bununla birlikte hareket yönünü değiştirirken ihtiyaç duyulan çeviklikte görülen eksiklik de eksenel bradikinezi ile açıklanabilir (14). Çok şiddetli olmadığı sürece



proksimal ve eksenel bradikineziden daha az sakatlayıcı olan distal bradikinezi düğme ilikleme, yumurta ve meyve soymadaki zorlukları açıklamaktadır (15).

Levodopa ile birlikte var olan antiparkinson tedavileri gerek eksenel gerekse de distal bradikineziyi önemli ölçüde iyileştirmeyi sağlamakla birlikte zamanla eksenel bradikinezi dopa dirençli hale gelmektedir (16). Bundan dolayı bradikinezi, PH'de engelleyici semptomlardan en önemlisidir (9).

**Tremor:** PH'de genel olarak en büyük engelleyici unsur olarak görülmesi de hastalığın teşhis edilmesinde yararlı ve klasik bir semptomdur (8). PH'deki tremor istirahatte veya aktivite halindeyken ortaya çıkabilmektedir. Üst ve alt uzuvları etkileyebilmekte, nadiren sefalik bazen de ortostatik olabilmektedir. Bradikineziden farklı olarak, tremor hastalığın belli bir evresinde ortaya çıkabilir ve zaman içerisinde azalabilmektedir (17). PH'de tremor başlarda aralıklı olabilirken özellikle stresli zamanlarda ya da efor sarf edilen zamanlarda devamlı olabilmektedir (18). Tremor, PH'nin majör semptomlarıyla iyi korele olmadığı gibi genel olarak bradikineziyle ters bir ilişki içerisinde. Tremor genel olarak engelleyici bir semptom olmamakla birlikte her zaman antiparkinson tedavisine cevap vermeyebilir (18).

PH tremoru büyük bir ihtimalle merkezi sinir sistemindeki nöronal aktiviteden kaynaklanmaktadır. Mevcut tüm kanıtlar değerlendirildiğinde periferik faktörlerin, tremorun oluşumunda, devam etmesinde ve modüle olmasında küçük bir rol oynadığını ortaya

koymaktadır. Son yıllarda yapılmış olan çalışmalar birden çok osilatörün PH tremorunda sorumluluğu olduğunu göstermiştir (19).

PH'nin tedavi edilmesi amacıyla oluşturulmuş kılavuzlarda, tremorun tedavisi için girişimler mevcut olmakla birlikte tremorun tam olarak anlaşılamamış olan patofizyolojik temeli ve kliniğinin değişkenlik göstermesi tedaviyi zorlaştırmaktadır (20).

**Yürüyüş Bozuklukları:** PH'de yürüyüş bozukluklarına başlarda sıklıkla karşılaşılır ve ileri PH'de hemen hemen tüm hastalarda görülür (8). Yürüyüş bozuklukları, PH'nin en az bilinen motor semptomlarından biridir ve ortaya çıkan ilk yürüyüş bozuklukları aksiyal bradikinezinin genel bir özelliğini temsil ediyor olabilir. Yürüyüş bozukluklarının ilk semptomları arasında bacaklarda ağırlık hissi, yürümede yavaşlama sayılabilir (21). Bununla birlikte yürüme bozuklukları arasında, adımların giderek küçülmesi ve hızlı hale gelmesi, denge kayıplarına ve düşmelere neden olan blokların oluşması, yürüyüş esnasında tereddüt etme sayılabilir (22). Birlikte konuşamamak ve yürüyememek başka bir özellik olarak sayılabilir. Bu durum hastaların yürüme esnasında daha dikkatli davranmalarına neden olur. Bu özellikler kişilere PH tanısı konmadan çok önce ortaya çıkabilir (23). Festinasyon veya kontrolsüz hızlanma çok sık olmamakla birlikte PH'de son derece tipiktir (24). Ayrıca ileri evre PH'de yürüyüşün donması (FOG), son derece rahatsız edici ve çok az anlaşılmış olan semptomlardan bir tanesidir. Yürüyüş donması ile alakalı olarak altta yatan patolojik süreç ile birlikte antiparkinson tedavisinin katkısı tartışmalı bir konudur (25).

**Rijidite:** Parkinson hastalığında (PD) sertlik, bir eklemin pasif hareketine karşı artan direnç olarak tanımlanır. Rijidite, tüm hareket aralığı boyunca üniform ve sabit olabilirken, rijiditeye tremor da eşlik edebilir. PH'deki rijidite yeterince incelenmediğinden dolayı patofizyolojik temeli belirsizliğini korumaktadır (26). PH'de eksenel rijidite, distalden daha rahatsız edici olmakla birlikte hastalarda sık olarak görülen boyun ve kas-iskelet ağrılarını da açıklayabilir (27).

Parkinson hastalarında görülen rijiditenin klinik olarak değerlendirilmesi büyük oranda niteliksel olmakla birlikte bazen değerlendirmelerin güvenilirliği ve geçerliliği de şüpheli olabilmektedir. Rijiditeyi ölçmek amacıyla bazı "mühendislik" yöntemleri tanımlanmış olsa da bu yöntemler genel klinik uygulamada benimsenmemiştir. Geliştirilen bu yöntemlerin birçok açıdan klinik muayenelerden farklı olması benimsenmemelerinde bir etken olabilir (28).

**Duruş Bozuklukları:** Duruş genellikle Parkinson hastalığında etkilenir. Postural anormallikler motor aksiyel tutulumuna aittir. Genel olarak postural disfonksiyon, geç başlangıçlı idiyopatik Parkinson hastalığı ve atipik parkinsonizm sendromları dışında, hastalığın son aşamalarında klinik bozulmaya neden olur. Duruş, oryantasyon bileşeninde (kambur duruş, kamptokormi, Pisa sendromu) veya denge bileşeninde (postural reflekslerin kaybı) etkilenebilir (29).

PH'lerde anormal eksenel duruşlara neden olan boyun ve gövde sertliği meydana gelebilir. Boyun ile birlikte gövdenin duruşunun bozulmasına

ve dirseklerle dizlerin bükülmesine sebebiyet veren postural deformiteler genelde rijiditeyle alakalıdır. Bununla beraber, genel olarak bükülmüş postür hastalığının geç evrelerinde ortaya çıkarken bir kısım hastada striatal uzuv deformiteleri de görülebilir. Striatal el, ellerin ulnar deviasyonu, metakarpofalangeal eklemlerin fleksiyonu, proksimalin ekstansiyonu ve distal interfalangeal eklemlerin fleksiyonuyla karakterize iken; striatal ayak ise, ayak parmaklarının ekstansiyonu ya da fleksiyonu ile karakterizedir (30). Bir çalışmada, klinik olarak PH tanısı konan hastaların %21'inde striatal ayak parmağı (ayak başparmağının uzaması) rapor edilmiştir (31). Striatal deformiteleri olan hastalar daha genç olma ve ilk semptomlarının daha erken yaşta başlamış olması eğilimindedir (30).

**Postural Dengesizlik:** Postural reflekslerin kaybolmasının sonucu olarak ortaya çıkan postural dengesizlik genel olarak PH'nin geç evrelerinin bir belirtisi olarak ortaya çıkar. Genel olarak postural dengesizlik durumu, PH'nin diğer klinik semptomlarından sonra görülür. Hastaların omuzlarından hızlı bir şekilde geriye veya ileriye doğru çekildiği çekme testi, postural bozuklukların teşhisi için kullanılır. Hastanın geriye doğru iki adımdan fazla adım atması ya da postural yanıtın olmaması, anormal bir durum olarak kabul edilir. Bunun yanında postural dengesizlik, yürüyüşün donmasıyla birlikte düşmelerin en yaygın nedenlerinden biridir (32).

PH'de postural dengesizliğin oluşumunda diğer Parkinson semptomları, ortostatik hipotansiyon, yaşlanmayla birlikte duyularda meydana gelen değişiklikler, görmede veya gördüğünü algılamada meydana gelen

değişiklikler de etkili olabilmektedir (33). Dopaminerjik tedavi, pallidotomi, derin beyin stimülasyonu bazı aksiyal belirtileri iyileştirebilmekle birlikte tam bir iyileşme söz konusu değildir (34-35).

**Bulbar Semptomlar:** PH'deki bulbar semptomlar dizartri, hipofoni, disfaji ve siyalore olarak sayılabilir (36). Bu semptomlar ileri PH'de sıklıkla görülmekte iken erken dönem PH'de nadiren görülürler. Belirgin dizartri veya başlangıçtaki yoğun disfajinin varlığı atipik parkinsonizm şüphesi doğururken (37), bazı idiyopatik Parkinson hastalarında siyalore görülebilmektedir (38).

**Motor Olmayan Semptomlar:** Her ne kadar bir hareket bozukluğu olarak kabul ediliyor olsa da, Parkinson hastalığı, son derece geniş motor olmayan semptomlar da göstermektedir. Bu semptomlar arasında duygu durum bozuklukları, apati, anhedoni, depresyon, bilişsel işlev bozukluğu gibi karmaşık davranış bozukluklarını saymak mümkündür. Parkinson hastalarının neredeyse tamamında uyku-uyanıklık döngüsü bozuklukları, hipozmi veya ağrı ile birlikte duyuşal işlev bozukluğu görülmektedir. Ayrıca, ortostatik hipotansiyon, ürogenital işlev bozukluğu ve kabızlık gibi otonomik işlev bozuklukları da hastaların çoğunda görülebilmektedir. Özellikle hastalığın ileri evrelerinde motor olmayan semptomlar daha da yaygın hale gelirken, özellikle depresyon, hipozmi, hızlı göz hareketi, uyku davranış bozukluğu gibi semptomlar motor belirtilerin ortaya çıkmasından önce de görülebilmektedir. Her ne kadar motor olmayan semptomların birçoğu için kesin klinikopatolojik korelasyonlar tam olarak anlaşılamamış olsa da, klinik olarak belli motor disfonksiyonların başlangıcından önce kabızlık,

REM uyku davranış bozukluğu (RBD) veya hipozmi oluşumu, Braak ve arkadaşlarınca önerilen PH patolojisinin artan hipotezi ile tutarlı görünmektedir (39).

PH'de görülen bilişsel, nöropsikiyatrik, uyku, otonomik ve duyuşsal bozukluk gibi motor olmayan semptomlara son zamanlarda daha fazla dikkat edilmektedir. Bu motor olmayan semptomlar, hastalığın patolojisi ile alakalı olabilecekleri gibi dopaminerjik ajanlarla yapılan tedavinin bir sonucu da olabilirler. Parkinson hastalarının tamamında olmasa da, birçoğunda motor olmayan semptomların görüldüğü dikkate alındığında ve özellikle bazı motor olmayan semptomların motor bozukluklardan önce görülebileceği düşünülecek olursa, bu olgulara karşı duyarlı olmak son derece elzemdir (40).

Parkinson hastalığında motor olmayan semptomların varlığı ile alakalı farkındalığın artmasıyla birlikte, bu semptomlar hastalığın yönetiminde hatta teşhisinde son derece önemli, bazen de dominant bir rol almaya başlamışlardır. Buna rağmen, Parkinson hastalığının motor olmayan semptomlarını ele alma ve tedavi etme konusundaki isteksizlik devam etmekte, bu nedenle de Parkinson hastalarının yaşam kalitesi zarar görmektedir (41).

## 2. Parkinson Hastalığının Sebepleri

**Genetik Faktörler:** Tarihsel olarak, PH, genetik kökeni olmayan, doğada büyük ölçüde sporadik olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, son on yılda, dünya çapında farklı coğrafi bölgelerden PH ailelerinin

genetik çalışmaları, PH'nin önemli bir genetik bileşene sahip olduğu hipotezini güçlendirmiştir (42).

Parkinson hastalığı olan hastaların yaklaşık %15'inin aile öyküsü mevcut olup, %5-10'unun Mendel kalıtımı olan monogenik bir formu vardır. Deng ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yayımlanan makalede o güne kadar, parkinsonizm için en az 23 lokus ve 19 hastalığa neden olan gen bulunduğu aktarılmıştır, ancak çeşitli diğer çalışmalarda sporadik PH fenotipi için daha birçok genetik risk lokusları ve varyantları tanımlanmıştır. Mutasyona uğramış protein ürünlerinin araştırılması, ailesel ve sporadik PH'de nörodejenerasyon mekanizmaları hakkında bilgi sağlayan potansiyel patojenik yolları ortaya çıkarmaktadır (43).

Parkinson hastalığının genetik etiyolojisinin anlaşılması, günümüz nörologları için zorunluluk haline gelmiştir. Genetik formlar PH'nin sadece bir kısmına sebebiyet verse de, hastalık mekanizmalarını açıklıyor olmaları özellikle idiyopatik vakaların anlaşılmasında son derece önemlidir. Bununla birlikte tanımlanmış olan duyarlılık varyantları, karmaşık bir etiyolojiye sahip olan PH'nin açıklanmasına katkıda bulunur (44).

**Çevresel Etkenler:** Her ne kadar Parkinson hastalığının genetik nedenleriyle alakalı çalışmalar ilgi görüyor olsa da, çevresel faktörler de araştırılmaya devam etmektedir. Parkinson hastalığında çevresel risk faktörleri arasında özellikle ağır metallere ve pestisitlere maruz kalma ilişkilendirilmiştir (45). Bununla beraber toksik seviyelerde manganez,

trikloroetilen, karbon monoksit ve diğer ajanlara maruz kalmak da bazen bir tür parkinsonizme yol açabilir, ancak PH'den farklı klinik ve patolojik özelliklere sahiptir (46).

Rotenon, sebze bahçelerinde böcekleri, göllerdeki ve rezervuarlardaki balık popülasyonlarını kontrol etmek için kullanılan yaygın bir pestisittir. Bazı bitkilerin köklerinde doğal olarak bulunur ve sentetik pestisitlere güvenli ve doğal bir alternatif olduğu düşünülmektedir (47). Betarbet ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışmada, rotenonun Parkinson hastalığının gelişimine katkıda bulunabileceğini ve uzun vadeli, düşük seviyeli maruziyetlerin bu etkiyi oluşturmasının özellikle muhtemel olabileceğini göstermektedir (48).

Bazı çalışmalarda kahve içmeyenlere kıyasla kahve içenlerde Parkinson hastalığına yakalanma riskinin azaldığı (49), yine nikotin tüketiminin hastalığa yakalanma riskini azalttığı ortaya konmuştur (50). Bunun da beyindeki dopamin reseptör yoğunluğuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

**Vasküler Parkinsonizm:** Serebrovasküler bir hastalığa bağlı parkinsonizm (vasküler parkinsonizm (VP)) ayrı bir klinikopatolojik antite olarak kabul edilir. Tüm parkinsonizm vakalarının %4.4-12'sini oluşturmaktadır. Spesifik bir tanı kriteri olmadığından vasküler parkinsonizmin insidansı ve prevalansı hakkında net bir şey söylemek mümkün değildir. Tipik olarak, yavaş başlangıçlı olan VP'deki parkinsonizm, bilateral simetrik olma eğilimi göstermektedir. Üst ekstremitelere oranla alt ekstremiteleri daha çok etkilemektedir ve



genel olarak dinlenme tremoruna rastlanmaz. VP'de beyin görüntüleme esnasında yaygın olarak görülen lezyonları; lakünler, beyaz cevher değişiklikleri ve nadiren bölgesel enfarktlar olarak sıralamak mümkündür. İdiyopatik Parkinson hastalığında da vasküler lezyonlar yaygın olduğundan dolayı sadece bu lezyonların görüntülemeye varlığı VP tanısı için yeterli değildir. Tipik PH lezyonlarının (örn. Lewy cisimcikleri) yokluğunda, bir vasküler hastalığın patolojik kanıtı, tanı koymada altın standart olarak kabul edilebilir (51).

Parkinsonizmin tanımlanabilen diğer sebepleri arasında enfeksiyonları ve metabolik düzensizlikleri saymak mümkündür. Ayrıca bazı nörodejeneratif bozukluklar da, parkinsonizm ile ortaya çıkabilir ve bazen "atipik parkinsonizm" veya "Parkinson artı" sendromları olarak isimlendirilir. Multi sistem atrofi (MSA), progresif supranükleer palsi (PSP), kortikobazal dejenerasyon (KBD) ve Lewy cisimcikli demans (LBD) bunlar arasında sayılabilir (52).

### **3. Parkinson Hastalığının Tedavisi**

**Motor Semptomların Tedavisi:** Parkinson hastalığının motor semptomlarının tedavisi için farmakolojik tedaviler öncelikli olarak dopamine dayanmaktadır. PH'de levodopa preparatları, dopamin agonistleri ve monoamin oksidaz tip B (MAO-B) inhibitörleri faydalı başlangıç tedavileridir. Belirgin tremoru olan genç hastalarda antikolinergik ajanlar yararlı olabilmektedirler, ancak tekli kullanım esnasında özellikle bilişsel potansiyel yan etkiler nedeniyle dikkatli olunmalıdır (53). Her ne kadar önceleri hekimler erken PH tedavisinde

levodopa kullanımından kaçınmış olsalar da, son araştırmalar bu yaklaşımı desteklememektedir (54).

Oral dopamin agonistleriyle tedavi edilmeye çalışılan bireylerin yaklaşık %40'ından fazlasında kumar oynama isteği, anormal cinsel dürtüler ve anormal yeme alışkanlıkları, kompulsif ilaç kullanımı gibi dürtü kontrol bozuklukları ortaya çıkmakla birlikte (55), bu durumlardan dolayı dopamin agonistlerini kullanmayan kişiler zamanlarının yaklaşık %15 ile %20 sinde yoksunluk belirtileri yaşarlar. Bundan dolayı bu ciddi yan etkilere rağmen dopamin agonisti kesilemeyebilir (56).

Parkinson hastalığının tedavisine başlamak için en uygun stratejiyi seçmek, yararları ve riskleri göz önünde bulundurmak için hastayla birlikte karar verilmesi gerekir. Levodopa kullanımı daha işlevsel iyileşmeler sağlamakla birlikte, özellikle daha yüksek dozlarda diskinezi risklerini artırır. Şiddetli diskineziler nadirdir (57). MAO-B inhibitörleri ve dopamin agonistleri, daha az güçlü semptom rahatlaması, ancak daha düşük diskinezi riski ile ilişkilidir; dopamin agonistleri, daha yüksek oranda yan etki görülmesi riskiyle ilişkilidir. Sonuç olarak, Parkinson hastalığı olan çoğu birey, yüksek ilaç dozlarını ve doza bağlı yan etkileri sınırlandırmak için birden fazla sınıftan ilaç kullanmak zorundadır (58).

Zaman içerisinde, Parkinson hastaları genel olarak daha yüksek doz ve daha sık levodopa dozlarına ihtiyaç duyarlar. Bu durum, ilaçlara karşı gösterilen toleranstan ya da levodopanin etkinliğinin kaybolmuş

olmasından kaynaklanmaz. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte bireyler dopaminerjik ilaçlara uzun süreli yanıt verme yeteneklerini kaybederler ve parkinsona bağlı beyinde meydana gelen patofizyolojik değişiklikler yüzünden kısa süreli yanıtları azalır. Ayrıca beyinde daha sonra kullanmak üzere fazladan dopamini depolama yeteneği de kaybolur (59).

MAO-B inhibitörleri ve dopamin agonistleri, zamanla daha sık dozlama gerektiren levodopanın aksine, hastalık seyri boyunca günde 1-3 kez dozlanır. Katekol-O-metiltransferaz (COMT) ve MAO-B inhibitörleri, dopamini parçalayan enzimleri bloke ederek levodopanın etki süresini uzatırlar. Bununla birlikte, daha hızlı bir ilaç yanıtı elde etmek için subkutan apomorfin enjeksiyonları ve inhaler levodopa kullanılması söz konusu olabilir (60). Subkutan apomorfin, bir enjeksiyon kalemi aracılığıyla kendi kendine uygulanır ve inhaler levodopa, bir inhaler yoluyla oral yoldan uygulanan kapsüllü bir tozdan oluşur. Bu tedavilerin her biri günde 5 defaya kadar kullanılabilir (60).

**Cerrahi Tedavi:** Motor semptomları cerrahi yolla tedavi etmek bir zamanlar yaygın bir uygulama olarak kullanılmış olmakla birlikte, özellikle levodopanın keşfedilmesiyle birlikte yapılan ameliyatların sayısında ciddi bir azalma meydana geldi. Son yıllarda cerrahi tekniklerde meydana gelen büyük gelişmelerle birlikte ilaç tedavisine yeterli yanıt oluşturmayan Parkinson hastalarında cerrahi işlemler tekrar uygulanmaya başlanmıştır (61). Cerrahi tedaviler; ablatif cerrahi ya da derin beyin uyarımını içeren tedavilerdir. Ablatif yöntemler içinde talamotomi, pallidotomi ve subtalamotomi sayılabilir. Derin

beyin uyarımı ise talamik ventral intermediyer çekirdek, subtalamik çekirdek, globus pallidus internus ve pedinkülopontin çekirdeğe uygulanabilir (62).

**Motor Olmayan Semptomların Tedavisi:** Parkinson hastalarında motor olmayan semptomların tedavisi için kullanılan ilaçların çoğu dopamin dışındaki nörotransmitterler aracılığıyla çalışır. Motor olmayan semptomlara karşı yapılan bu semptomatik tedavilerin genel olarak Parkinson hastası olmayan bir bireye uygulanan tedavi ile farkı yoktur (63).

## SONUÇ

Parkinson hastalığı, beyinde dopamin adı verilen, nöronların birbirleriyle haberleşmesini sağlayan maddeyi üreten hücrelerin bozulması sonucu ortaya çıkan, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık, çok çeşitli motor ve motor olmayan semptomlarla karakterizedir. En bilinen semptomlar arasında; bradikinezi, tremor, yürüyüş bozuklukları, rijidite, postür bozukluğu ve dengesizlik sayılabilir. Hastalığın sebepleri arasında; genetik, çevresel, vasküler, enfeksiyonel ve metabolik bozukluklar öne çıkmaktadır. Tedavide daha çok levodopa preparatları, dopamin agonistleri ve monoamin oksidaz tip B (MAO-B) inhibitörleri gibi farmakolojik ajanlar kullanılsa da, cerrahi tedavi seçenekleri de bulunmaktadır. Yapılan bütün araştırmalara rağmen, bu hastalığın tanı ve tedavi yaklaşımlarının daha da geliştirilebilmesi için yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKÇA

1. Chang, D. et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. *Nat. Genet.* 49, 1511–1516 (2017).
2. Hancock, D. B. et al. Pesticide exposure and risk of Parkinson's disease: a familybased case-control study. *BMC Neurol.* 8, 6 (2008).
3. Kalia, L. V. & Lang, A. E. Parkinson's disease. *Lancet* 386, 896–912 (2015).
4. Çakmur, R. (2011). Parkinson hastalığı ve medikal tedavisi. *Klinik Gelişim*, 23(1), 53-61.
5. Balestrino, R., & Schapira, A. H. V. (2020). Parkinson disease. *European journal of neurology*, 27(1), 27-42
6. Hastings, T. G., Lewis, D. A. & Zigmond, M. J. Role of oxidation in the neurotoxic effects of intrastriatal dopamine injections. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 93, 1956–1961 (1996).
7. Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkmann, J., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-21.
8. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet.* 2009; 373: 2055–2066.
9. Ruiz, P. J. G., Catalan, M. J., & Carril, J. F. (2011). Initial motor symptoms of Parkinson disease. *The Neurologist*, 17, S18-S20.
10. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1992; 55: 181–184.
11. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, et al. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain.* 2001; 124: 2131–2146.
12. Martinez Martin P, Gil-Nagel A, Morlan Gracia L, et al. Unified Parkinson's disease Rating Scale, characteristics and structure. *Mov Disord.* 1994; 9: 76–83.
13. Garcia Ruiz PJ, Muniz de Iguesson J, Ayerbe J, et al. Evaluation of timed tests in advanced Parkinsonian patients who were candidates for subthalamic stimulation. *Clin Neuropharmacol.* 2005; 28: 15–17.

14. Salarian A, Zampieri C, Horak FB, et al. Analyzing 180 degrees turns using an inertial system reveals early signs of progression of Parkinson's disease. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009; 224–227.
15. Gunzler SA, Pavel M, Koudelka C, et al. Foot-tapping rate as an objective outcome measure for Parkinson disease clinical trials. *Clin Neuropharmacol.* 2009; 32: 97–102.
16. Clissold BG, McColl CD, Reardon KR, et al. Longitudinal study of the motor response to levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006; 21: 2116–2121.
17. Maetzler W, Liepilt I, Berg D. Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 1158–1171.
18. Gironell A, Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, et al. Prodromic tremor: prevalence and clinical correlates. *Mov Disord.* 2007; 22: 1203–1204.
19. Deuschl, G., Raethjen, J., Baron, R., Lindemann, M., Wilms, H., & Krack, P. (2000). The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. *Journal of neurology*, 247(5), V33-V48.
20. Jiménez, M. C., & Vingerhoets, F. J. (2012). Tremor revisited: treatment of PD tremor. *Parkinsonism & related disorders*, 18, S93-S95.
21. Kwon PS, Verghese J. Walking while talking: a dopamineresponsive task in early Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53: 735–737.
22. Virmani T., Moskowitz C. B., Vonsattel J.-P. and Fahn S. (2015) Clinicopathological characteristics of freezing of gait in autopsy-confirmed Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 30, 1874–1884.
23. Morris M, Huxham F, McGinley JI. Gait disorders and gait rehabilitation in Parkinson disease. *Adv Neurol.* 2001; 87: 347–361.
24. Gowers WR. Paralysis agitans. *A Manual of Diseases of the Nervous System.* Vol II: Philadelphia: Blakiston, Son & Co; 1893: 637–657.
25. Giladi, N., Treves, T. A., Simon, E. S., Shabtai, H., Orlov, Y., Kandinov, B., ... & Korczyn, A. D. (2001). Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *Journal of neural transmission*, 108(1), 53-61.

26. Xia, R., & Rymer, W. Z. (2004). The role of shortening reaction in mediating rigidity in Parkinson's disease. *Experimental brain research*, 156(4), 524-528.
27. Shahed J, Jankovic J. Motor symptoms in Parkinsons' disease. *Handbook Clin Neurol*. 2007; 83: 329–342.
28. Prochazka, A., Bennett, D. J., Stephens, M. J., Patrick, S. K., Sears-Duru, R., Roberts, T., & Jhamandas, J. H. (1997). Measurement of rigidity in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 12(1), 24-32.
29. Benatru, I., Vaugoyeau, M., & Azulay, J. P. (2008). Postural disorders in Parkinson's disease. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 38(6), 459-465.
30. Ashour R, Tintner R, Jankovic J. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 423–31.
31. Winkler AS, Reuter I, Harwood G, et al. The frequency and significance of 'striatal toe' in parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 9: 97–101.
32. Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 468–73.
33. Adkin AL, Frank JS, Jog MS. Fear of falling and postural control in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 496–502.
34. Roberts-Warrior D, Overby A, Jankovic J, et al. Postural control in Parkinson's disease after unilateral posteroventral pallidotomy. *Brain* 2000; 123: 2141–9.
35. Maurer C, Mergner T, Xie J, et al. Effect of chronic bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation on postural control in Parkinson's disease. *Brain* 2003; 126: 1146– 63.
36. Shahed J, Jankovic J. Motor symptoms in Parkinsons' disease. *Handbook Clin Neurol*. 2007; 83: 329–342.
37. Pfeiffer R. Multiple system atrophy. *Handbook Clin Neurol*. 2007; 83:307–326.
38. Guidubaldi A, Fasano A, Ialongo T, et al. Botulinum toxin A versus B in sialorrhea: a prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in

- patients with amyotrophic lateral sclerosis or Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26: 313–319.
39. Poewe, W. (2008). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European journal of neurology*, 15, 14-20.
  40. Park, A., & Stacy, M. (2009). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 256(3), 293-298.
  41. Pfeiffer, R. F. (2016). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 22, S119-S122.
  42. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI, et al. Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science*. 1996; 274(5290): 1197-1199.
  43. Deng, H., Wang, P., & Jankovic, J. (2018). The genetics of Parkinson disease. *Ageing research reviews*, 42, 72-85.
  44. Domingo, A., & Klein, C. (2018). Genetics of Parkinson disease. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 147, pp. 211-227). Elsevier.
  45. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin.* 1996; 14: 317-35.
  46. Mittal S, Bjørnevik K, Im DS et al.  $\beta$ 2-Adrenoreceptor is a regulator of the  $\alpha$ -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. *Science* 2017; 357: 891–8.
  47. Siderowf, A., & Stern, M. (2003). Update on Parkinson disease. *Annals of internal medicine*, 138(8), 651-658.
  48. Betarbet, R., Sherer, T. B., MacKenzie, G., Garcia-Osuna, M., Panov, A. V., & Greenamyre, J. T. (2000). Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature neuroscience*, 3(12), 1301-1306.
  49. Palacios N, Gao X, McCullough ML et al. Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Mov Disord* 2012; 27: 1276–82.
  50. Breckenridge CB, Berry C, Chang ET et al. Association between Parkinson's Disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta- Analysis. *PloS One* 2016; 11: e0151841.



51. Thanvi, B., Lo, N., & Robinson, T. (2005). Vascular parkinsonism—an important cause of parkinsonism in older people. *Age and ageing*, 34(2), 114-119.
52. Samii, A., Nutt, J. G., & Ransom, B. R. (2004). Parkinson's disease. vol. 363. *Lancet*, 16305-8.
53. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(8):1248-1266.
54. Espay AJ, Lang AE. Common myths in the use of levodopa in Parkinson disease: when clinical trials misinform clinical practice. *JAMA Neurol*. 2017; 74(6): 633-634.
55. Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(8): 840-844.
56. Pondal M, Marras C, Miyasaki J, et al. Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(2):130-135.
57. Turcano P, Mielke MM, Bower JH, et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: a population-based cohort study. *Neurology*. 2018; 91(24): e2238-e2243.
58. Gray R, Ives N, Rick C, et al; PD Med Collaborative Group. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet*. 2014; 384(9949): 1196-1205.
59. Chou KL, Stacy M, Simuni T, et al. The spectrum of "off" in Parkinson's disease: what have we learned over 40 years? *Parkinsonism Relat Disord*. 2018; 51: 9-16.
60. Pessoa RR, Moro A, Munhoz RP, Teive HAG, Lees AJ. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease: a review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018; 76(12): 840-848.

61. Barnes, M. S., Clifford, M. S., Grant, M. R., Higgins, B., Ingham, M. J., Klawnsen, M. E., & Parnham, M. J. (2006). The National Collaborating Centre for Chronic Conditions.
62. Erdoğan, S., & Akbostancı, M. C. (2017). Parkinson hastalığında cerrahi için hasta seçimi. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi, 20(1-2), 33-40.
63. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al; the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. Mov Disord. 2019; 34(2):180-198.



## BÖLÜM 12

### SERVİKAL DİSK HERNİSİ

Uzm. Dr. Mehmet Emin AKYÜZ\*

\*Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahi Kliniği, Siirt, Türkiye.  
mehmeteminakyuz25@gmail.com  
ORCID ID: 0000-0003-0626-3509



## GİRİŞ

Servikal spinal kolon kafa tabanından toraksa kadar uzanan 7 adet vertebra korpusundan oluşmaktadır. Servikal 1 (S1), S2 ve S7 vertebraların, geri kalan vertebralardan ayrılan kendine has anatomik ve morfolojik özellikleri mevcuttur. S3-6 vertebralar 1 adet vertebra korpusu, 1 adet ark ve 7 adet çıkıntıdan meydana gelmektedir. Vertebral ark, pediküllerden ve korpusdan posteriora doğru uzanan laminalardan oluşmaktadır. Bu vertebralar 2 adet superior articular faset, 2 adet inferior articular faset, 1 adet spinöz süreç ve 2 adet transvers süreç olmak üzere 7 adet çıkıntıya sahiptir (1).

S1'den S8'e kadar numaralandırılmış, yedi servikal omur varken, 8 çift servikal sinir kökü vardır. S8 haricinde her bir servikal sinir kökü omurilikten karşılık gelen omurun üstünden çıkmaktadır. S8 sinir kökü S7 omurunun altından çıkmaktadır (2).

Servikal disk herniasyonu, intervertebral diskin nükleus pulposusunun yer değiştirmesi ile meydana gelmektedir ve bu durum nöral foramende sinir kökünün sıkışmasına ve/veya omurilik kanalı içine identasyonu ile omuriliğin sıkışmasına neden olmaktadır.

### 1. Etiyoloji ve Epidemiyoloji

İntervertebral disk 3 bileşenden oluşan kıkırdak bir yapıdır; santralde nükleus pulposus, bunu çevreleyen anulus fibrozus ve diskleri bitişik vertebralara sabitleyen end-plateler. Disk hernileri, nükleus pulposusun bir kısmının anulus fibrozusdan protrüde olması ile meydana

gelmektedir. Bu süreç akut gelişebileceği gibi kronik olarak da ilerleyebilir. Kronik herniasyonlar, yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak disk dejenerasyonuna ve dehidrasyonuna bağlı olarak gelişir; tipik olarak daha az şiddette semptoma veya kademeli gelişen semptomlara neden olur. Tam tersi olarak akut herniasyon anulus fibrosusdaki bir yırtılma sonucu meydana gelir ve kronik herniasyona göre daha şiddetli semptomlara sebebiyet verir (3).

Servikal disk herniasyonun prevelansı, hem kadın hem de erkek cinsiyette yaşa bağlı olarak artar ve en sık 5. ve 6. dekatlarda gözlenmektedir. Vakaların yaklaşık %60'ı kadın cinsiyette görülür, her iki cinsiyette en sık tanı 51-60 yaş aralığında konulmaktadır (4).

## **2. Patofizyoloji**

Herniye disklerin patofizyolojisi sinir köklerinin mekanik bası altında kalması ve lokal inflamatuvar sitokinlerin artışının bir kombinasyonu olarak düşünülmektedir. Sıkıştırma kuvvetleri çeşitli derecelerde değişen mikrovasküler hasara neden olabilmektedir. Mikrovasküler hasar hafif bası sonucu oluşan venöz staz ve neticesinde oluşan ödem ve konjesyondan, şiddetli bası sonucu oluşan arteriyal iskemiye kadar değişebilmektedir. Herniye disk materyali ve sinir kökü irritasyonu interlökin-1 (IL-1), IL-6, substans P, bradikinin, tümör nekrozan faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) ve prostaglandinleri içeren inflamatuvar sitokinlerin salınımının artmasına neden olmaktadır. Servikal sinirin nöral foramenden çıkarken izlediği yol herniasyondan kaynaklı gerilmeye ek olarak onu gerilmeye duyarlı hale getirmektedir. Bu durum bazı

hastaların kolun abdüksiyonu sonrası sinir kökündeki gerilmenin azalması neticesinde, semptomlarında rahatlama olmasını açıklamaktadır (5).

Disk herniasyonu, anulus fibrosusun daha ince olduğu ve posterior longitudinal ligaman desteğinin olmadığı anterolateral alanlarda daha sık meydana gelmektedir. Sinir kökünün nöral foramenden çıkışı esnasında bası altında kalması ilgili dermatom alanında radikülopatiye neden olmaktadır (6).

### **3. Servikal Disk Hernilerinde Klinik ve Fizik Muayene**

Servikal disk hernisi genellikle S5-6 ve S6-7 intervertebral disk aralığında izlenmektedir ve neticesinde S6 ve S7 sinir köklerine ait bulgular ortaya çıkmaktadır. En sık görülen şikayetler aksiyel boyun ağrısı ve ilişkili sinir kökü ile uyumlu ipsilateral kol ağrısı ve parestezilerdir.

S6 ve S7 sinir köklerine ait bulgular;

- S6 sinir kökü; boyun, omuz ve skapula ağrısı. Ön kol ve elin lateralinde ve son iki parmakta parestezi, etkilenen birincil hareketler dirsek fleksiyonu ve bilek ekstansiyonudur, ayrıca omuz abdüksiyonu ve dış rotasyonu, ön kol supinasyonu ve pronasyonunda da azalma izlenmektedir. Başlıca etkilenen refleks brakioradial refleksdir.
- S7 sinir kökü; boyun ve omuz ağrısı, ön kol posteriorunda ve 3. parmakta parestezi mevcuttur. Etkilenen birincil hareket dirsek



ekstansiyonu ve bilek fleksiyonudur. Azalmış triseps refleksi gözlenmektedir (7).

Provakasyon testleri;

- Spurling testi; bu test akut radikülopatinin teşhisinde yardımcı olabilir. Bu test boyun maksimal gerginlikte iken etkilenen tarafa doğru rotasyon yapılarak, servikal omurgaya aksiyal kompresyon uygulanması ile yapılmaktadır. Bu manevra nöral forameni daraltarak radikülopatiyi tetikleyecektir.
- Hoffman testi ve Lhermitte işareti; omurilik basısını ve miyelopatiyi tespit etmek için uygulanmaktadır. Hoffman testi uzun parmak tutulup distal uç aşağı doğru itilerek yapılmaktadır. Başparmağın addüksiyonu ve fleksiyonu testin pozitif olduğuna işaret eder. Lhermitte işareti hastanın boynunun ani fleksiyona getirilmesi ile yapılır, omurgadan aşağı doğru ve ekstremitelere yayılan elektriksel duyuya neden olabilir (8).

#### **4. Servikal Disk Hernilerinin Değerlendirilmesi**

Çoğu vakada spinal injüri herhangi bir müdahale yapılmadan ilk 4 hafta içinde kendiliğinde gerilemektedir. Bu dönemde radyolojik görüntüleme yapılması potansiyel ciddi patoloji şüphesinde ve nörolojik defisit tespiti durumunda önerilmektedir. Ayrıca 4-6 haftalık medikal tedaviye cevap alınamaması durumunda da radyolojik değerlendirme gerekmektedir (9).

- Direkt grafi; tipik olarak ilk gerçekleştirilen ve birçok klinikte ulaşılabilen bir tetkiktir. Anteroposteior, lateral ve oblik görüntüler genel olarak spinal omurganın dizilimi hakkında ve dejeneratif veya spondilolitik değişiklik durumlarında bilgi vericidir. Lateral fleksiyon ve ekstansiyon görüntülerinin eklenmesi instabilite tespitinde kullanılmaktadır.
- Bilgisayarlı tomografi (BT); omurganın kemik yapılarının değerlendirilmesindeki en sensitif yöntemdir. Kalsifiye disk hernilerini ve ossifiye posterior longitudinal ligamanın tespitine, kemik yıkımına ve/veya kaybına neden olabilecek dejeneratif durumların değerlendirilmesine imkan tanımaktadır. BT miyelografi herhangi bir sebepten dolayı manyetik rezonans görüntüsü (MRG) çekilemeyen hastalarda alternatif olabilir.
- Manyetik rezonans görüntüleme; yumuşak doku yapılarını ve foramenden çıkan sinir kökünü göstermedeki en etkili tetkik olduğu için, en çok tercih edilen ve en sensitif görüntüleme yöntemidir.
- Elektrodyagnostik tetkikler; elektrodyagnostik testler ile servikal radikülopatiyi tespit etme oranı %50 ila %70 arasında gerçekleşmektedir (10).

## **5. Tedavi ve Hasta Yönetimi**

### **5.1. Konservatif Tedavi**

Disk herniasyonuna sekonder gelişen servikal radikülopati olgularının çok büyük bir kısmında semptomlar cerrahi dışı tedavi seçenekleri ile gerileyebilmektedir (%75-90).

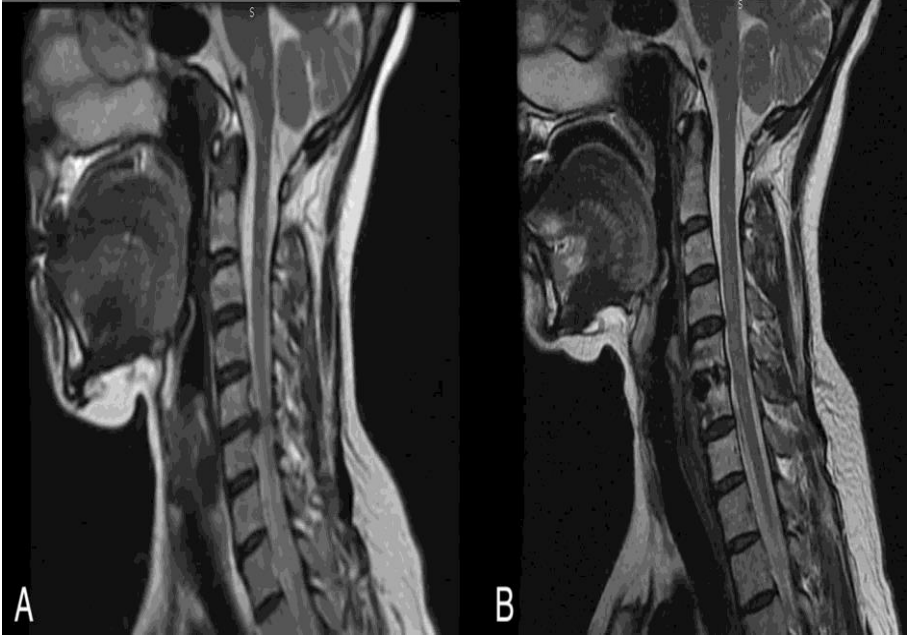
- Boyunluk ile immobilizasyon; akut boyun ağrısı olan hastalarda kısa süreli (yaklaşık 1 hafta) boyunluk ile immobilizasyon akut dönem inflamasyon sürecinde faydalı olabilir.
- Traksiyon; disk herniasyonuna bağlı radiküler semptomların gerilemesinde faydalı olabilir. Teorik olarak, traksiyon nöroforamenleri genişletecek ve etkilenen sinir üzerindeki stresi azaltacak ve bu da semptomların gerilemesine neden olacaktır. Bu işlem 15-20 dakikalık bir süre boyunca yaklaşık 24 derece boyun fleksiyonu açısında 4-6 kilogram ile traksiyonun yerleştirilmesi ile yapılmaktadır.
- Farmakoterapi; servikal radikülopatilerin tedavisinde non-steroid antienflamatuvar ilaçların etkinliğini gösteren bir kanıt yoktur, ancak yaygın olarak kullanılmaktadır. Şiddetli akut ağrıda steroidal antienflamatuvar ilaçlar (prednizolon) faydalı olabilir. Opioid ilaçların kullanımlarını destekleyecek hiçbir kanıt bulunmadığından ve daha yüksek bir yan etki profili taşıdıklarından genellikle kaçınılmaktadır. Eğer kas spazmı ön plandaysa miyeloroleksan tedavi eklenilebilir. Antidepresanlar (amitriptilin) ve antikonvülsanlar (gabapentin ve pregabalin) nöropatik ağrıyı tedavi etmek için kullanılmaktadır ve orta düzeyde bir analjezik etki sağlayabilirler.
- Fizik tedavi; genellikle kısa süreli istirahat ve immobilizasyon döneminden sonra uygulanmaktadır. Modaliteler arasında hareket açıklığı egzersizleri, güçlendirme egzersizleri, buz, ısı, ultrason ve elektriksel stimülasyon tedavisi bulunmaktadır. Sık kullanımlarına rağmen, plaseboya göre etkinliklerini gösteren

hiçbir kanıt yoktur. Bununla birlikte, kanıtlanmış bir zararı yoktur ve olası bir yararı ile miyelopatinin yokluğunda kullanımları önerilmektedir.

- Girişimsel tedaviler; perinöroal enjeksiyonlar (translaminar ve transforaminal epidural enjeksiyon, selektif sinir kökü blokları) MRG ile tespit edilen patolojinin doğrulanmasında faydalıdır. Cerrahi tedavi için uygun olmayan hastalarda minimal invaziv tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir (11-14).

## 5.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi için endikasyonlar; ilerleyici nörolojik defisit ve cerrahi dışı tedavi seçenekleri ile ağrı kontrolünün sağlanamamasıdır. Patolojinin şekline göre farklı yöntemler tariflenmiştir. Füzyonlu anterior servikal diskektomi altın standart yöntem olarak kabul edilmeye devam etmektedir; patoloji uzaklaştırılırken sinir basısının tekrar oluşumu engellenmiş olur ve füzyon sağlanır (Resim 1). Posterolateral disk herniasyonu olan veya ciddi foraminal stenozu olan hastalarda posterior laminoforaminotomi düşünülebilir (15).



**Resim 1.** A; S5-6 İntervertebral Disk Aralığında Ekstrüde Disk Hernisi Olan Hastanın Preoperatif MRG Görüntüsü, B; Füzyonlu Anterior Servikal Diskektomi Uygulanan Hastanın Postoperatif MRG Görüntüsü (16)

## 6. Prognoz

Birçok hastada herniye diske bağlı gelişen ağrı, boyun kısıtlılığı ve radikülopati herniye diskin enzimatik rezorbsiyonu veya fagositozu sayesinde 6 hafta içinde kendiliğinden gerilemektedir. Ayrıca herniye materyalin hidrasyonunda bir değişim veya lokal ödemde azalma olabilir, bu da ağrının azalmasına ve fonksiyonun restorasyonuna imkan tanıyabilir.

Hastaların yaklaşık 1/3'ünde ameliyatsız tedavi seçeneklerine rağmen şikayetleri kalıcı olabilir, şikayetlerin 6 haftadan uzun sürmesi cerrahi tedavisiz düzelmeyeceğine işaret etmektedir (17).

## SONUÇ

Servikal disk hernisi, boyun ve kol ağrısına sebep olarak iş gücü kaybı oluşturması, nörolojik defisit oluşturabilme ihtimali nedeni ile önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Disk hernisinin oluşumu ve oluşturduğu semptomların patofizyolojisi ve tedavi modaliteleri tam olarak netleştirilmemiş olup, çalışmalar devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. DeSai, C., Reddy, V., & Agarwal, A. Anatomy, back, vertebral column. StatPearls. 2020.
2. Shah M, Halalmeh DR, Sandio A, Tubbs RS, Moisi MD. Anatomical variations that can lead to spine surgery at the wrong level: part I, cervical spine. Cureus. 2020; 12(6).
3. Broekema AE, Groen RJ, De Souza NFS, Smidt N, Reneman MF, Soer R, Kuijlen JM. Surgical interventions for cervical radiculopathy without myelopathy: a systematic review and meta-analysis. JBJS. 2020; 102(24): 2182-2196.
4. Kurian SJ, Wahood W, Alvi MA, Yolcu YU, Zreik J, Bydon M. (2020). Assessing the Effects of Publication Bias on Reported Outcomes of Cervical Disc Replacement and Anterior Cervical Discectomy and Fusion: A Meta-Epidemiologic Study. World neurosurgery. 2020; 137: 443-450. e413.
5. Rhee JM, Yoon T, Riew KD. Cervical radiculopathy. J Am Acad Orthop Surg. 2007; 15(8): 486-494.
6. Doughty CT, Bowley MP. Entrapment Neuropathies of the Upper Extremity. Med Clin North Am. 2019; 103(2): 357-370.
7. Buyukturan B, Guclu-Gunduz A, Buyukturan O, Dadali Y, Bilgin S, Kurt EE. Cervical stability training with and without core stability training for patients with cervical disc herniation: A randomized, single-blind study. Eur J Pain. 2017; 21(10): 1678-1687.
8. Malanga GA, Landes P, Nadler SF. Provocative tests in cervical spine examination: historical basis and scientific analyses. Pain Physician. 2003; 6(2): 199-205.
9. Jenkins HJ, Downie AS, Moore CS, French SD. (2018). Current evidence for spinal X-ray use in the chiropractic profession: a narrative review. Chiropr Man Therap. 2018; 26: 48.
10. Cohen SP. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. Mayo Clin Proc. 2015; 90(2): 284-299.

11. Jain S, Malinowski M, Chopra P, Varshney V, Deer TR. Intrathecal drug delivery for pain management: recent advances and future developments. *Expert Opin Drug Deliv.* 2019; 16(8): 815-822.
12. Kjaer P, Kongsted A, Hartvigsen J, Isenberg-Jørgensen A, Schiøttz-Christensen B, Søborg B, Povlsen TM. National clinical guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset neck pain or cervical radiculopathy. *Eur Spine J.* 2017; 26(9): 2242-2257.
13. Rihn JA, Bhat S, Grauer J, Harrop J, Ghogawala Z, Vaccaro AR, Hilibrand AS. Economic and Outcomes Analysis of Recalcitrant Cervical Radiculopathy: Is Nonsurgical Management or Surgery More Cost-Effective? *J Am Acad Orthop Surg.* 2019; 27(14): 533-540.
14. Taso M, Sommernes JH, Kolstad F, Sundseth J, Bjorland S, Pripp AH, Brox JI. A randomised controlled trial comparing the effectiveness of surgical and nonsurgical treatment for cervical radiculopathy. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020; 21(1): 171.
15. Mazas S, Benzakour A, Castelain JE, Damade C, Ghailane S, Gille O. Cervical disc herniation: which surgery? *Int Orthop.* 2019; 43(4): 761-766.
16. Akyüz ME. Servikal Disk Hernisi Operasyonu Pre-Post-operatif MR Karşılaştırılması. *Siirt*; 2020.
17. Kan SL, Yuan ZF, Ning GZ, Liu FF, Sun JC, Feng SQ. Cervical disc arthroplasty for symptomatic cervical disc disease: Traditional and Bayesian meta-analysis with trial sequential analysis. *Int J Surg.* 2016; 35: 111-119.





## BÖLÜM 13

### LOMBER DİSK HERNİSİ

Dr. Öğretim Üyesi Mustafa Nevzat FİRİDİN\*

\*Kurum: Siirt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye  
E-posta: firidin.md@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-0927-8848



## GİRİŞ

Siyatalji ilk önce Hipokrat tarafından yapılmıştır. Bu tanım yaklaşık iki bin yıl öncesi yapılsa da ilk lomber disk hernisi operasyonu 1934 yılında Mixter ve Barr tarafından gerçekleştirilmiştir. Ardından mikroskobun nöroşirürji ameliyatlarında kullanımından sonra ilk olarak 1978 yılında Yaşargil tarafından mikrodiskektomi tanımlanmıştır. Günümüzde endoskop kullanılarak da operasyon yapılmaktadır.

### 1. Anatomi

1. Lomber Vertebra: Lomber omurga sayısı beş adettir. Servikal ve torakal vertebralara göre daha büyüktürler. Lomber vertebralarda, servikal vertebralarda bulunan transvers foramen ve torakal vertebralarda bulunan kostovertebral eklem yüzü bulunmaz. Lomber omurga korpusunun lateral uzunlukları ön-arka uzunluğundan daha fazladır. Pedikülleri kısa ve kalındır, omurga cisminin üst-arka ve yan tarafından çıkar. Laminalar orta hatta birleşerek spinöz prosesleri oluştururlar. Lamina ve spinöz proses geniş bir intervale sahiptir (1).

2. İntervertebral Disk: Lomber omurga yüksekliğinin %22-32'sini oluşturmakta ve hareket esnasında amortisör görevi görmektedir. Etrafi sert anulus fibrosus dediğimiz içi yumuşak jelatin kıvamında nucleus pulposus yapısından oluşmaktadır. İntervertebral diskte vasküler yapı bulunmaz, end-plate ile anulus fibrosus arasında difüzyon ile beslenme sağlanır.

a) Nükleus Pulposus: Binen yükün yaklaşık olarak %70-75'ini taşır. İntervertebral disk yapısının %40-50'sini oluşturur (2). Tip 2 kollajen, hiyaluronik asit ve kondroitin sülfat 4-6, keraten sülfat yapısından oluşan bir histolojik yapıya sahiptir. Çocukluk çağında nükleus pulposus yapısının %80'e yakını su ihtiva eder. İntervertebral diskin hidrasyonu osmotik olarak proteoglikan matriks ile sağlanır. Nukleus pulposus yapısı çocukluk çağında çok büyüktür, yaş ilerledikçe küçülmeye başlar ve zaman içerisinde yerini fibröz kıkırdagımsı yapıya bırakır. Nükleus pulposusdaki su miktarı anulus fibrosusa göre daha fazladır. Yaş ilerlemesiyle birlikte keratin sülfat oranı kondroitin sülfata göre artar ve bu da intervertebral diskin su oranının azalması ile sonuçlanır (3).

b) Annulus Fibrozus: Bu yapı nükleus pulposusun etrafını çepeçevre sarar. Bağ dokusundan yoğun fibröz kıkırdagının birbiri üzerine oturmasıyla oluşan katmanlar halindedir. Tip I kollajen ihtiva eder. Esnek olmasının nedeni tip I kollajenin diziliş yapısıdır. Anulus fibrozus ön taraftan arka tarafa gittikçe inceliklenir. Yani ön tarafta anulus olabildiğince kalındır. Omurga cismin epifizine lameller fibriller direkt olarak yapışır. Bu yapıya Sharpey lifleri denir (4).

## **2. İntervertebral Diskin Biokimyası**

İntervertebral disk; kollajen, proteoglikan ve su ihtiva etmektedir. Anulus fibrosus ve nükleus pulposusta bu oranlar farklıdır ve de bu oran farklılıkları bunların yapısını oluşturur. Dejenerasyonla birlikte intervertebral disk yapısında değişiklikler gözlemlenmektedir. Nukleus

pulposusta kollajen ve matriks oranı su muhteviyatına göre düşüktür (5). Yaş ilerledikçe nükleus pulposustaki su ve matriks yapısında azalma görülmektedir. Ancak en az değişiklik kollajen yapısında olmaktadır. Kollajen tipleri birbirine dönüşür. Yani miktarında bir değişiklik olmaz. Burada gözümüze çarpan en önemli değişiklik Tip I kollajenin, Tip II'ye dönüşmesidir.

### 3. Etiyoloji-İnsidans

Bel ağrısının en sık sebebi lomber disk hernisidir. Lomber disk hernisi %1 oranında görülür. Erkeklerde, kadınlara oranla daha fazla gözlemlenir. 4. ve 5. dekatta yüksek oranda görülür. (6). Herniasyon, bir organın tümünün veya bir kısmının bulunduğu yerden anormal açıklıktan veya yırtıktan dışarıya çıkmasıdır. Herniasyon yapısal, travmatik veya degenerasyonun neticesinde olabilmektedir. Mixter ve Barr, lomber disk hernisini nükleus pulposusun anulus fibrosustaki yırtıktan dışarı doğru çıkması olarak adlandırmışlardır (7). Ancak günümüzde bu tanımlama biraz değişikliğe uğramıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hernie disk materyalinin daha çok anulus fibrosus ve son plaktan oluştuğu gözlemlenmiştir. Herniasyonun esasen degenerasyon neticesinde olduğu desteklenmektedir. Tekrarlayan nitelikte fizyolojik sınırlarda fleksiyon, kompresyon ve rotasyon, diskte degenerasyon ve takiben de herniasyona sebep vermektedir (8-12). En son tanımlama olarak lomber disk hernisi nükleus pulposus, anulus fibrozus ve son plağın sınırlarını aşması olarak tanımlanmıştır (13). Lomber disk hernisi L4-L5 seviyesinde (%51) ve L5-S1 seviyesinde

(%42) gözlemlenir. L1-2'de %0.28, L2-3'te %1,3 ve L3-4'te %3-4 oranında görülür (14).

Lomber disk hernisinde, mekanik bası ile endonöral kan akımının bozulması oluşabilir. Ayrıca fıtıklaşan disk materyalinden yayılan proteoglikanlar ile kimyasal irritasyon neticesinde nöral enflamasyon gelişir (15). Reaksiyon neticesinde ödem, enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve lokal demiyelinizasyon oluşmaktadır. Bası yapan hernie disk materyali mekanik bası neticesinde ektopik bir deşarj odağı haline gelir. Bunun neticesinde radiküler ağrı bulguları ve duysal bulgular ortaya çıkar. Disk materyalinin bası derecesine ve süresine bağlı olarak motor kuvvet kaybı ve de duysal kayıplar olabilir (8,12,16,17).

Siyatalji belirli bir seviye izler ve de kendiliğinden düzelme şansı vardır. Siyatalji bulgusu olan hastaların yalnızca %10-25'inde devam eden radikülopati bulguları olur. Cerrahi tedavi gerektiren hasta grubu, yayınlar arasında ve ülkelerin bölgelerinde dahi farklılık göstererek %1-4 arasında değişmektedir (18,19). Lomber disk hernisinin risk faktörleri arasında şişmanlık, sigara içmek ve kötü fiziksel koşullar (ağır kaldırma, burkulma gibi) sayılmaktadır. Hayatımız boyunca %80 olasılıkla bel ağrısı yaşamaktayız ama bunların %90-95'i iki ay içerisinde düzelmektedir. Hareketli ve hareketsiz omurga bölgeleri daha çok stres altında kaldığından dolayı alt servikal bölge ve alt lomber bölgelerde daha çok herniasyon görülmektedir. Daha sıklıkla degenerasyon izlenmektedir.

Nükleus pulposus herhangi bir yöne hernie olabilir. Ancak nükleus pulposus posterior yerleşimli olduğundan ve de posterior yapısı daha sıklıkla ince olduğundan dolayı posterolaterale doğru hernie olmaktadır. Santral, foraminal ve çok daha nadir olarak ekstraforaminal (%7- 12) herniasyon gözlemlenebilir. Eğer kartilajinöz son plak omurga korpusu içine doğru hernie olursa Schmorl's nodülü olarak adlandırılır. Bu genel olarak bulgu vermeyen bir durumdur. Rastlantısal olarak görülür.

Lomber disk hernisinde ilk semptom, sinovertebral duyu sinirlerine bası oluşarak ortaya çıkan bel ağrısıdır. Ardından sinir köküne bası oluşarak karakteristik radiküler ağrılar ortaya çıkar. Ardından oluşan enflamasyon neticesinde semptomlar daha da ağırlaşır. Daha sıklıkla görülen disk herniasyonu çeşidi olan posterolateral disk hernisi o mesafeden çıkan köke bası yapar. Mesela sağ L4-5 disk hernisi sağ L5 köküne, sol L3-4 disk hernisi sol L4 köküne bası yapar.

#### **4. Disk Hernilerinin Macnab Sınıflandırılması**

1.Bulging (taşmış disk): Nükleus pulposusta hafif taşma vardır. Konveks bir görüntü mevcuttur. Anulus fibrosus ve periferde yerleşen Sharpey lifleri intakttır. Anulus fibrosusta bir yırtılma söz konusu değildir. Bundan dolayı gerçek bir herniasyon olarak kabul edilmez (20).

2.Prolabe disk: Anulus fibrosusta kısmi bir defekten nükleus pulposusun posteriora doğru yer değiştirip hernie olmasıdır. Posterior



longitudinal ligaman intaktır. Nukleus pulposus mevcut yırtık boyunca ilerler (20,21).

3.Ekstrüde (patlamış) disk: Anulus fibrosusdaki mevcut yırtıktan nükleus pulposus materyalinin posterior herniasyonudur. Nukleus pulposus tümüyle anulus fibrosusu aşarak dışarı çıkmıştır. Posterior longitudinal ligaman yırtıktır (20,21).

4.Sekestre disk (serbest fragman): Ekstrüde disk materyali tamamen disk mesafesinden kopmuştur. Disk mesafesiyle hiçbir ilgisi kalmamıştır. Sekestre olmuştur. Serbest fragman halinde spinal kanalda bulunmaktadır (21). Serbest fragman intradural olarak görülebilmektedir.

Degenerasyon Kirkildy-Willis'a göre üç safhada incelenir:

1) Disfonksiyon safha: Su içeriğinin azalmasıyla degenerasyon başlar. İntervertebral disk kasma şeklini alır. Faset eklem sıvı miktarı azalır. Bütün ligamanların yapısı bozulur ve kollajen içeriği değişmeye başlar. Bel ağrısı ile bu dönemde tanışmaya başlar.

2) İnstabilite safhası: İntervertebral disk su içeriği daha da azalmıştır. Disk yüksekliğinde ciddi bir kayıp vardır. Tonus kaybıda izlenir. Bulging teşkili bu safhada olur. Anulus tabakasındaki yırtık nükleus ve son plak ile doldurulmaya çalışılır. Komşu son plaktaki yağlı degenerasyon bu dönemde başlar. Osteofit formasyonu da bu safhada gözlemlenir. Omurga 3-5 mm öne veya arkaya kayabilir. Bu durumda degeneratif listezis oluşumu olur. Bu durum ancak dinamik grafilerle

görlür. Bel ağrısına radiküler ağrılar da eklenebilir. Bu tür ağrı pozisyon ayarlanmasıyla azalabilir.

3) Restabilizasyon safhası: Osteofitler birbirleriyle birleşerek hareketli segment, hareketsiz hale gelir. Faset eklemler fibrozise uğrar ve ligamentler kalsifiye hal alır. Bu dönemde ağrılar geçer. Ancak yaşlılığa bağlı yaşlılık postürü oluşur ve hareketler son derece sınırlanır (22,23).

## 5. Semptomlar

1.Bel ve bacak ağrısı: ilk önce bel ağrısı başlar ve ani başlayan ara ara şiddetlenen tarzdadır. Ama ağrı tedricen artar. Bel ağrısı zaman içerisinde kalça ve bacak ağrısına dönüşür. Burada aklımızdan çıkarmamamız gereken husus bacak ağrısı fıtığın lokalizasyonuna göre klasik siyatalji olabildiği gibi, femoralji şeklinde de bulgu verebilir. İntradiskal basıncı artıran valsalva (ıkınma, öksürme, hapşırma) hareketlerinde ağrı arttığı gözlemlenmektedir. Hasta kendi ağrısız pozisyonunu bulmak amacıyla diz altına yastık alıp diz ve kalçayı fleksiye getirebilir.

2. Duysal yakınmalar: Sinir kökü irritasyonuna bağlı o dermatomu uyuracak şekilde parestezi, karıncalanma ve keçeleşme olabilir.

3. Motor kayıp: Bası altındaki kökün innerve ettiği kas grubunda güçsüzlük.

4. Refleks kaybı: Alt ekstremitte reflekslerinde azalma veya tam kayıp olabilir.

5. Nörojenik kladikasyon: Klasik olarak vasküler kladikasyon ile ayırt etmek gerekir. Vasküler kladikasyon dinlenmek ile geçmez. Ama nörojenik kladikasyon dinlenmek ile geçer ve aynı mesafe yine dinlenmeden sonra katedilir.

6. Alt üriner semptomlar: Sık idrara gitme, idrar kaçırma ve idrarın tam boşalamaması gibi semptomlar oluşabilir

7. Kauda ekuina sendromu: Eyer tarzında genital bölgede yama tarzında anestezi klasik bulgudur. Üriner retansiyon en çok olmak üzere idrar inkontinansı da olabilmektedir. Lezyonun bulunduğu seviyenin altında total motor kaybı ve derin tendon reflektelerinin kaybı mevcuttur. Sıklıkla orta hat ekstrüde disk herniasyonlarında görülen acil girişim gerektiren bir durumdur.

## **6. Fizik Muayene Bulguları**

- Sinir gerginliği bulguları

1. Düz bacak germe testi (SLR) (Straight leg raising): Siyatik ağrısıyla kalça ağrısını ayırt etmeye yarar. Hasta sırt üstü pozisyondayken muayene edilir. Etkilenmiş bacak diz ekstansiyonda iken kalça fleksiyona alınır. Kök irritasyonu ciddi ise, 20-30 derecede pozitif olur. 30-60 derece arasında da pozitif olarak değerlendirilir. 65 derecenin üstü pozitifliğin bir anlamı yoktur. Bu test yöntemiyle L5-S1 kökleri değerlendirilir.

2. Laseque Testi: Düz bacak germe testinin pozitif olduğu yerde ekstremit 5 cm kadar indirilir ve ayak bileği dorsifleksiyona zorlanır. Ağrının artması pozitif olarak değerlendirilir.

3. Cram testi: Hasta sırtüstü iken muayene edilir. Ağrılı bacak hafifçe kaldırıldıktan sonra fleksiyonda iken aniden ekstansiyona zorlanır. Ağrının şiddetinin artması pozitif sonuç olarak değerlendirilir.

4.Kontralasegue testi: Ağrısız bacak muayene edilir. Laseque testi ağrısız bacakta yapılır. Pozitif sonuç alınması daha çok santral ve aksiller disk hernilerinde pozitif olur.

5.Femoral sinir germe testi: Hasta yüzüstü yatar pozisyonunda muayene edilir. Hastanın kalçası bu pozisyonunda hiperfleksiyona zorlanır. Ekstansiyonun başlangıcında ağrı artar ve de daha da şiddetlenirse test pozitif olarak değerlendirilir. Daha çok L2-L3-L4 köklerinin basısında pozitif bulgu olarak değerlendirilir.

6.Naffziger testi (Juguler kompresyon testi): Hastanın muayene olurken arkasına geçilir. Hasta oturur pozisyonudadır. Hastanın her iki juguler venine de bası yapılır. Bu esnada birkaç defa öksürmesi istenir. Bu esnada intraspinal basınç artar ve bacaklarda radiküler ağrı ve parestezi olursa test pozitif olarak değerlendirilir.

7.Valsalva manevrası: Bacak ağrısının bu manevrayla intradiskal basınç ve irritasyon ile artışı söz konusudur.

8.Neri testi: Hasta ayaktaiken muayene edilir. Hasta öne eğildiğinde ağrılı bacak tarafında dizini kırmak zorunda kalır.

9.Walleix testi: Hastanın siyatik sinir trasesi boyunda palpasyonla ağrı ve hassasiyet hissetmesidir.

## **7. Tedavi**

Uzun yıllardır birçok çalışma yapılmasına rağmen hala hangi hastaların kendiliğinden düzeleceği hangilerinin cerrahi tedavi ile düzeleceği konusunda bir netlik yoktur. Eğer lomber disk hernisi olan hastanın kauda equina veya ilerleyici nörolojik defisit yoksa ilk önce konservatif tedavi denenebilir. Yani tedavi seçeneklerimiz konservatif tedavi ve cerrahi tedavi olarak tanımlanır.

### **7.1. Konservatif tedavi**

Cerrahi düşünmediğimiz, ilerleyici ve akut nörolojik defisiti olmayan lomber disk hernili ve bel ağrısı olan hastalarda uygulanır. Bu terim cerrahi düşünülmeyen olgularda kullanılır. Nöropatolojik bulgu yok ise, akut disk herniasyonu ve LBP için benzer yaklaşımlar kullanılabilir. Hastaların büyük bir kısmı yalnızca kısa süreli tedavi gerektirir:

1. Yatak istirahati: 7-10 gün arasında günlük temel zorlayıcı olmayan ihtiyaçlara izin verilerek evde yatak istirahati verilir. Radikülopati olmadığında bel ağrısı 1-2 gün içinde tedavi edilebilir (24).

2. İlaç tedavisi: Öncelikle nonsteroid antienflamatuvarlar (NSAİİ) kullanılır. Eğer NSAİİ'ler yeterli gelmez ya da GİS yan etkilerinden dolayı kullanılamaz ise tedaviye narkotik analjezikler ile devam edilir. Analjezik tedavilere ek olarak kas spazmı durumunda miyorelaksan tedavi de kullanılabilir. Bu mevcut tedavilerin yetersiz geldiği durumlarda, sedatif ajanlarda tedaviye eklenebilir. İlaç tedavileri her ne koşulda olursa olsun 2 -3 haftayı geçmemelidir (25,26).

3. Fizyoterapi: Egzersiz programları; özellikle karın, gluteal bölge ve hamstring kas gruplarına yönelik olarak güçlendirici ve esnetici egzersizler verilir. Ayrıca fizik tedavi merkezlerinde traksiyon, sıcak ve soğuk uygulamaları, ultrasonografi, TENS uygulamaları gibi yöntemler denenebilir (7,14).

4. Manipulasyon: Profesyonel sağlık personelleri tarafından yapılmalıdır

5. Korse kullanımı: Bel hareketlerini kısıtlamak için kısa süreli (10-15 gün) kullanılabilir. (27,28). Daha uzun kullanımlarda kuvvetsizlik ve eklem ağrıları gibi immobilizasyona bağlı problemler ortaya çıkabilir.

6. Girişimsel İşlemler: Epidural ve transforaminal lokal steroid enjeksiyonu yapılabilir. Epidural enjeksiyon etkisi kısa sürelidir. Lomber disk hernisine etkinliği kısıtlıdır. Ama bel ağrısı üzerine rahatlatıcı etkisi mevcuttur (31). Transforaminal kök enjeksiyonu radiküler yakınması olan lomber disk hernilerinde etkilidir. Özellikle konservatif tedaviye yanıt vermeyen ve de cerrahi tedavi gerekmeyen hastalarda transforaminal kök enjeksiyonu uygulanır.

7. İntradiskal İşlemler: Nükleoplasti, intradiskal elektrotermal tedavi, kemonükleoliz (paparin adlı maddenin disk içine enjekte edilmesi ve diskin rezolüsyonu) gibi yöntemler lomber disk hernisi tedavisinde kullanılabilir. Disk degenerasyonunu hızlandırdığından dolayı günümüzde kullanılması tercih edilmemektedir.

## **7.2. Cerrahi Tedavi**

Lomber disk herniasyonunda, konservatif tedavilere rağmen şikayetlerin devam etmesi durumunda nedene yönelik cerrahi tedavi uygulanabilir. Cerrahi müdahalenin esas amacı nöral dekompresyon sağlamaktır.

Lomber disk hernisinin cerrahi endikasyonları şunlardır:

Kesin endikasyon:

- 1) Kauda equina sendromu (%0.24-2)
- 2) Ayaklardan ve ayak bileğinden başlayan iki taraflı kuvvet kaybı (düşük ayak) (%5-20)
- 3) Şiddetli ağrı (%80-95) (29)

Göreceli endikasyonlar:

1. İlerleyici motor zaafın olması
2. Bağırsak ve mesane fonksiyonlarında kayıp olması

### 3. Radiküler ağrı ataklarının olması

### 4. 6-12 haftalık uygun konservatif tedaviye rağmen ciddi bacak ağrısının olması (30)

Cerrahi için acil endikasyonların (kauda equina sendromu ve progressif veya akut ağır motor defisit) yokluğunda semptomların çözülmesi için biraz zaman geçmesine (3 aya kadar) izin verilebilir. Bununla birlikte, bacak ağrısının başlamasından 12 ay sonra yapılan cerrahi tedavinin sonuçlarının kalitesi kesinlikle azalacaktır.

#### Cerrahi Teknik

- Standart lomber diskektomi,
- Lomber mikrodiskektomi,
- Endoskopik diskektomi,
- Artroskopik mikrodiskektomi şeklindedir.

## SONUÇ

Cerrahi başarısını etkileyen çoklu faktörler mevcuttur. Hasta seçimi en önemlisidir. Primer disk hernisinde başarı oranı %90-95 iken, degenerasyon zemininde gelişen lomber disk hernisi cerrahisinde başarı oranı %60'lara düşmektedir. Kalp ve diyabet gibi kronik hastalıklar, fazla kilo, kötü sosyoekonomik şartlar ve psikolojik bozukluklar ameliyat başarısını azaltmaktadır. Ayrıca hastanın ameliyat öncesi ve sonrası iyi bilgilendirilmemesi kötü prognostik faktörlerdendir ve tabii ki en önemlisi uygunsuz cerrahi seçimdir (32,33,34).



## KAYNAKLAR

1. Çavdar S, Zileli M, Özer F. Omurilik ve omurga cerrahisi, Cilt 1, Omurga ve Omurilik Anatomisi ve Embriyolojisi. Saray medikal yayıncılık. 1997; 1-35.
2. Jungueira LC, Carneiro J, Kelley RO, Kıkırdak. Ed. Aytekin Y. Çev. Arda O: Temel Histoloji. Barış Kitabevi İstanbul. 1993; 158-169.
3. Postacchini F, Bellocchi M, Massobrio M. Morphologic changes in annulus fibrosus during aging: an ultrastructural study in rats. Spine. 1984; 9: 596.
4. Brown T, Hanson R, Yorra A. Some mechanical tests on the lumbo-sacral spine with particular reference to the intervertebral discs. J Bone Joint Surg [Am]. 1957; 39: 1135.
5. Brickley-Parsons D, Glimcher M. Is the chemistry of collagen in the intervertebral disc an expression of Wollff 's law? A study of the human lumbar spine: Spine. 1984; 9: 148-163.
6. Cailliet R. Disk Disease. Chap 11. In: Low Back Pain Syndrome. Fourth ed. FA Davis Company. Philadelphia. 1988; pp: 205-251.
7. Bogduk N. The Lumbar Disc and Low Back Pain. Neurosurgery Clinics of North America. 1991; 2(4): 791-806.
8. Brock M, Patt S, Mayer HM. The Form and Structure of the Extruded Disc. Spine. 1992; 17(12): 1457-1461.
9. De Palma AF, Rothman RH. The Pathologic Process in the Lumbar Disc. Chap 3 In: The Intervertebral Disc. WB Saunders Company Philadelphia. London. Toronto. 1970; pp:65-80.
10. Harada Y, Nakahara S. A Pathologic Study of Lumbar Disc Herniation in the Elderly. Spine. 1989; 14(9): 1020-1024.
11. Krämer J. Pathological Anatomy and Physiology. In: Intervertebral Disc Diseases Causes, Diagnosis, Treatment and Prophylaxis. 2nd ed. Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York. 1990; pp:127-130.
12. Anderson DM, Patwell JM, Plant K, McCullough K. Dorland's Illustrated Medical Dictionary 27th ed. WB Saunders Company. 1988; pp:758.

13. Krämer J. History and Terminology. In: Intervertebral Disc Diseases Causes, Diagnosis, Treatment and Prophylaxis. 2nd ed. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York. 1990; pp:8.
14. Bohannon RW, Gajdosik RL. Spinal Nerve Root Compression- Some Clinical implications. Physical Therapy. 1987; 67(3): 376-382.
15. Jackson RP and McManus AC. Radiographic analysis of sagittal plane alignment and balance in standing volunteers and patients with low back pain matched for age, sex and size. Spine. 1994; 19(14): 1611-1618.
16. Garfin SR, Rydevik BL, Brown RA. Compressive Neuropathy of Spinal Nerve Roots. A Mechanical or Biological Problem? Spine. 1991; 16(2): 162-166.
17. Grieve GP, Newman PH. Type of Disc Trepass. Chap 5 In Common Vertebral Joints Problems. First ed. Churchill Livingstone. 1981; pp:143-145.
18. Marchand F, Ahmed AM. Investigation of the Laminate Structure of Lumbar Disc Anulus Fibrosus. Spine. 1990; 15(5): 402-410.
19. Schneck CD, Mesgarzadeh M. Imaginig Techniques Relative to Rehabilitation. Chap 16 In:(Ed. DeLisa JA) Rehabilitation Medicine Principles and Practice. Second ed. JB Lippincott Company Philadelphia. 1993; pp:360-362.
20. Jackson RP, Cain JE, Jacobs RR, Cooper BR, McManus GE. The Neuroradiographic Diagnosis of Lumbar Herniated Nucleus Pulposus: 1. A Comparison of Computed Tomography (CT), Myelography, CT-Myelography, Discography, and CT-Discography. Spine. 1989; 14(12): 1356-1361.
21. Jackson RP, Cain JE, Jacobs RR, Cooper BR, McManus GE. The Neuroradiographic Diagnosis of Lumbar Herniated Nucleus Pulposus: II. A Comparison of Computed Tomography (CT), Myelography, CT-Myelography, and Magnetic Resonance Imaging. Spine. 1989; 14(12): 1362-1367.
22. Kirkildy-Willis WH. Instability of the lumbar spine. 1985; 10(3): 253-291.
23. Cox JM. Age Incidence of Lumbar Disc Protrusion. Chap 2 In: (Ed. Cox JM) Low Back Pain Mechanism, Diagnosis and Treatment. Fifth ed. Williams & Wilkins. 1991; pp:106.

24. Rosenberg S, Allaert FA, Savarieau B, Perahia M, Valat JP. Groupe Rachis de la Societe francaise de rhumatologie: Compliance among general practitioners in France with recommendations not to prescribe bed rest for acute low back pain. *Joint Bone Spine*. Jan 2004; 71(1): 56-59.
25. Torsten TA. The Physical Therapy Approach. In: Frymoyer JM (ed): *The Adult Spine: Principles and Practice*, 2nd ed, Lippincot-Raven Publishers, Philedelphia. 1997; 1797-1804.
26. Borenstein DG, Wiesel SW, Boden SD. Clinical evaluation of low back pain, In: Borenstein DG, Wiesel SW, Boden SD (eds) *Low Back Pain, Medical Diagnosis and Comprehensive Management*, 2nd Ed., W.B. Saunders Comp, Philedelphia. 1995; 63-182, 595-650.
27. Waddel G. *The Back Pain Revolution*. Churchill Livingstone. 1998; 1-438.
28. Giles LG, Muller R. Chronic Spinal Pain. A Randomized Clinical Trial Comparing Medication, Acupuncture, and Manipulation. *Spine*. Jul 15, 2003; 28(14): 1490.
29. Cailliet R. *Bel Ağrısı Sendromları*. Çeviri Ed. Tuna N, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1994; 41-56.
30. Deyo RA. Nonsurgical Care of Low Back Pain. *Neurosurgery Clinics of North America*. 1991; 2(4): 851-862.
31. Staal JB, De Bie RA, De Vet HC, Hildebrant J, Nelemans P. Injection therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009; 34(1): 49-59.
32. Loupasis GA, Stamos K, Katonis PG. Seven-to 20-year outcome of lumbar discectomy. *Spine*. 1999; 24(22): 2313-2317.
33. Weber H. Lumbar discherniation. A controlled prospective study with ten years of observation. *Spine*. 1983; 8: 131-140.
34. Woertgen C, Rothoerl RD, Breme K. Variability of outcome after lubar disc surgery. *Spine*. 1999; 24(8): 807-811.

## **BÖLÜM 14**

### **POSTTORAKOTOMİ AĞRI SENDROMU**

Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Emre AKIN\*

\*Kurum: Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

E-posta: [suleymanemreakin@yahoo.com](mailto:suleymanemreakin@yahoo.com)

ORCID: 0000-0002-0641-5229



## GİRİŞ

Posttorakotomi ağrı sendromu (PAS) yaygın görülen torakotomi komplikasyonlarından biridir. Sendrom ilk olarak Amerikan cerrahlar tarafından 1944 yılında 2. Dünya Savaşı'nda torakotomi yapılan Amerikan askerlerinde persistan interkostal ağrı olarak rapor edilmiştir (1). International Association for the Study of Pain (IASP) tarafından yapılan PAS tanımı: “Cerrahi prosedürü takiben en az 2 ay sonra torakotomi skarı boyunca tekrarlayan veya devam eden ağrı” şeklindedir (2). Anestezi tekniklerinde gelişmeler sayesinde artan göğüs cerrahi girişimleriyle birlikte posttorakotomi ağrı daha iyi anlaşılır hale gelmiştir.

Torakotomi sonrası gelişen ağrı, akut dönemde solunum fonksiyonlarını belirgin şekilde bozarken, kronik dönemde ise – solunum fonksiyonlarını etkilemese de- belirgin şekilde yaşam kalitesini düşürmekte ve günlük aktiviteleri kısıtlamaktadır. Son yıllarda minimal invaziv cerrahi yöntemlerin popüler olması ve daha yaygın kullanılır hale gelmesi PAS'ı azaltsa da halen göğüs cerrahi komplikasyonları arasındaki önemini korumaktadır.

Bu bölümde nöropatik ağrı temelinde gelişen ve mekanizması tam olarak aydınlanmayan PAS'ın etyoloji ve patogenezi, göğüs cerrahi pratiğinde klinik özellikleri, tedavi ve korunma yöntemleri değerlendirilecektir.

## 1. PATOGENEZ VE İNSİDANS

Literatürde PAS insidansı %11 ile %80 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (3-5). Bu değişkenlik muhtemelen çalışmaların daha çok retrospektif yapılmış olması, sendromun şiddeti ve süresinin homojen bir tanımının olmaması, anestezi ve analjezik protokollerdeki farklılık, farklı ağrı değerlendirme ölçeklerinin kullanılması ve postoperatif takip süresi ile ilgilidir. Ayrıca, PAS insidansındaki yüksek değişkenlik, hastaların ağrıya karşı farklı tutumlarıyla da açıklanabilir (6).

PAS'lı hastalar ağrılarını kullanılan analjeziklere rağmen devam eden; yanıcı, saplayıcı, elektrik çarpması ya da şok etkisi şeklinde bir ağrı olarak tanımlarlar (7). Bununla birlikte, PAS bazen torasik insizyon bölgesinde karıncalanma ve kaşıntı hissi olarak tanımlanır. Son olarak, torasik duyu defisitleri, hastalar tarafından, duyu kaybı ve soğuğa karşı hipoestezi olarak tanımlanır (7,8). Bu nöropatik fenomenler esas olarak meme ve meme altı bölgeleri ile ipsilateral skapular ve interskapular bölgeler arasında yer alır. Risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, preoperatif dönemdeki ağrı, psikososyal faktörler, uygulanan operasyon çeşidi ve süresi ve operasyon esnasında uygulanan analjezik yöntemler sayılabilir.

PAS'a yol açan birçok mekanizma vardır ve patogenezi hala belirsizdir. Torakotomi ilişkili ağrı deneyiminin mekanizması karmaşıktır. Ciltten, kaslardan, kaburgalardan ve paryetal plevradan mekanoreseptörler ve nosireseptörler vasıtasıyla gelen uyarılar, interkostal sinirler aracılığıyla dorsal boynuza iletilir. Akciğer parankimi ve visseral plevradan gelen noksiyöz stimuluslar nervus vagus ve otonom sinir

sistemi aracılığı ile taşınırken; mediasten, diyafragma ve perikardiyal plevradan alınan uyarılar frenik sinir aracılığı ile merkezi sinir sistemine iletilir (9).

PAS ile postoperatif akut torakotomi ağrısı arasında yakın ilişki olduğu bildirilmiştir (10). İnterkostal sinirlerin doğrudan hasarı ve bunun sonucunda ağrı iletimi üzerindeki etkisi birincil rol oynuyor gibi görünmektedir. Periferik sinir yaralanmasından sonra birçok önemli periferik ve merkezi nöroseptif adaptasyon tanımlanmıştır (11). Torakotomi yapıldığı esnada kullanılan ekartörün basısına bağlı interkostal sinirde oluşan hasar ve insizyonda travma nedeniyle oluşan immun yanıt, sensorinöral sistemde periferik ve santral duyarlılığa yol açar. Oluşan bu duyarlılık nedeniyle operasyon skarında ağrı, hiperaleji, allodini gelişimi tetiklenir (12).

Periferik olarak, hasarlı sinirlere bağlı nöronlar tarafından oluşturulan efatik iletim veya “çapraz uyarım”, devam eden nöropatik ağrı için klinik olarak ilgili olabilecek, bozuk bir nöroseptif uyarıcı yolunu tetikleyebilir (11,13). Ayrıca bu nöronlarda gelişen hasar nedeni ile sodyum ve kalsiyum kanallarının ekspresyonu değişebilir (14,15). Bir hayvan modelinde duyuşal aksonlardan denerve alanlara doğru aksonların kollateral gelişmesi tanımlanmıştır, ancak bu çalışmada kollateral aksonların derecesi, sinir kesitinden sonraki hiperaleji derecesi ile orantılı değildi. Bu nedenle bu fenomenin rolü sınırlı görünmektedir (13). Bir diğer önemli rol, dorsal kök gangliyonunda sempatik sinir sistemi ile duyuşal sinir sisteminin doğrudan bağlanmasıyla oynanabilir (16). Bu nöral gelişimin tetikleyici sinyali



hala belirsizdir, ancak wallerian dejenerasyonu takiben nörotrofik faktörlerin ve sitokinlerin salınımının belirleyici olması muhtemeldir (17).

Bu sendromun gelişiminde santral mekanizmalar da rol oynar (13). Sinir hasarı, önemli derecede spinal kord reorganizasyonu ile bağlantılıdır. Mekanoseptörlerden gelen geniş çaplı, düşük eşikli A-beta lifleri, normalde yüksek eşikli A-delta ve C liflerinin sonlanması olan ve nosiseptif uyarıların hatalı yorumlanmasına yol açan lamina II'ye yanlış bir şekilde bağlanabilir (18). Kronik inflamasyona benzer şekilde periferik sinir hasarı, dorsal boynuz nöronlarının kalıcı hipereksitabilite durumuna bağlıdır. Bu süreç “santral sensitizasyon” olarak adlandırılır (19,20).

Uyarıcı amino asit glutamat, noksiyöz uyarımla ilgili ana uyarıcı nörotransmitter olarak bilinir. Birçok postsinaptik reseptör glutamat salınımı ile bağlantılıdır ancak güçlü kanıtlar, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör alt tipinin hem inflamasyon hem de santral sensitizasyonda ana rol oynadığını göstermektedir (21). Gama-aminobutirik asit (GABA) yolu, santral sinir sistemindeki ana inhibisyon sistemini temsil eder. Bu yolun farmakolojik inhibitörlerle baskılanması, doza bağımlı bir allodini ile ilişkilidir (22). Periferik sinir aksonotomisinden sonra, belki de reseptörün lokalize olduğu afferent nöron terminallerinin primer dejenerasyonu nedeniyle GABA reseptör seviyesi azalır. GABA aktivitesinde azalma, santral sensitizasyonda önemli bir rol oynayabilir (23). Santral sinir sisteminde ayrı bir nosiseptif modülasyon yolu, spesifik olarak adenosin dahil olmak üzere

purinerjik sistemdir. Nöropatik hastalar, hem dolaşımdaki kanda, hem de beyin omurilik sıvısında adenosin konsantrasyonunda bir azalma gösterir, bu da adenosinin kronik ağrının modülasyonunda eşzamanlı bir etkisi olduğunu düşündürür (24).

Son olarak, opioidlerin gelişen tolerans nedeniyle nöropatik ağrıyı gidermedeki azalmış etkisi yaygın olarak kabul edilmektedir, ancak bu fenomenin tam kapsamı tartışmalıdır. Opioidlerin doz yanıt işlevi, olumsuz bir şekilde sağa kaymış gibi görünmektedir. Bu klinik kanıt, periferik opioid etkisinin kaybı, spinal opioid reseptörlerinin kaybı ve fizyolojik opioid antagonizma sisteminde artan aktivite ile açıklanabilir (13).

## 2. ETYOLOJİ

Etyolojide torakotomi esnasında kullanılan ekartörlerin interkostal sinirde yaptığı hasar, kostakondral ayrışmalar, kostokondrit, eski iyileşmiş kot fraktürleri, lateral dekubit pozisyona bağlı omuzun ve kolun gerilmesi, postoperatif gelişen lokal infeksiyonlar, plevral efüzyon, lokal tümör rekürrensi ve psikososyal sorunlar etkilidir (25). Aynı zamanda hastanın kişilik özellikleri ve preoperatif dönemdeki anksiyete hali de önemli risk faktörleri arasındadır (26) (Tablo 1).

**Tablo 1.** PAS'ta etkili olan etyolojik faktörler (27)

|                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Predispozan faktörler</b>                                                                                                                                                 |
| Kadın cinsiyet                                                                                                                                                               |
| <60 yaş                                                                                                                                                                      |
| Genetik faktörler                                                                                                                                                            |
| Psikolojik faktörler                                                                                                                                                         |
| Preoperatif ağrı algısı ve analjezik tüketimi                                                                                                                                |
| <b>Perioperatif faktörler</b>                                                                                                                                                |
| Ameliyatın tipi (medyan sternotomi, bilateral transvers torakosternotomi, posterolateral torakotomi, kas koruyucu torakotomi ve video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ) |
| Ameliyatın kapsamı (interkostal sinir hasarı, göğüs duvarı rezeksiyonu, plörektomi ve pnömonektomi)                                                                          |
| Ameliyat sonrası ilk gün boyunca ağrının yoğunluğu ve süresi                                                                                                                 |
| <b>Postoperatif faktörler</b>                                                                                                                                                |
| Hastalık nüksü-kemoterapi ve radyoterapi                                                                                                                                     |
| Sosyal sonuçlar                                                                                                                                                              |

Genetik faktörler ve kronik ağrı arasında iyi dökümanate edilmiş karmaşık bir bağlantı vardır (28,29). Genlerin, ağrılı uyaranlara duyarlılık ve toleransta ve duygusal düzeyde ağrı deneyiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik bağlantıyı anlamada şimdiye kadar büyük adımlar atılmış olsa da, araştırmacılar, belirli kronik ağrı durumlarını birbirine bağlayan tek nükleotid polimorfizm çalışmalarının sonuçlarını yorumlarken dikkatli olunmasını tavsiye

etmektedir. Cerrahi sonrası kronik ağrı gelişen bir hasta kohortunda, 19 polimorfizmin azalan ağrı ile ilişkili olduğu, 23 polimorfizmin ise artan ağrı ile korele olduğu belirlenmiştir. Örneğin, beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) spesifik bir polimorfizmini taşıyan hastalarda, cerrahi sonrası kronik ağrı gelişme riski daha düşük bulunmuştur (30). Bu tip polimorfizmlerin spesifik olarak PAS ile ilişkili olup olmadığı ise belirsizdir.

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, belirli genlerdeki (HLA, COMT, OPRM1, TNF alfa, TRPA1) varyantların, hastaları kronik nöropatik ağrı gelişimine yatkın hale getirdiğini öne sürmüştür. Araştırmalar, kalıcı posttorakotomi ağrının tekli varyantla ilişkisini göstermede yetersiz kalsa da, çoklu varyantların rolünü vurgulamaktadır. 2900'den fazla cerrahi hastada yapılan yakın tarihli bir çalışmada, %37'sinde PAS gelişti ve araştırmacılar PAS varlığı ile anlamlı bir genetik ilişki bulamadılar. Bu nedenle, PAS insidansının daha çok hastanın cerrahi strese duyarlılığına bağlı olduğu ve tek bir genetik varyanta daha az bağlı olduğu görülmektedir (31). PAS'a karşı olan duyarlılığın klinik, davranışsal ve genetik özelliklerin kombinasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Uygulanan cerrahi girişimler torakotomi sonrası ağrı gelişimini etkilemektedir. Bu nedenle günümüzde mümkün oldukça minimal invaziv cerrahi yöntemler tercih edilmektedir. Landreneau ve ark. yaptığı geniş bir retrospektif araştırmada lateral torakotomi uygulananlara kıyasla VATS (video asisted thoracic surgery) olan hastalarda daha düşük ağrı insidansı bildirilmiştir (%30'a karşı %44)

(6). Bu çalışmada ağrı insidansındaki fark, yalnızca ameliyattan sonraki ilk yıl boyunca istatistiksel olarak anlamlıydı. Wildgaard ve ark. kalıcı postoperatif ağrı, sinir hasarı ve ağrıya bağlı fonksiyonel bozulma insidansının, torakotomiye kıyasla VATS ile daha düşük olduğunu bulmuşlardır (3).

### **3. TEDAVİ**

PAS'ta diğer nöropatik ağrılarda görüldüğü üzere tedavi zordur ve sonuçlar yüz güldürücü değildir. Ağrı tedavisine başlamadan önce nüks varlığı, primer hastalığın durumunun değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Günlük yaşam aktivitesini bozan ve yaşam kalitesini etkileyen ağrının hafifletilmesi semptomatik tedavinin temel hedefidir. Ağrı ve tedavisi, muhtemel ilaç yan etkileri konusunda hastanın bilgilendirilmesi hasta uyumunun arttırılması için önemlidir (33). Uyku bozuklukları, eşlik eden depresyon ve anksiyete gibi durumlar da tedaviye başlamadan önce dikkate alınmalıdır (34).

PAS'ı önlemek için göğüs cerrahisi sonrası gelişen ağrının erken dönemde etkin bir şekilde tedavi edilmesi gerekir. Postopereatif erken dönemde ağrı ile mücadele PAS'ı önlemekle birlikte diğer komplikasyonların da önüne geçmekte önem arz eder (Tablo 2).

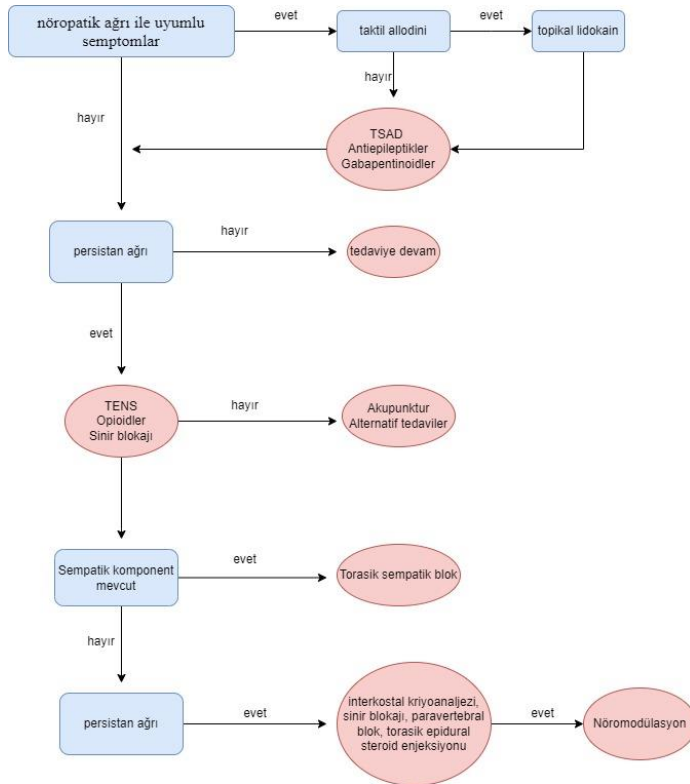
**Tablo 2.** Göğüs Cerrahisi Sonrası Yetersiz Ağrı Tedavisinin Sonuçları  
(35)

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| Artan pulmoner komplikasyonlar                                            |
| Uzun süreli trakeal entübasyon ve ventilasyon ihtiyacı                    |
| Uzun süreli yoğun bakım ünitesinde kalış                                  |
| Artan yeniden entübasyon ihtiyacı                                         |
| Uzun süreli hastanede kalış                                               |
| <b>Kronik kalıcı ameliyat sonrası ağrı (posttorakotomi ağrı sendromu)</b> |
| Azalmış sosyal veya duygusal veya zihinsel sağlık işleyişi                |
| Günlük yaşam aktivitelerine geç dönüş                                     |
| Azalan hasta memnuniyeti                                                  |

Postoperatif analjezi genellikle bölgesel anestezi ve sistemik ilaç kullanımına dayanır. PAS tedavisinde ilk basamak olarak non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), topikal anestezikler, trisiklik antidepresanlar (TSAD), antiepileptikler ve opioidler kullanılabilir. Eğer bu medikal tedavi seçenekleri yetersiz kalırsa daha invaziv olan dermal elektriksel sinir stimülasyonları, kriyonekroli, torakal sempatektomi ve epidural analjezi ile nöromodülasyon, spinal kord stimülasyonu ve akupunktur gibi tedavi yöntemleri denenebilir(4,34,36) (Resim 1) (Tablo 3).

**Tablo 3.** PAS'ı önlemek için analjezik yöntemler (35)

| Rejyonel analjezi teknikleri                                                                                               | Sistemik Analjezi                                                                       | Analjezik Yardımcı Maddeler                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| -Torasik epidural<br>-Paravertebral blok<br>-İntratekal opioidler<br>-İnterkostal sinir blokları<br>-İntraplevral analjezi | -Asetaminofen<br>-NSAİİ<br>-Siklooksijenaz (COX)-2-spesifik inhibitörleri<br>-Opioidler | -Steroidler (dexamethasone)<br>-Ketamin<br>-Gabapentinoidler (gabapentin and pregabalin) |

**Resim 1.** PAS yönetim algoritması. TSAD= trisiklik antidepresanlar, TENS = transcutaneous electrical nerve stimulation (4)

### 3.1. NSAİİ

NSAİİ'ler Cox-2 enziminin inhibisyonu yoluyla analjezik etkilerini gösterirler. NSAİİ'lerin postoperatif ağrıyı ve aynı zamanda opioid gereksinimlerini azalttığı gösterilmiştir. Multimodal analjezi tekniğinin önemli bir bileşeni olarak tavsiye edilmektedir. Göğüs cerrahisi geçiren hastalarda, NSAİİ'lerin opioid tüketimini yaklaşık %30 oranında azalttığı gösterilmiştir (35).

NSAİİ'lerin potansiyel yan etkileri arasında pıhtılaşma bozukluğu, gastrik irritasyon ve böbrek fonksiyon bozukluğu yer alır. Ayrıca önceden böbrek fonksiyon bozukluğu, hipovolemi, kalp yetmezliği, sepsis veya son dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda NSAİİ'lerden kaçınılmalıdır.

### 3.2. Antiepileptik İlaçlar

PAS tedavisinde kullanılan başlıca antiepileptik ilaçlar karbamazepin, okskarmazepin, lamotrijin, gabapentin ve pregabalindir. Antiepileptiklerin etki mekanizmaları nöronal membranları stabilize etmek, sinaptik inhibisyonu arttırmak veya sinaptik eksitasyonu azaltmak şeklinde özetlenebilir. Karbamazepin ve okskarmazepin eksitator nörotransmitter salınımını azaltmanın yanı sıra voltaja bağlı sodyum kanalı inaktivasyonuna neden olurlar. Diyabetik nöropati, postherpetik nevralji ve trigeminal nevraljide kullanılabilen bu ajanlardan okskarmazepinin yan etkisi daha az iken, karbamazepinin hem ilaç etkileşimi hem de yan etkileri daha fazladır (37).



Gabapentin ve pregabalin, gama-aminobütirik asidin yapısal analoglarıdır ve aynı etki mekanizmasına sahiptir. Spinal kordun dorsal boynuzlarındaki voltaj kapılı kalsiyum kanallarının  $\alpha$ -2- $\delta$  alt birimini modüle ederek çalıştıkları düşünülmektedir. Bu ilaçlar yaygın olarak nöropatik ağrının tedavisi için kullanılır. Cerrahi sonrası gelişen kalıcı ağrının doğası gereği nöropatik olduğu düşünüldüğünden, teorik olarak gabapentinoidler, ağrının önlenmesinde faydalı olabilir. Birkaç plasebo kontrollü randomize çalışmada, hem gabapentin hem de pregabalin ile ağrı skorlarında iyileşme ve opioid gereksinimlerinde azalma bildirilmiştir (38,39). Yakın tarihli bir sistematik incelemede, perioperatif pregabalinin ameliyattan sonra opioid tüketimini ve opioidle ilişkili yan etkileri azalttığı ortaya koyulmuştur. Ancak, bu çalışmada yan etki olarak görme bozukluklarının insidansı yüksekti (39). Bu ilaç grubunun diğer yan etkileri arasında baş dönmesi ve uyku hali bulunur. Gabapentoidlerin optimal dozu ve uygulama süresi bilinmemektedir. Bu ilaçların torakotomi sonrası ağrı sendromunun tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir; ancak, bu sendromu önleyip önleyemeyecekleri belirsizliğini korumaktadır.

### **3.3. TSAD**

TSAD grubundan olan amitriptilinin temel etki mekanizması, monoaminlerin (serotonin ve noradrenalin) geri alınımını önleyerek, inen inhibe edici sistemi aktive etmesidir. NMDA reseptör antagonisti etkisi de mevcuttur. Bununla birlikte; sodyum kanallarını bloke etmesiyle oluşan uzun etkili lokal anestezik etki gösterdiği bilinmektedir (40). Sürekli ve batıcı ağrıda etkili olan amitriptilinin

etkisi doza bağımlıdır ve yüksek dozlarda etkilidir. İskemik kalp hastalarında, ani aritmiye yol açabileceğinden özellikle yaşlı ve kardiyak sorunu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yan etkileri arasında sedasyon, ağız kuruluğu ve kilo artışı sayılabilir. Bazı çalışmalarda nöropatik ağrıda seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) ve serotonin–noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) plasebodan üstün bulunmuştur. En sık kullanılan ajanlar Venlafaksin ve Duloksetin'dir (34).

### 3.4. Opioidler

Opioid analjezikler, presinaptik ve postsinaptik opioid reseptörlerinde agonistlerdir. Opioidler sürekli ağrı ve allodinide etkilidir. Bu gruptan tramadolün etkinliği orta düzeydedir. Bulantı-kusma ve kabızlık gibi yan etkileri kısıtlayıcı olabilir. Fentanilin etkinliği yüksektir. Yan etkileri tramadole benzerdir. Yineleyen kullanımlarda bağımlılık gelişebilir (34).

### 3.5. Diğer Yöntemler

Topikal lidokain, tedavi edilen ciltte uyuşmaya neden olmadan ektopik periferik afferent lifler üzerindeki spesifik olmayan sodyum kanallarını bloke ederek ağrıyı hafifletir. İlgili bir sistemik absorpsiyon olmaksızın topikal uygulama, yalnızca eritem veya döküntü gibi lokal yan etkilerle birlikte iyi bir fayda/risk oranı sunar (35). PAS'ta yardımcı tedavi metodu olarak kullanılabilir.

Rejyonal anestezi tekniklerinden torakal epidural anestezi (TEA), torakotomi veya VATS uygulanan hastalara akut postoperatif ağrı

kontrolü amaçlı uygulanmaktadır. TEA'nın, PAS'ı azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (41,42). Günümüzde torakotomi sonrası ağrı kontrolünde TEA hala altın standart teknik olarak kabul edilmektedir (43).

Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), ağrıyı hafifletmek için, invaziv olmayan, hastanın evde kendisinin uygulayabileceği bir tekniktir. TENS sırasında, cilt üzerine ağrı olan bölgenin dermatomlarına uygun olarak bağlanan elektrotlar yardımıyla düşük frekanslı elektrik akımı uygulanır. Bu şekilde merkezi sinir sistemine noisepatif bilgilerin iletilmesini engelleyerek akut ve kronik ağrı için fayda sağlayabilir. Literatürde TENS kullanımıyla ilgili, kas-iskelet sistemi ve ameliyat sonrası ağrının hafifletilmesi açısından olumlu sonuçlar bildirilmiştir. PAS'ta medikal tedaviye yardımcı olarak opioid ihtiyacını azaltmak amacıyla kullanılabilir (44). TENS'in etkisiz olduğu sonucuna varan çalışmalar olmakla birlikte, bu yöntemin torakotomi sonrası ağrıyı ve analjezik ihtiyacını anlamlı ölçüde azalttığı; opioidlerle birlikte kullanımında analjezik etkiyi arttırdığı ve solunum fonksiyonlarına olumlu katkıda bulunduğu gösterilen çalışmalar da mevcuttur (45,46).

Son yıllarda, nöropatik ağrının gelişiminde rol oynayan süreçleri önlemek ve azaltmak için preemtif analjezi kullanımına ve ameliyat sırasında ve sonrasında ketamin uygulamasına büyük ilgi duyulmuştur. Preemtif analjezi (cerrahi müdahaleden önce yapılan analjezik müdahale) periferik ve santral duyarlılığın oluşmasını ve dolayısıyla ağrının artmasını ve uzamasını önlemek için uygulanan bir yöntemdir.

Ketaminin postoperatif ağrı kontrolü için kullanımında çelişkili sonuçlar mevcuttur (47,48).

PAS'lı hastaların maruz kaldığı nöropatik ağrı, uzun süreli ve karmaşık bir dizi nöroinflamatuvar olaydan sonra gelişir. Bu karmaşık olaylar dizisini değiştirmek, sadece ilaçları ve bölgesel analjeziyi değil, aynı zamanda psikolojik müdahaleleri de içeren uzun süreli bir multimodal tedavi yaklaşımı gerektirir. Minimal invaziv olanlar da dahil olmak üzere bir prosedürden önce anksiyete yaşayan hastaların oranı %50-70'dir (49). Torakotomi geçiren bir hasta için anksiyete kaynakları ağrı korkusu, kontrol kaybı, tanıdık olmayan ortam vb. olabilir. Bu preoperatif anksiyete şiddetli postoperatif anksiyeteye yol açabilir ve bunun da ağrı kontrolüne verilen yanıtın etkinliğini azalttığı gösterilmiştir.

PAS'ta tedavi planlaması diğer nöropatik sendromlardan farklı değildir. İlaç seçiminde etkinlikle beraber, etkinlik/güvenilirlik oranı da dikkate alınmalıdır. Eşlik eden hastalıklar, ilaç yan etkileri, kontrendikasyonlar, ağrı semptomları üzerindeki etkiler ve yaşam kalitesi tedavi sürecinde değerlendirilmelidir. Birinci seçenek olarak, gabapentinoidler ve TSAD'lar önerilmektedir. Opioidler potansiyel risk ve güvenilirlik konusundaki çelişkiler nedeni ile ikinci planda tercih edilmektedir (33).

## SONUÇ

PAS henüz tam olarak aydınlatılmış bir sendrom olmasa da tanımlanması ve patofizyolojisinin anlaşılmasında birçok ilerleme kaydedilmiştir. Minimal invaziv girişimlerin yaygınlaşmasıyla görülme

sıklığı azalmakla birlikte halen göğüs cerrahi pratiğinde önemli bir yer işgal etmektedir. Diğer nöropatik ağrılarda olduğu gibi tedavisi zordur. Hasta özelinde tedavi yaklaşımı belirlenmelidir. Klinik bakış açısından öncelik, hastaya en iyi yaklaşımı ve en doğru farmakolojik tedaviyi sağlamak için anesteziistler, cerrahlar ve hemşireler arasındaki sürekli işbirliğine dayanmaktadır. Etkin tedavi için rejyonel ve sistemik analjezik tekniklerin dahil olduğu farklı modalitelerin kullanıldığı multimodal analjezi önerilmektedir.

Sonuç olarak, PAS'ı önlemek için amaca en uygun ve en az travmatik cerrahi yöntem seçilmeli, interkostal sinir hasarı ve kot fraktörü gelişimi minimize edilmelidir. Aynı zamanda perioperatif dönemde hastanın kişisel ve psikolojik özellikleri dikkate alınarak sağlanan agresif ağrı kontrolü ile PAS insidansı azaltılabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Blades, B, & Dugan, D. J. (1944). War Wounds Of The Chest: Observed at the Thoracic Surgery Center, Walter Reed General Hospital. *Journal of Thoracic Surgery*, 13(4), 294-306.
2. Merskey, H. E. (1986). Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain*. S:138
3. Rogers, M. L., & Duffy, J. P. (2000). Surgical aspects of chronic post-thoracotomy pain. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 18(6), 711-716.
4. Gottschalk, A., Cohen, S. P., Yang, S., Ochroch, E. A., & Warltier, D. C. (2006). Preventing and treating pain after thoracic surgery. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 104(3), 594-600.
5. Ochroch, E. A., Gottschalk, A., Augostides, J., Carson, K. A., Kent, L., Malayaman, N. & Aukburg, S. J. (2002). Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 97(5), 1234-1244.
6. Landreneau, R. J., Mack, M. J., Hazelrigg, S. R., Naunheim, K., Dowling, R. D., Ritter, P. & Ferson, P. F. (1994). Prevalence of chronic pain after pulmonary resection by thoracotomy or video-assisted thoracic surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 107(4), 1079-1086.
7. Gotoda, Y., Kambara, N., Sakai, T., Kishi, Y., Kodama, K., & Koyama, T. (2001). The morbidity, time course and predictive factors for persistent post-thoracotomy pain. *European journal of pain*, 5(1), 89-96.
8. Guastella, V., Mick, G., Soriano, C., Vallet, L., Escande, G., Dubray, C., & Eschalier, A. (2011). A prospective study of neuropathic pain induced by thoracotomy: incidence, clinical description, and diagnosis. *PAIN®*, 152(1), 74-81.
9. Klafta, J. M. (2005). Impact of acute pain and its management for thoracic surgical patients. *Thoracic surgery clincs*, 849-65.

10. Perttunen, K., Tasmuth, T., & Kalso, E. (1999). Chronic pain after thoracic surgery: a follow-up study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 43(5), 563-567.
11. Gracely, R. H., Lynch, S. A., & Bennett, G. J. (1992). Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. *Pain*, 51(2), 175-194.
12. Maguire, M. F., Ravenscroft, A., Beggs, D., & Duffy, J. P. (2006). A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 29(5), 800-805.
13. Bridges, D., Thompson, S. W. N., & Rice, A. S. C. (2001). Mechanisms of neuropathic pain. *British journal of anaesthesia*, 87(1), 12-26.
14. Dib-Hajj, S. D., Fjell, J., Cummins, T. R., Zheng, Z., Fried, K., LaMotte, R., & Waxman, S. G. (1999). Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *PAIN®*, 83(3), 591-600.
15. Waxman, S. G., Kocsis, J. D., & Black, J. A. (1994). Type III sodium channel mRNA is expressed in embryonic but not adult spinal sensory neurons, and is reexpressed following axotomy. *Journal of neurophysiology*, 72(1), 466-470.
16. Jänig, W., Levine, J. D., & Michaelis, M. (1996). Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. *Progress in brain research*, 113, 161-184.
17. Ramer, M. S., Thompson, S. W., & McMahon, S. B. (1999). Causes and consequences of sympathetic basket formation in dorsal root ganglia. *Pain*, 82, S111-S120.
18. Woolf, C. J., Shortland, P., & Coggeshall, R. E. (1992). Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature*, 355(6355), 75-78.
19. Wall, P. D. (1991). Neuropathic pain and injured nerve: central mechanisms. *British medical bulletin*, 47(3), 631-643.

20. Coderre, T. J., Katz, J., Vaccarino, A. L., & Melzack, R. (1993). Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 52(3), 259-285.
21. Doubell, T. P. (1999). The dorsal horn: state-dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain. *Textbook of pain*, 165-181.
22. Yaksh, T. L. (1989). Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists. *Pain*, 37(1), 111-123.
23. Sivilotti, L., & Woolf, C. J. (1994). The contribution of GABAA and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. *Journal of neurophysiology*, 72(1), 169-179.
24. Guieu R, Peragut JC, Roussel P, et al. (1996) Adenosine and neuropathic pain. *Pain*; 68: 271- 4.
25. Landreneau, R. J., Wiechmann, R. J., Hazelrigg, S. R., Mack, M. J., Keenan, R. J., & Ferson, P. F. (1998). Effect of minimally invasive thoracic surgical approaches on acute and chronic postoperative pain. *Chest surgery clinics of North America*, 8(4), 891-906.
26. Bachiocco, V., Morselli-Labate, A. M., Rusticali, A. G., Bragaglia, R., Mastroilli, M., & Carli, G. (1990). Intensity, latency and duration of post-thoracotomy pain: relationship to personality traits. *Functional neurology*, 5(4), 321-332.
27. Della Corte, F., Mendola, C., Messina, A., & Cammarota, G. (2012). Post thoracotomy pain syndrome. *Front Lines of Thoracic Surgery*, 391-400.
28. Seltzer, Z. E. (2014). Nothing in pain makes sense except in the light of genetics. *Pain*, 155(5), 841-842.
29. Zorina-Lichtenwalter, K., Meloto, C. B., Khoury, S., & Diatchenko, L. (2016). Genetic predictors of human chronic pain conditions. *Neuroscience*, 338, 36-62.
30. Tian, Y., Liu, X., Jia, M., Yu, H., Lichtner, P., Shi, Y., ... & Persistent Pain after Surgery Study Investigators. (2018). Targeted genotyping identifies susceptibility locus in brain-derived neurotrophic factor gene for chronic postsurgical pain. *Anesthesiology*, 128(3), 587-597.



31. Montes, A., Roca, G., Sabate, S., Lao, J. I., Navarro, A., Cantillo, J., & Gendolcat Study Group. (2015). Genetic and clinical factors associated with chronic postsurgical pain after hernia repair, hysterectomy, and thoracotomy: a two-year multicenter cohort study. *Anesthesiology*, 122(5), 1123-1141.
32. Wildgaard, K., Ringsted, T. K., Hansen, H. J., Petersen, R. H., & Kehlet, H. (2016). Persistent postsurgical pain after video-assisted thoracic surgery—an observational study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 60(5), 650-658.
33. Yanık, F., & Karamustafaoğlu, Y. A. (2016) Kronik Posttorakotomi Ağrı Sendromu; Derleme. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*, 30(2), 105-111.
34. Baron, R., Binder, A., & Wasner, G. (2010). Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology*, 9(8), 807-819.
35. Romero, A., Garcia, J. E. L., & Joshi, G. P. (2013, June). The state of the art in preventing postthoracotomy pain. In *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* (Vol. 25, No. 2, pp. 116-124). WB Saunders.
36. d'Amours, R. H., Riegler, F. X., & Little, A. G. (1998). Pathogenesis and management of persistent postthoracotomy pain. *Chest surgery clinics of North America*, 8(3), 703-722.
37. Moulin, D. E., Clark, A. J., Gilron, I., Ware, M. A., Watson, C. P. N., Sessle, B., & Velly, A. (2007). Pharmacological management of chronic neuropathic pain—consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Research and Management*, 12(1), 13-21.
38. Ho, K. Y., Gan, T. J., & Habib, A. S. (2006). Gabapentin and postoperative pain—a systematic review of randomized controlled trials. *Pain*, 126(1-3), 91-101.
39. Zhang, J., Ho, K. Y., & Wang, Y. (2011). Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *British journal of anaesthesia*, 106(4), 454-462.
40. Sudoh, Y., Cahoon, E. E., Gerner, P., & Wang, G. K. (2003). Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics. *PAIN®*, 103(1-2), 49-55.

41. Sentürk, M., Özcan, P. E., Talu, G. K., Kiyan, E., Çamci, E., Özyalçın, S., & Pembeci, K. (2002). The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesthesia & Analgesia*, 94(1), 11-15.
42. Obata, H., Saito, S., Fujita, N., Fuse, Y., Ishizaki, K., & Goto, F. (1999). Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long-term post-thoracotomy pain. *Canadian Journal of Anesthesia*, 46(12), 1127-1132.
43. Wenk, M., & Schug, S. A. (2011). Perioperative pain management after thoracotomy. *Current Opinion in Anesthesiology*, 24(1), 8-12.
44. Carrol, E. N., & Badura, A. S. (2001). Focal intense brief transcutaneous electric nerve stimulation for treatment of radicular and postthoracotomy pain. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 82(2), 262-264
45. Erdogan, M., Erdogan, A., Erbil, N., Karakaya, H. K., & Demircan, A. (2005). Prospective, randomized, placebo-controlled study of the effect of TENS on postthoracotomy pain and pulmonary function. *World journal of surgery*, 29(12), 1563-1570.
46. Fiorelli, A., Morgillo, F., Milione, R., Pace, M. C., Passavanti, M. B., Laperuta, P., & Santini, M. (2012). Control of post-thoracotomy pain by transcutaneous electrical nerve stimulation: effect on serum cytokine levels, visual analogue scale, pulmonary function and medication. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 41(4), 861-868.
47. De Kock, M., Lavand'homme, P., & Waterloos, H. (2001). 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine?. *PAIN®*, 92(3), 373-380.
48. Annetta, M. G., Iemma, D., Garisto, C., Tafani, C., & Proietti, R. (2005). Ketamine: new indications for an old drug. *Current drug targets*, 6(7), 789-794.
49. Justus, R., Wyles, D., Wilson, J., Rode, D., Walther, V., & Lim-Sulit, N. (2006). Preparing children and families for surgery: Mount Sinai's multidisciplinary perspective. *Pediatric nursing*, 32(1).



## **BÖLÜM 15**

### **TORASİK ÇIKIŞ SENDROMU**

Uzm. Dr. Nuri DÜZGÜN\*

\*Kurum: Yozgat Şehir Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Yozgat, Türkiye  
E-posta: nuri.duzgun@hotmail.com  
ORCID: 0000-0002-5248-7442



## GİRİŞ

Torasik çıkış sendromu (TOS), subklavian damarların ve/veya brakial pleksusun torasik çıkıştan aksillaya doğru ilerlerken sıkışmasından kaynaklanan bir durumdur. Göğüs çıkım sendromu veya halk arasında omuz kapanı olarak da bilinir. Muhtemelen başvuran hastalarda ortaya çıkan semptomlardaki geniş çeşitlilik ve kesin bir tanı yöntemi olmaması nedeniyle, TOS'un spesifik anatomisi, etiyolojisi ve patofizyolojisi konusunda uzmanlar arasında bazı genel anlaşmazlıklar bulunmaktadır. TOS ile ilişkili semptomlar genel olarak vasküler (venöz ve arterial) ve nörojenik olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır. Nörojenik TOS (nTOS) çok daha yaygındır ve tipik olarak brakial pleksusun sıkışması sonucu ortaya çıkar. Vasküler TOS (vTOS) genellikle subklavian arter veya venin kompresyonunu içerir veya venöz yapıda trombüs oluşumuna sekonderdir. Torasik çıkıştaki herhangi bir anatomik anomali, hastayı TOS'a yatkın hale getirir. Yaygın anomaliler arasında anterior skalen kas (ASM), skalenus minimus kasının insersiyonundaki varyasyonlar, servikal kaburga, pektoralis minör insersiyonundaki varyasyonlar sayılabilir. Torasik çıkış sendromlu hastalarda fizik muayene ile kol hareket sınırlılığı kontrol edilir. Sonrasında MR çekimi ve tanıya yardımcı olarak vasküler darlık araştırılır. Şüpheli nTOS durumlarında, elektrofizyolojik sinir çalışmaları ve ASM blokları, TOS'un cerrahi dekompresyondan fayda görecektir TOS hastalarını belirlemede yardımcıdır. Cerrahide genellikle transaksiller yaklaşım, servikal kaburga eksizyonu için en geniş görüş alanı sağlayan yöntemdir. Daha

geniş bir görüş alanı gerektiğinde supraklaviküler ve infraklaviküler yaklaşımın birlikte uygulandığı kombine yaklaşım tercih edilir.

## **1. ANATOMİ**

### **1.1. Subklavian arter**

Subklavian arterler, üst ekstremitelerin birincil kan kaynağıdır. Sol subklavian arter doğrudan aortadan ayrılır, sağ subklavian arter ise brakiyosefalik arterden çıkar. Her bir subklavian arter, lateral olarak kavislenmeden, aksiller arter olmak üzere kostoklaviküler boşluk (ilk kaburganın üstünde, klavikulanın altında) aracılığıyla torasik çıkıştan çıkmadan önce boyuna doğru yukarıya yükselir. Klavikula, birinci kaburga ve ön ve orta skalen kaslarının yakınlığı nedeniyle, kostoklaviküler boşluk arteriyel kompresyonun en sık görüldüğü bölgedir.

### **1.2. Subklavian ven**

Subklavian venler üst ekstremitelerin venöz drenajını sağlar. Sol subklavian ven, torasik kanal drenajından şilus alır. Her iki tarafta da ven, subklavian arterle birlikte boyuna doğru yukarı çıkar. Daha sonra anterior skalen kasının önünden (skalen üçgenin dışında) ilerler ve iki yapıyı ayıran anterior skalen kas ile artere paralel olarak devam eder. Daha sonra aksiller ven olarak kostoklaviküler boşluktan çıkar. Anterior skalen kasına sadece medial ve anteriordan yaklaşarak ilerler. Subklavius tendonu ve kostoklavikular ligamanın inferior ve lateralinde uzanır. Bu seyir anterior skalen kasının anormal yerleşimi olan

hastalarda bulunan subklavian venin subklavius tendonuna karşı kompresyonunu açıklar (1, 2).

### **1.3. Brakiyal pleksus**

Brakiyal pleksus, omuz ve kolun çoğunu innerve eden C5 ila T1 sinir köklerinden oluşur. Sinir kökleri omurilikten çıkıp brakiyal pleksus gövdelerini oluştururken, skalen üçgen boyunca, subklavian arterin arkasında ve orta skalen kasın önünden geçip, ön ve arka bölümlere ayrılarak kostoklaviküler boşluktan çıkar.

#### **1.3.1. Frenik sinir**

Frenik sinir diyaframı innerve eder. Frenik sinirler her iki tarafta C3-C5'den çıkar. Akciğer ve kalp arasında geçerek diyafragma ulaşır. Bilateral subklavian venin posteriorunda anterior skalen kasın ön yüzeyi boyunca aşağıya iner (1).

#### **1.3.2. Nervus torasikus longus**

Uzun torasik sinir, serratus anterior kasını innerve eder ve C5-7'nin dallarından oluşur. C5 ve C6 dalları, orta skalen kas boyunca ilerler, burada kası birleştirir ve ilk kaburganın yan kenarını geçen tek bir sinir olarak kasta çıkar.

#### **1.3.3. Nervus dorsalis skapula**

Dorsal skapular sinir, eşkenar dörtgen kasları ve levator skapula kasının bir kısmını innerve eder. C5'ten doğar, uzun torasik sinirin C5 dalı ile kısa bir süre seyahat eder ve daha sonra lateral kenarından aşağı inmek için orta skalen kasın üstünden ayrılır (1).



### **1.3.4. Servikal Sempatik Sinir Zinciri**

Servikal sempatik sinir zinciri, otonom sinir sisteminin bir parçasıdır ve servikal transvers süreçlerin ön yüzeyi boyunca ilerler. Teknik olarak torasik çıkışta yer almamasına rağmen, torasik çıkışı dekompresyona yönelik operasyonlar, özellikle orta skalen kas kostotransvers boşlukta proksimal kaburgadan serbest bırakıldığında, sempatik zincir yaralanabilir. Sempatik zincirin yaralanması Horner Sendromu ile sonuçlanır, ancak bu genellikle kendi kendini sınırlar.

### **1.4. Birinci Kaburga**

İlk kaburga T1 vertebra gövdesinden başlayarak manubriuma katılır. T1 vertebra gövdesi ve manubrium ile birlikte birinci kaburga, göğüs kafesi girişi veya üst göğüs açıklığı olarak da bilinen üst göğüs kafesinin açıklığını oluşturur. Anormal birinci kaburgalar, ikinci kaburga ile kaynaşma eğilimindedir ve genellikle daha incedir. Genellikle radyografide servikal kaburgalar gibi görünürler ancak T1 kökenleri ile ayırt edilebilirler. Anormal birinci kaburgalar, servikal kaburgalarda olduğu gibi benzer patolojiyle sonuçlanır. Öncelikle arteriyel veya nörojenik TOS ile ilişkilidirler. Bununla birlikte, kemik anormallikleri olan hastaların çoğunun asemptomatik olduğuna dikkat edilmelidir.

### **1.5. Servikal Kaburga**

Servikal kaburga, çoğunlukla yaygın olarak C7 servikal vertebra gövdesinden anormal olarak ortaya çıkar. İlk olarak Galen ve Vesalius 8 tarafından diseksiyonlarda tanımlanmıştır. Servikal kaburgalar,

normal birinci kaburgaya füzyon veya gerçek bir eklem ile bağlanır. İnsidans yetişkin popülasyonun %0,1 ila %6'sında bildirilmektedir ve kadınlarda daha sıktır (2, 3).

## **1.6. Yumuşak doku anormallikleri**

Bir aksesuar kas olan skalenus minimus, TOS'lu hastaların %30 ila %50'sinde bulunabilir; subklavian arter ile T1 kökü arasındaki ilk kaburgaya bitişir (4, 5). Paget Schroetter Sendromu (PSS) üst ekstremité venlerinin trombozu ile karakterize genellikle genç bireylerde görülen nadir bir sendromdur (4).

### **1.6.1. Fibromusküler bantlar**

%34 oranla TOS etyolojisinde ilk sırada yer almaktadır. Toraks üst çıkışında servikal kosta, 1.kosta ve sternum arasında değişik yönlerde seyreden oluşumlardır. Görülme sıklığı opere olanlarda %90, kadavralarda %33'tür.

## **2. SEMPTOMLAR**

TOS'un vasküler formları venöz veya arteriyel olabilir. Venöz kompresyona bağlı üst ekstremitéde ödem ve siyanoz gelişir. Hastalar bazen sadece torasik kollateral venöz dolaşım ile başvurabilir. Arteriyel belirtiler, üst ekstremitéde iskemi veya pozisyonel vazomotor bozukluklardan oluşur. Vertebral arter basısına bağlı vertebrobaziller yetmezlik belirtileri veya Raynaud fenomeni görülebilir (6). Kollar kaldırıldığında üst ekstremitéde vasküler semptomların varlığında TOS tanısı nispeten basittir, ancak venöz formlar TOS'un %2 ila 3'ünü ve arteriyel formlar yaklaşık %1'i oluşturur (7). Bununla birlikte, vasküler

bulguların varlığı, ağırlıklı olarak nörolojik bir TOS formunun varlığında tanıyı yönlendirmeye yardımcı olabilir.

Roos'a göre nörolojik TOS formları, tüm TOS vakalarının %97'sini oluşturur (6). Tipik olarak C8-T1 dağılımındaki semptomlardan sorumludurlar (kolun medial yönü, önkol ve elin ulnar sınırı), ancak C7 sinir kökü ve bazen brakial pleksusun üst gövdesi (C5-C6) sorumlu olabilir. Ameliyat öncesi en rahatsız edici 3 semptomun istirahatte ağrı (vakaların %87'si), uyuşukluk hissi (vakaların %66'sı) ve güç kaybı (vakaların %55'i) olduğu bildirilmiştir. Hastalar genellikle belirsiz, kötü tanımlanmış ve tutarsız semptomlar bildirir. Genellikle kolların kaldırılmasını gerektiren aktiviteler sırasında (çamaşır asmak, saç taramak vb.) zorlanmalar hastaların ortak şikayetidir. Ağır yüklerin taşınmasıyla ilgili fonksiyonel bozulma ve ağrı sıktır ancak daha az spesifiktir. Karpal veya ulnar tünel sendromu tedavisinden sonra kalıcı semptomlardan TOS sorumlu olabileceği için akılda tutulmalıdır (7, 8, 9).

### **3. FİZİK MUAYENE**

#### **3.1. Fizik muayene testleri**

##### **3.1.1. Adson testi**

Klinisyen radyal nabz palpe eder. Hasta başını test yapılan tarafa doğru lateral fleksiyon ve ekstansiyona getirir. Bu sırada hastanın kolu 15 derece abduksiyona, dış rotasyona ve ekstansiyona alınır. Hastadan derin bir nefes alıp tutması istenir, bu sırada nabzın kaybolması veya

kola yayılan ağrı, uyuşma, güçsüzlük, parestezi gibi şikayetlerin oluşması durumunda test pozitif kabul edilir (5).

### **3.1.2. Hiperabduksiyon testi (Wright testi)**

Omuz 180 derece hiperabduksiyona getirilerek dirsek bükülür. Radial arterde nabız kayboluyorsa torasik çıkışta bası olduğunun göstergesidir (10).

### **3.1.3. Abduksiyon-eksternal rotasyon testi (Roos testi)**

Omuz abduksiyonda alınıp kol eksternal rotasyon ile 90 derece kaldırılır. Dirsek kırılır ve sürekli elin açılıp kapatılması istenir. Hastada semptom gelişirse test pozitif kabul edilir (6).

### **3.1.4. Kostoklavikular test (Halsted testi)**

Asker pozisyonu da denir. Radial nabız palpe edilirken hasta esas duruş pozisyonuna gelir. Derin bir inspiryum yapılır, omuzlar geriye ve aşağıya doğru verilerek baş ekstansiyona getirilir. Nabızın kaybolması halinde TOS şüphesi kuvvetlenecektir.

### **3.1.5. Basınçlı provakasyon testi**

Supraklavikular fossada brakiyal pleksus üzerine elle bası oluşturarak yapılır. Bası TOS'lu olguların ellerinde paresteziye yol açar. Testin etkinliğini kollara hiperabduksiyon yaptırarak hızlandırabiliriz. Bu testlerin hiçbirisi TOS'ta altın standart değildir. Hastaların büyük çoğunluğu nörojenik şikayetlerle başvurduğu için sadece vasküler basıyı değerlendiren bu testler tanı koymada yetersiz kalabilir.

#### 4. RADYOLOJİK İNCELEMELER

Servikotorasik standart radyografiler, servikal bir kaburga veya uzamış bir C7 transvers prosesi gösterebilir. Servikal kaburgaların sadece %5 ila %10'u TOS ile ilişkili olduğundan, böyle bir anormallik tek başına TOS tanısını doğrulamak için yeterli değildir (11, 12). Manyetik rezonans inceleme (MR), TOS tanısı için sınırlı bir görüntüleme yöntemidir (13). Bununla birlikte, tümör veya servikal diskopati ayırıcı tanısında MR incelemeye başvurulmalıdır.

Statik ve dinamik vasküler muayeneler (Doppler ultrason ve anjiyografi) sadece vasküler klinik belirtilerin varlığında faydalıdır. Vasküler muayenelerin izole nörolojik formlarda sınırlı tanısal değeri vardır (14). Dinamik vasküler kompresyonun varlığının TOS ile eş anlamlı olmadığı unutulmamalıdır.

Üst ekstermite sinirlerinin elektrofizyolojik (elektromiyografi EMG) çalışmaları nörojenik TOS'un kanıtlanmasında tek ve güvenli tanı yöntemidir. TOS ile birlikte bulunabilen servikal diskopati veya karpal tünel ayırıcı tanısında kesin sonuç veren bir yöntemdir.

Ulnar sinir kökleri yerleşim yeri nedeniyle torasik çıkış anomalilerinden en fazla etkilenen sinirsel oluşumdur. Bu nedenle ulnar sinir iletim hızı ölçümü (USİH) TOS hastalarda tanısal amaçlı kullanılmaktadır. Ulnar sinir iletim hızı ortalama 72m/sn'dir. USİH' in 70m/sn'nin altında olması torasik çıkışta basıyı gösterir. TOS hastalarında USİH ortalama olarak 32-65m/sn arasında değişmektedir.

## 5. AYIRICI TANI

TOS semptomlarının karışık ve belirsiz doğası nedeniyle, birçok tanımlanamayan ağrı bozukluklarının TOS ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Sıklıkla karıştırılan bir bozukluk pektoralis minör sendromudur. Pektoralis minör sendromu (PMS), ön göğüs duvarında, trapezius kasında ve skapula üzerinde ağrı ile kendini gösterir, ancak aynı zamanda kol ve el ağrısı veya parestezi ile de ilişkilidir. PMS, sinirlerin torasik çıkışta değil, pektoralis minör kası tarafından sıkıştırılmasından kaynaklanır. Servikal diskopatide MR ayırıcı tanıda çok yardımcıdır. Sadece göğüs ağrısı yakınması olan kişilerde dikkat edilmesi gereken patoloji angina pektoristir.

TOS ile ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardan bazıları:

- Brakiyal pleksus yaralanmaları
- Servikal omurga yaralanmaları
- Servikal radikülopati
- Omuz sıkışma sendromu
- Dirsek veya önkol aşırı kullanım yaralanmaları
- Akromiyoklaviküler eklem yaralanması sayılabilir.

## 6. TEDAVİ

Torasik outlet sendromunun iki ana tedavi sınıflandırması vardır; konservatif tedavi veya cerrahi tedavi. Çoğu doktor, güç kaybına neden

olan semptomları olan hastalar ve şiddetli kompresyonu olan hastalar dışında, başlangıçta konservatif tedaviyi önerir.

Konservatif tedavi, yaşam tarzı değişiklikleri, fizik tedavi (PT) ve rehabilitasyondan oluşur. Yaşam tarzı değişiklikleri, gelecekteki nüksleri tedavi etmek ve önlemek için çok önemlidir. Postural düzeltme, hastaların semptomlarını hafifletebilen bir yöntemdir. Hastanın kol üstü pozisyonlarında uyumaktan kaçınması gerektiğinden, hastanın uyuma şekli de dikkat gerektirir. Hasta işyerinde tekrarlayan hareketler kullanıyorsa, basıncı azaltmak için destek sağlamak için önleyici ateller ve pedler kullanılmalıdır.

Fizik tedavi, TOS'tan muzdarip hastalar için ilk tercih edilen tedavidir. Birçok hasta için durumun nedeni kas dengesizliğidir. Fizik tedavi, bozulmuş yapılar üzerindeki baskıyı azaltmak için torasik çıkış çevresindeki kasları güçlendirmeyi amaçlar. Yayınlanmış çalışmalar, semptomlarını yönetmek ve hafifletmek için bu terapiyi kullanan hastalarda olumlu sonuçlar göstermiştir (15).

Daha ciddi TOS vakalarında, üst ekstremité DVT'leri veya kan damarlarında kompresyon nedeniyle yapısal hasar veya önemli komplikasyonlar meydana gelebilir (16). Bu komplikasyonlar tedavi edilip düzeldikten sonra hasta rehabilitasyona tabi tutulmalıdır. Fizik tedavi gibi, torasik çıkışın kaslarını güçlendirmeyi amaçlar, ancak aynı zamanda bu fonksiyon kaybedilirse normal fonksiyonun yeniden kazanılmasını da kapsar. Şiddetli şikayetleri olan hastalarda bile konservatif tedavi hala önerilen birinci basamak tedavidir.

Yönetim stratejileri, TOS'un altında yatan etiyolojiye bağlıdır. nTOS'un başlangıç tedavisi konservatif önlemlerden oluşurken, ilerleyici semptomları olan vTOS veya nTOS olgularında cerrahi tedavi düşünülebilir.

nTOS için uygun konservatif tedavide tam bir fikir birliği yoktur. Ancak hasta eğitimi, TOS'a özel rehabilitasyon ve farmakolojik tedavileri içeren multimodal bir tedavi yaklaşımı olumlu sonuçlar göstermiştir. Rehabilitasyon, nTOS için cerrahi olmayan ilk tedavi olarak önerilir ve hasta eğitimini (postural düzelme, kilo kontrolü, gevşeme teknikleri), aktivite modifikasyonunu ve TOS odaklı fizik tedaviyi (aktif germe, hedeflenen kası güçlendirme vb.) içermelidir (17). Yapılan bir çalışmada, 6 aylık fizik tedaviyi takiben nTOS' lu 42 hastanın 25'inde semptomatik rahatlama olduğu görülmüştür (18).

Farmakolojik müdahaleler genellikle semptomatik rahatlama sağlar. Nöropatik ağrı için analjezikler (NSAID'ler ve/veya opioidler) ile adjuvan olarak kas gevşeticiler, antikonvülsanlar ve/veya antidepresanlar içerir (19).

nTOS'un fizik tedavisi ve konservatif tedavisi, cerrahi müdahale düşünülmeden önce en az 4-6 ay sürmelidir (20). Ancak arteriyel veya venöz TOS'lu hastalarda ilk müdahale çoğunlukla cerrahidir. Arteriyel veya vasküler TOS'u olan hastalarda ilk olarak kateterle yönlendirilen tromboliz ve sistemik heparin tedavisi yoluyla bir antikoagülasyon denenebilir (20). Hafif üst ekstremitte iskemisi vakalarında, kateterle yönlendirilen tromboliz perfüzyonu eski haline getirebilir. Bu önlemlere yanıt vermeyen semptomlar ameliyat gerektirir.



Çoğu cerrahi adayda, geçmeyen ağrı veya giderek kötüleşen üst ekstremité zayıflığı mevcuttur. Tercih edilen cerrahi, tipik olarak vasküler cerrahlar tarafından gerçekleştirilen brakiyal pleksus dekompresyonunu hedefleyen ilk kaburga rezeksiyonudur. Ameliyat göğüs cerrahları, beyin cerrahları, ortopedi cerrahları ve plastik cerrahlar tarafından da yapılabilir (21). nTOS'ta, bir skalenektomi veya skalenotomiye ek olarak ilk kaburga çıkarılır.

İlk kaburganın çıkarılmasıyla brakiyal pleksus dekompresyonuna yönelik üç cerrahi yaklaşım mevcuttur. Bunlar transaksiller, supraklaviküler ve infraklaviküler tekniklerdir. Her yaklaşımda, kesin olarak üstün bir teknik olmaksızın iyi sonuçlar elde edilmektedir (22). Transaksiller ve supraklaviküler yaklaşımlar daha sık kullanılır. Supraklaviküler yaklaşım, ilk kaburganın küçük bir bölümünü ortaya çıkarmak için orta ve ön skalen kaslarının skalenektomisini gerektirir. Böylece kompresyon alanı kolayca açığa çıkar. Transaksiller yaklaşım, aksillada pektoralis major ile latissimus dorsi arasındaki ilk kaburgaya ulaşarak gerçekleştirilir. Hasta lateral pozisyondayken, aksiller damar sisteminin ve sinirlerin dikkatli bir şekilde diseksiyonu birinci kaburgayı açığa çıkarabilir.

## SONUÇ

TOS kan damarlarının veya sinirlerin sıkıştığı ve etkilenen bölgede uyuşma, karıncalanma, güçsüzlük gibi spesifik olmayan semptomlar bütünüdür. Görüntüleme yöntemleri TOS'u teşhis etmekte gerekli ancak yeterli değildir. Fizik tedavi gibi cerrahi olmayan tedavi modaliteleri tedavinin ilk basamağıdır ve hastalarda genellikle

konserve tedavî sonrası ciddi düzelmeler olur. Daha ağır vakalarda botoks enjeksiyonları ve cerrahi müdahale gibi daha invaziv tedavî yöntemleri de kullanılmaktadır. TOS kontrol edildiğinde ve hasta semptomsuz olduğunda, nüksü önlemek için hastanın idame fizik tedavî alması gerekebilir.

## KAYNAKLAR

1. Sanders RJ. Anatomy of the thoracic outlet and related structures. In: Illig KA, Thompson RW, Freischlag JA, et al., editors. Thoracic outlet syndrome. Springer, London; 2013. p.17–24.
2. Klaassen Z, Sorenson E, Tubbs RS, et al. Thoracic outlet syndrome: a neurological and vascular disorder. Clin Anat 2014; 27: 724–32.
3. Etter L. Osseous abnormalities of the thoracic cage seen in forty thousand consecutive chest photo roentgenograms. Am J Roentgenol 1944; 51: 359–63.
4. Atasoy E: Thoracic outlet syndrome: Anatomy. Hand Clin 2004; 20(1): 7–14.
5. Brantigan CO, Roos DB: Diagnosing thoracic outlet syndrome. Hand Clin 2004; 20(1): 27–36.
6. Roos DB. Thoracic outlet syndromes: Update 1987. Am J Surg. 1987; 154: 568–73.
7. Hérard J, Le Dû C, Corcia P, Laulan J. Devenir à long terme, clinique et électrique, des syndromes du canal carpien opérés. Facteurs pronostiques cliniques. 42e congrès du GEM; Paris décembre. 2006.
8. Lascar T, Laulan J. Cubital tunnel syndrome: a retrospective review of 53 anterior subcutaneous transpositions. J Hand Surg. 2000; 25B: 453–6.
9. Smith TM, Sawyer SF, Sizer PS, Brismée JM. The double crush syndrome: a common occurrence in cyclists with ulnar nerve neuropathy-a case-control study. Clin Sport Med. 2008; 18: 55–61.
10. Wright IS: The neurovascular syndrome produced by hyperabduction of the arms. Am Heart J 1945; 29: 1-19.
11. Kieffer E. Actualités de chirurgie vasculaire. Paris: A.E.R.C.V. éditions; 1989. Les syndromes de la traversée thoraco-brachiale.
12. Adson AW. Surgical treatment for symptoms produced by cervical ribs and the scalenus anticus muscle. Clin Orthop. 1986; 207: 3–12.
13. Narakas AO. The role of thoracic outlet syndrome in the double crush syndrome. Ann Chir Main. 1990; 9: 331–40.

14. Laulan J, Bacle G. Cervicoscapulagies professionnelles. Masson; Paris: 2010. Défilé thoracobrachiaux: formes pures et formes complexes; pp. 61–67.
15. Freischlag J, Orion K. Understanding thoracic outlet syndrome. Scientifica (Cairo). 2014; 2014: 248163.
16. Yunce M, Sharma A, Braunstein E, Streiff MB, Lum YW. A case report on 2 unique presentations of upper extremity deep vein thrombosis. Medicine (Baltimore). 2018 Mar; 97(11): e9944.
17. Huang JH, Zager EL. Thoracic outlet syndrome. Neurosurgery. 2004; 55(4): 897–902.
18. Kuhn JE, Lebus GF, Bible JE. Thoracic outlet syndrome. J Am Acad Orthop Surg. 2015; 23(4): 222–232.
19. Brooke BS, Freischlag JA. Contemporary management of thoracic outlet syndrome. Curr Opin Cardiol. 2010; 25(6): 535–540.
20. Vemuri C, McLaughlin LN, Abuirqeba AA, Thompson RW. Clinical presentation and management of arterial thoracic outlet syndrome. J Vasc Surg. 2017.
21. Burt BM. Thoracic outlet syndrome for thoracic surgeons. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018; 5: 5.
22. Povlsen B, Hansson T, Povlsen SD. Treatment for thoracic outlet syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2014.



## BÖLÜM 16

### HİPERHİDROZİS VE TEDAVİSİ

Dr. Öğr. Üyesi Hasan Ekrem ÇAMAŞ\*

\*Kurum: Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye  
E-posta: hasanekremcamas@hotmail.com  
ORCID: 0000-0003-0212-0439



## GİRİŞ

Terleme, vücut sıcaklığını sabit tutmaya yarayan fizyolojik bir süreçtir. Terlemede eklin ve apokrin bezler rol oynar (1,2). Eklin bezler tüm vücutta yaygın şekilde bulunurken, apokrin bezler en sık aksiller ve genital alanda bulunmaktadır (2,3).

Hiperhidrozis bireyin genel veya bölgesel olarak aşırı terlemesine denir. Bireyin günlük aktivitelerini ve psikososyal durumunu etkileyebilen bir durum olmasının yanı sıra kişiler arası ilişkilere ve üretkenliğe de zarar verebilir. Hiperhidrozisin toplumda görülme sıklığını %1-3 arasında olduğu belirtilmekte olup kültür, iklim ve hiperhidrozis tanımlamasındaki değerlendirme farklarından dolayı değişkenlik gösterebilir (2). Eklin bezlerindeki kolinerjik reseptörlerin aşırı uyarılmasından kaynaklanır (4). Primer ve sekonder olarak iki başlık altında incelenir. Primer hiperhidrozis idiyopatik olup genellikle fokal olarak gözlenir. En sık görüldüğü yerler; avuç içleri, koltuk altları, ayak tabanları ve baş-boyun bölgeleridir (5). Hastaların en sık başvurma sebepleri sırasıyla palmar ve aksiller bölgedeki aşırı terlemelerdir. Görülme sıklığı açısından cinsiyet farkı gözetmez. Adölesan ve genç erişkinlerde daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir. Karakteristik olarak palmar semptomlar erken çocuklukta, aksiller semptomlar ergenlik döneminde başlar. Ayrıca kraniyofasiyal semptomlar erişkin ve/veya ergenlik döneminde kötüleşebilir (6).

Sekonder hiperhidrozis altta yatan başka bir bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkar. Başlıca nedenleri ise obezite, hipertiroidizm, diabetes



mellitus, feokromasitoma, enfeksiyondur. Bunların arasında en sık neden de obezitedir (5).

Hiperhidrozisin patofizyolojisi bilinmemekle birlikte, nedeni duygusal strese santral sinir sisteminin verdiği anormal bir tepki olabilir, ayrıca kendiliğinden ve aralıklı olarak ortaya çıkabilir. Ek olarak, genetik geçiş gösterebildiği, hiperhidrozlu hastanın ailesindeki diğer bireylerde de görülebildiği bildirilmiştir (7,8).

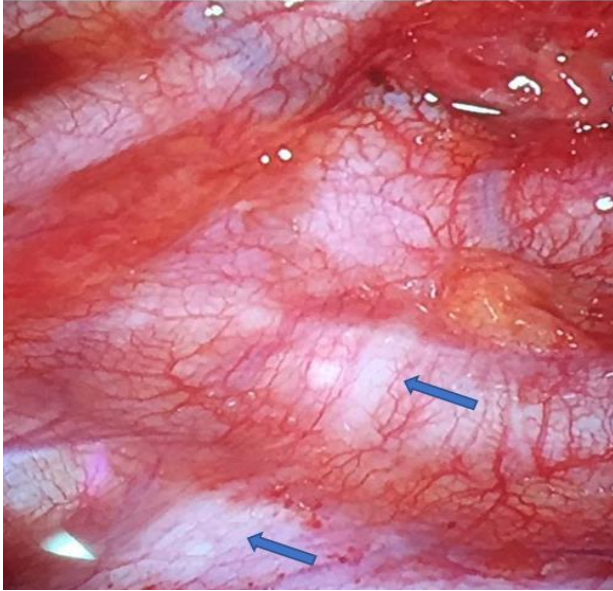
## **1. ANATOMİ**

Trunkus sempatikus, kosta başlarının hemen yanından yukarıdan aşağı doğru inen gangliyonlardan ve bunları birbirine bağlayan fasikuluslardan oluşan üzeri parietal plevra ile örtülü bir zincirdir. Birinci servikal vertebradan başlayıp koksikte sonlanır (9). 12 adet gangliyon ve onları birleştiren sinir liflerinden oluşur. Bu gangliyonlar rami communicantes albi ile medulla spinalisteki merkezlerle iletişim kurar (9-12).

Sempatik zincir lifleri; torasik gangliyonlar ve interkostal sinirlerin birleşiminden meydana gelir. Boyunda ve toraksta ilerlerken omurilikten gelen pregangliyonik lifleri, assendan ve dessendan postganglionik lifleride alır (12). Üst ekstremitenin en vazokonstrüktör lifleri T2-3 köklerinden çıkar. Özellikle elin vazomotor ve psödomotor (terleme) sinirlerinde, T2 çıkışı en önemli sempatik innervasyondur. Aksiller sempatik innervasyon ise esasen T4-T5'ten kaynaklanır (10,12). Bunun yanında gangliyonlar arasında oluşabilen alternatif sinir yolları gözlenebilir. En sık görüneni, T1 (1. kaburga hizası) ve T2

arasında bulunan kuntz siniridir (12). Bu bağlantılar T1'den T4'e kadar ki olan rami kominikantesler arasında da gözlenebilmektedir ve bu ameliyat anında akılda tutulması gereken bir husustur. Alternatif yollar nedeniyle, sempatik zincirin bağlantısı kesilse bile sinir iletimi brakial pleksusa ulaştırılmaktadır (13).

Cerrahın dikkat etmesi gereken diğer bir anatomik yapı, C8 ve T1 gangliyonunun birleşerek oluşturduğu stellat gangliyonudur. Diğer gangliyonlardan daha büyüktür. Göz küresi, göz kapağı ve pupil innervasyonunu sağlar. Yaralanması halinde o tarafta miyozis, pitozis ve anhidrozis ile karakterize Horner Sendromu gelişir. Bu sebeptendir ki günümüzde T2 ve üstü seviyeler de cerrahi müdahaleler artık önerilmemektedir.



**Resim 1.** Sol hemitorakstaki trunkus sempatikus

## 2. TANI

Tanıda ilk basamak primer hiperhidrozis ve sekonder hiperhidrozis ayrımının yapılmasıdır.

### 2.1. Primer Hiperhidrozis

Olguların %90'dan fazlası primer hiperhidrozistir. Primer hiperhidrozis tanı ve hastalık seviyesinin belirlenmesi için yeterli bir test ve çalışma mevcut değildir.

#### 2.1.1. Tanı Kriterleri

1. Belirgin bir neden olmaksızın en az 6 aydır devam eden fokal, belirgin ve aşırı terleme
2. Aşağıdaki kriterlerden en az 2 tanesinin tespit edilmesi:
  - Bilateral ve nispeten simetrik
  - Günlük aktivitelerinin olumsuz etkilenmesi
  - Haftada en az bir terleme atağının olması
  - Başlangıç yaşının 25'den küçük olması
  - Ailede hiperhidroz öyküsü olması
  - Uyku sırasında fokal terlemenin kesilmesi
3. Sekonder hiperhidrozis nedenlerinin dışlanması (14).

## 2.2. Sekonder Hiperhidrozis

Sekonder hiperhidrozis olguların %10'nunda görülmekte olup, altta yatan nedenlerin saptanması için ayrıntılı laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulabilmektedir. En sık sebebi obezitedir, vücut kitle endeksi (BMİ) 28'in üstünde olan bireylerde daha çok gözlenir. Terlemenin uykuda devam etmesi ise tipiktir. Sekonder hiperhidrozis yapan nedenleri vücutta etki ettiği bölgelere göre genel, bölgesel, fokal nedenler olarak ayırmak mümkündür.

Sekonder genel hiperhidrozis nedenleri; ilaçlar, obezite, uyuşturucu madde bağımlılığı, enfeksiyonlar, malignite, kardiyak problemler, akciğer rahatsızlıkları, nörolojik bozukluklar, endokrin sistemini tutan hastalıklardır.

Sekonder bölgesel hiperhidrozis nedenleri ise en sık inme, periferik sinir hasarı, omurilik lezyonları, nöropati şeklinde sıralayabiliriz (14).

Sekonder fokal hiperhidrozis nedenleri aurikulotemporal sendrom, ekrin nevüs, anksiyete bozukluğu, nörolojik rahatsızlıklar, malignitelerdir (14). Primer hiperhidrozis tanısı koyabilmek için sekonder nedenlerin mutlaka ekarte edilmesi gereklidir.

**Tablo 1.** Primer Hiperhidrozis ile Sekonder Hiperhidrozisin karşılaştırılması

| Primer Hiperhidrozis                                                                                                                                                                              | Sekonder Hiperhidrozis                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terleme fokal etkilenme</li> <li>• Başlangıç yaşı 25'ten küçük olması</li> <li>• Uykuda terlemenin kesilmesi</li> <li>• Pozitif aile hikayesi</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fokalden daha ziyade genel etki</li> <li>• Başlangıç yaşının sıklıkla 25'ten büyük olması</li> <li>• Uykuda devam etme</li> </ul> |

### 3. TEDAVİ YÖNTEMLERİ

#### 3.1. Cerrahi dışı tedavi yöntemleri

Ter önleyici losyonlar, sistemik etkili antikolinergik ilaçlar, sinir blokajı için botulinum toksini enjeksiyonu ve iyontoferez cerrahi dışı yöntemlerdir.

%20 alüminyum klorid ve %6,5 alüminyum tetraklorid içeren losyonlar lokal olarak etkili olup, ekrin ter bezlerinin atrofisine neden olarak etki ederler (15-17).

Sistemik olarak kullanılan tıbbi ilaçlar antikolinergik etkileri ile ekrin bezi inhibe ederler. Bu ajanlar glikopirolat, propantelin, oksibutinindir. Özellikle cerrahi kabul etmeyen hastalarda tarafımızca oksibutin preperatları önerilmektedir. Oksibutin ve cerrahi müdahaleyi kıyaslayan 56 vakanın olduğu bir çalışmada etkinliklerin yakın olduğu görülmektedir (18). Ağız kuruluğu, bulanık görme, idrar retansiyonu gibi yan etkileri mevcuttur (19).

İyontoferez, elektrik akımı kullanılarak deri içine iyonların girmesi ile uygulanır. Özellikle el ve ayak terlemeleri için kullanımı daha uygundur. Çoğu hastada semptomları hafiflettiği tespit edilmiş olup uygulaması güvenli ve basittir (16, 20). Ciltte kuruluk, iğne batır tarzda yanma hissi, pullanma ve çok fazla zaman alması dezavantajlarıdır (15). Etki süresi 1 aya kadar uzayabilmektedir.

Botulinum toksini palmar ve aksiller hiperhidroziste etkili olduğu bilinmektedir. Asetilkolin salınımını inhibe ederek etki gösterir. Uygulama sonrası etki süresi genellikle 3-4 aydır (21, 22). İşlem sırasında çok sayıda enjeksiyon yapılması, pahalı olması, küçük el kaslarının olumsuz etkilenmesi, yılda en az 2 kez tekrarlanması dezavantajlarıdır (6).

### 3.2. Cerrahi

İlk kez 1920 yılında hiperhidroz tanısı ile Kotzerfan tarafından torakal sempatektomi ameliyatı yapılmış olup, 19 yıl sonra da torakoskopik olarak Dr. Hugues tarafından gerçekleştirilmiştir (23, 24). Teknolojideki ilerlemeler ve cerrahi tecrübenin artması ile endoskopik torakal sempatektomi (ETS) günümüzde tek port ile uygulanması mümkün bir yöntem haline gelmiştir.

#### 3.2.1 Cerrahi Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar

Günümüzde, ETS için ana endikasyon palmar primer hiperhidrozdur. En iyi sonuçlar bu hasta grubunda alınmaktadır. Bununla birlikte, iyi seçilmiş aksillar hiperhidroz ve fasiyal hiperhidroz/yüz kızarması olgularında da iyi sonuçlar elde

edilebilir. Ayrıca spesifik kardiyolojik bozukluklar, üst ekstremité iskemisi ve bölgesel ağrı semptomları da ETS'nin endikasyonları arasına girer (25).

Aslında, ETS için mutlak bir kontrendikasyon yoktur, fakat belirli durumlarda olumsuz sonuçların görülme olasılığı artar. Bu durumların başında obez hasta grubu gelir. Bu hasta grupları ETS'den sonra istenen yanıtı vermeyebilir ve bu grupta kompansatuar hiperhidrozis (KH) riski yükselir. 2011 yılında yayınlanan konsensüse göre, hastalar cerrahi aday olarak kabul edilmeden önce vücut kitle indeksi (BMI) 28'i geçmemesine dikkat edilmelidir. Nörolojik hastalıklarla başvuran ve/veya psikiyatrik tedavi gören hastalara ayrıca özen gösterilmelidir. Bu hastaların tedavilerinde kullanılan birçok ilaç, yaygın bir yan etki olarak hiperhidroze sebep olabilir ve bu grupta ETS endikasyon dışıdır. Kalp tepe atımı 55/dakika altında olanlar, ameliyat açısından rölatif kontrendikasyon oluşturmaktadırlar (26).

### **3.2.2. Kesinti Seviyesinin belirlenmesi**

Hangi alet ve teknik kullanılırsa kullanılsın ameliyatın en önemli yönü, sempatik zincirin hangi seviyede (veya seviyelerde) kesintiye uğrayacağını doğru belirlemektir. Bu karar, postoperatif KH riskleri ile hastanın semptomlarının lokalizasyonuna göre belirlenmelidir (25). Literatürde yoğun kompansatuar terlemenin özellikle sempatektominin T2 sempatik ganglionu içerdiği zaman ortaya çıktığı bildirilmiştir (27-29). Alt seviyelere indikçe KH'in görülme sıklığı azalmaktadır.

Sempatik zincir rezeksiyonu için en iyi seviyenin neresi olduğu ile ilgili tartışmalar ve görüş ayrılıkları olsa da, palmar hiperhidroz için T3 ya da T3-4, aksiller hiperhidroz için T4 ve yüz terlemesi için T2 ganglionun çıkarılması önerilmektedir (29). Ayrıca palmar hiperhidrozis için en iyi kesintinin T3-4 seviyesinden yapılmasının kuru eller için en iyi sonucu verdiğini bildiren yayın mevcuttur (25). Bu yayında ilginç olan ise sadece T4 seviyesinde kesintinin de hastaya anlatılmasını tavsiye etmesidir. Buradaki amaç ellerdeki kuruluğun istenen seviyeden daha az olmasına karşın yeterli olacağını, buna karşın KH riskinin daha da azalacağını hastanın bilgisine sunmak ve tercihi hastaya bırakmaktır (25).

### 3.2.3. Cerrahiye hazırlık

Torakal sempatektomide hastaya anestezi tarafından çift lümenli tüp ile selektif entübasyon yapılmasını önermekteyiz. Daha sonrasında hastaya semi-fowler pozisyon vermek için başı 40-45 derecelik pozisyona gelecek şekilde kaldırılır. Kolları iki yana gelecek şekilde yaklaşık 90 derecelik abdüksiyona getirilir. Brakial sinir hasarını engellemek için kolların ve dirseklerin gergin olmamasına dikkat edilmelidir. Dizlerden ve kollardan sedyeye bağlanmalı, kalçanın her iki tarafına böbrek dirsekleri konarak hasta sedyeye sabitlenmelidir. Buradaki amaç hastanın sedyeden kayma ihtimalini ortadan kaldırmaktır. Bu pozisyon istendiğinde hastanın başını daha da kaldırabilmeyi ve/veya hastaya yarı lateral dekübitis pozisyonu verebilmeyi mümkün kılacaktır. Böylece akciğerin yer çekiminin



etkisiyle bir miktar aşağıya ve mediale yönlenmesi kolaylaşacak, sempatik zincire müdahale için daha geniş alan yaratacaktır.

Palmar hiperhidrozis için işleme hastanın aktif olarak kullandığı elin olduğu bölgeden başlanmasını önermekteyiz. Komplikasyon gelişme durumunda en azından o bölgenin cerrahi müdahalesini tamamlanması mümkün olacaktır.

### **3.2.4. Cerrahi işlem**

Hastaya pozisyon verildikten sonra önceliği belirlenen taraftan, aksiller bölgedeki orta hatta denk gelen kıl bitim çizgisinden (3.interkostal aralık), yaklaşık 1 cm'lik port insizyonu yapılır. Eğer 5mm'lik kamera ve hook kullanılacaksa 1cm'lik insizyon çoğunlukla yeterli olmaktadır. Anestezi tarafından akciğer söndürülür ve hemitoraksa girilir. Sonrasında port yerleştirilir ve içerisinden kamera ilerletilerek sempatik zincirin eksplorasyonu sağlanır. Eksplorasyon sonrası port geri çekilir. Kameranın yanından endoskopik cerrahiye uygun cerrahi alet (hook, endoklips, harmonik neşter gibi) toraks içerisine gönderilir. Hedeflenen sempatik zincir kısmı; cerrahın tercihinə göre hook ile yakılması, metalik klips ile sıkıştırılması veya ilgili segmentin kesilip çıkarılması işlemleri yapılabilir. İşlem sonrası parankime dokunulmadıysa hava kaçağı kontrolü yapılmasını gerekli görmemekteyiz. Ancak yapışıklık gözlenirse ve parankimi toraks duvarından ayırmak gerekirse hava kaçağı kontrolü yapılması uygun olacaktır. Kanama kontrolünün de yapılmasının ardından torakstaki hava drene edebilmek için küçük çaplı göğüs dreni veya nelaton sonda intratorasik boşluğa yerleştirilir. Sonrasında dren etrafındaki insizyon yerine U dikiş geçilerek

bağlamadan beklenir. Anestezi tarafından akciğer şişirilir. Su altı drenaj prensiplerine uygun olacak şekilde drenin distal ucu, içi steril serum fizyolojik dolu uygun bir kabın içerisine yerleştirilir. Hava kabarcıklarının bitmesi ve osilasyonun minimal olması beklenir. Havanın drenajını kolaylaştırmak amacıyla, tarafımızca ek olarak batına diyafram altına doğru elle hafif basınç uygulamanın da etkili olduğunu görmekteyiz. Kabarcıklarında bitmesi sonrasında hava aldırılmadan dren çekilir ve U dikiş hemen bağlanır.

### 3.2.5. Komplikasyonlar

Endoskopik torakal sempatektomi, oldukça iyi tolere edilebilen bir işlem olup, komplikasyonları çok nadirdir.

Olası en belirgin intra-operatif komplikasyonları akciğer hasarı, pnömotoraks, majör kanamalar, şilotoraks ve frenik sinir yaralanmasıdır. Pnömotoraks dışındakiler çok daha nadirdir. Titiz ve dikkatli bir cerrahi teknikle önlenabilir (25). Akciğer hasarına bağlı olmayan pnömotoraksler ise genellikle ek müdahale gerektirmezler.

Günümüzde pek gözlenmeyen, ancak sempatektominin ilk yapıldığı yıllarda daha sık rastlanan önemli komplikasyonlardan biri de C8-T1 bileşkesindeki stellar gangliyonunun hasarlanması sonucu gelişen Horner sendromudur (5). Bu durum geçici veya kalıcı olabilir (30). Günümüzde T2 ve üzerindeki seviyelere müdahaleler minimum tutulduğundan komplikasyon olarak görülmesi çok azalmıştır.

İşlem sonrası gelişen bradikardi genellikle asemptomatiktir ve hemen hemen tüm hastalara klinik takip yeterli olabilmektedir. İstisnai durum

ise profesyonel sporcuların fiziksel kapasitelerinin etkilenebileceğidir. Bu nedenle mutlaka işlem öncesi bilgilendirme yapılmalıdır (25).

İşlem sonrası ağrının kontrolünü uygun medikal tedavi ile sağlamak genellikle kolaydır, kronikleşmesi çok nadirdir.

Semptomların nüks etmesi, çoğunlukla eksik veya yetersiz denervasyonla ilişkilidir. Genellikle cerrahi müdahalenin uygun yapılamadığını gösterir. Teknik hataların yanı sıra lokal anatomik varyasyonlara bağlı yanlış yorumlamalar, plevrada düzensizlik ve kalınlaşma, ayrıca yapışıklıklar sonrasında anatomik yapının bütünlüğünün bozulması olası nedenler arasındadır. 1. ve 2. kostanın netleştirilememesi sonucu sempatik zincirin hatalı seviyeden kesilmesi de ameliyat sonrası erken dönemde tatmin edici olmayan sonuçlara yol açabilir (25).

### **3.2.6. Kompansatuar Hiperhidrozis**

Endoskopik torakal sempatektominin en sık görülen komplikasyonu kompansatuar hiperhidrozistir. Aslında komplikasyondan daha çok, işleme vücudun verdiği bir reaksiyondur. Bu yüzden kompansutuar kelimesi yerine refleks hiperhidrozis terimini kullanmak daha yerinde olacaktır (31).

Kompansatuar hiperhidrozis, literatürde %3 ile %98 arasında çok geniş dağılım gösteren görülme oranlarına sahiptir (31, 32). 2011 yılındaki konsensüs raporunda KH tabiri için ortak bir tanımlama getirilmeye çalışılmıştır. KH terleme miktarlarına göre hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılmıştır. "Hafif terleme; ortam ısısı, stres ve egzersiz

tarafından tetiklenen küçük miktarlarda olan formudur. Birey tarafından kolaylıkla tolere edilebilir. Orta derecede terleme daha fazladır. Tetikleyici mekanizmalar hafif terleme ile aynıdır. Oluşan damlacıklar birleşip kıyafeti ıslatabilir. Birey rahatsız olsa da kıyafetlerini değiştirmeye gerek kalmaz. Şiddetli KH'da, ter miktarı çok fazladır. Sürekli giysi değişikliği ihtiyacı doğar. Tetikleyici mekanizmalar minimaldir veya yoktur. Hasta da sosyal fobi oluşturur. Aktivitelerini engeller.

Kompansatuar hiperhidrozisin kimde ve hangi seviyede gelişeceğini tahmin etmek imkansızdır, ancak belirtildiği gibi bazı durumlarda risk artar. Bu nedenle T2 ve üstü seviyelerde kesintiden kaçınmak ve kesinti seviyelerinin sayısını sınırlamak en iyi “önleme” yöntemleridir. Aşırı kilolu hastalarda cerrahinin rölatif kontrendike olması da KH oluşma riskini ve şiddetini azaltmaya yardımcı olur (25).

Hastanın semptomları arasında gövde, kasık veya üst uyluk bölgesinde aşırı terleme söz konusu ise, bu hastalarda KH gelişme riski daha yüksektir ve işlem öncesi bu konuda hasta mutlaka bilgilendirilmelidir.

Son yıllara kadar KH'in tedavi edilemez olduğu düşünülmektedir. Gebitekin ve ark. 2021 yılında yayınladığı yayın ile şiddetli KH'in bilateral interkostal sinir rekonstrüksiyonu ile cerrahi olarak tedavisinin mümkün olabileceğini göstermiştir (33). Ayrıca 2021 yılında Chang ve ark. yayınladığı olgu sunumunda robot yardımlı mikrocerrahi ile sural sinir greftinin sempatik sinir güdüğüne ve interkostal sinirlere dikilmesi ile şikayetlerin önemli derecede azaldığını belirtmektedir (34).

Gebitekin tekniğinin sural sinir grefti kullanılarak geliştirilen tekniğe göre avantajları şu şekilde sıralanmıştır;

- 1. İnterkostal sinir daha fazla sempatik sinir lifi içermesinden dolayı rekonstrüksiyon için sural sinirden daha uygun olması,
- 2. Sural sinir için ayrı bir kesi yapılması,
- 3. İnterkostal sinirin pedikül grefti olarak kullanılmasının yeterli kanlanmaya olanak sağlaması,
- 4.Sural greft tekniğinde 2 anastomoz hattı varken, interkostal rekonstrüksiyon tekniğinde tek bir anastomoz hattının yeterli olmasıdır (33).

## SONUÇ

Primer hiperhidrozlu hastaların aktiviteleri, yaşam kaliteleri bazen de psikososyal durumları çok etkilenir. Geniş bir tedavi yelpazesi olmasına rağmen bu hastaların küratif tedavisi ETS ile olmaktadır.

Palmar hiperhidroz ile başvuranlar, memnuniyet düzeylerinde önemli bir artış ile en iyi sonuçların alındığı, cerrahi tedaviye en uygun kesimi oluşturur. Bunun yanında aksiller, plantar ve/veya yüz şikayetleri olan hastalarda da sempatektominin önemli bir yeri vardır. Uygun hastalarda semptomların giderilmesinde ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde yüz güldürücü sonuçlar elde edilebilir. Bununla birlikte, bu hastaların seçiminde daha dikkatli olunmalıdır. Cerrahi

tedaviye ancak diğer daha az invaziv tedavi yöntemleri başarısız olduktan sonra karar verilmelidir (25).

Sempatik trunkusa cerrahi işlem planlanırken semptomların görüldüğü bölge ve postoperatif KH gelişme riskine özellikle dikkat etmek gerekir. Tüm faydalar ve riskler konusunda hastalar bilgilendirilmeli, hastaların daha sağlıklı karar vermesi sağlanmalıdır.

Sempatektomi minimal invaziv yaklaşımlarla yapılır ve komplikasyon oranları çok düşüktür. Bununla birlikte, KH'in ortaya çıkma ihtimali hep akılda tutulmalıdır. Cerrahi işlemde kesinti düzeyini mümkün olan en düşük ve uygun seviyede tutmak, sempatik gövde üzerindeki manipülasyonun kapsamını sınırlamak KH insidansını ve şiddetini azalttığı düşünülmektedir. Ayrıca KH tedavisinin günümüzde yeni geliştirilen cerrahi tekniklerle yapılabildiğini gösteren yayınlar mevcuttur.

## KAYNAKLAR

1. Hasdıraz L, Oğuzkaya F. Torakoskopik sempatektomi. Türk Nöroşirurji Derg 2009; 3(19): 153-157.
2. Hulusi M, Baltalarlı A, Çakır O, et al. Torakoskopik torakal sempatektomi. Türk Göğ Kalp Dam Cerr Derg 1999; 7(6): 457-478.
3. Haam SJ, Park SY, Paik HC, Lee DY. Sympathetic nerve reconstruction for compensatory hyperhidrosis after sympathetic surgery for primary hyperhidrosis. J Korean Med Sci 2010; 25(4): 597-601.
4. Ocakcıoğlu, İ. Hiperhidrozis'in tedavisinde tek port bilateral endoskopik torakal sempatektomi. Van Tıp Dergisi, 26(1), 97-102.
5. Erdoğan V, Saydam Ö. Videotorakoskopik Sempatektomi, Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2020; 8 (1): 17-27.
6. Cerfolio, R. J., De Campos, J. R. M., Bryant, A. S., Connery, C. P., Miller, D. L., DeCamp, M. M., ... & Krasna, M. J. (2011). The Society of Thoracic Surgeons expert consensus for the surgical treatment of hyperhidrosis. *The Annals of thoracic surgery*, 91(5), 1642-1648.
7. Kao MC, Lee WY, Yip KM, Hsiao YY, Lee YS, Tsai JC. Palmar hyperhidrosis in children: treatment with video endoscopy laser sympathectomy. J Ped Surg 1994; 29: 387-91.
8. Ro KM, Cantor RM, Lange KL, Ahn SS. Palmar hyperhidrosis: evidence of genetic transmission. J Vasc Surg 2002; 35: 382-6.
9. Felten DL, Maida MS, O'Banion MK, et al. Netter's atlas of neuroscience: Elsevier Health Sciences; 2015.
10. Dural PDK. Hiperhidrozis Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri. 2016; 7(3): 44. 2. Ökten İ, Kavukçu HŞ (ed). Türk Göğüs Cerrahisi Derneği Göğüs Cerrahisi Kitabı.
11. Ökten İ, Kavukçu HŞ (ed). Türk Göğüs Cerrahisi Derneği Göğüs Cerrahisi Kitabı. Isıtmangil T. Torakoskopik Sempatektomi. 2. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. 683-703.

12. Çetinkaya, G. (2017). Kompansatuar hiperhidrozis tedavisinde gebitekin tekniği; Hastaların memnuniyet düzeyi ve yaşam kalitesi sonuçları.
13. Candaş FH. Tavşanlarda torakal sempatik sinire klipsle blokajın etkilerinin erken ve geç dönemde histopatolojik olarak araştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul: Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi; 2010.
14. Moraites, E., Vaughn, O. A., & Hill, S. (2014). Incidence and prevalence of hyperhidrosis. *Dermatologic clinics*, 32(4), 457-465.
15. Holzle E, Braun-Falco O. Structural changes in axillary eccrine glands following long-term treatment with aluminium chloride hexahydrate solution. *Br J Dermatol* 1984; 110: 399-403.
16. Stolman LP. Treatment of hyperhidrosis. *Dermatol Clin* 1998; 16: 863-9.
17. Tülüce, K. (2020). Hiperhidrozis tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. H. Demir, & C. Başkan, *Sağlık Bilimleri Güncel Araştırmalar ve Yeni Eğilimler* (s. 100-115).
18. Sezen, C. B., Akboğa, S. A., Süleymanov, A., Gökçe, A., Çelik, A., & Kurul, İ. C. (2017). Oksibutinin Palmar ve Aksiller Hiperhidrozis Tedavisinde Cerrahi Kadar Etkili mi? *Medical Bulletin of Haseki/Haseki Tıp Bulteni*, 55(3).
19. Mack GW, Shannon LM, Nadel ER. Influence of betaadrenergic blockade on the control of sweating in humans. *Appl Physiol* 1986; 61: 1701-5.
20. Dahl JC, Glent-Madsen L. Treatment of hyperhidrosis manuum by tap water iontophoresis. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 346-8.
21. Glogau RG. Botulinum A neurotoxin for axillary hyperhidrosis. No sweat Botox. *Dermatol Surg* 1998; 24: 817-9.
22. Hsu C, Shia SE, Hsia JY, Chuang CY, Chen CY. Experiences in thoracoscopic sympathectomy for axillary hyperhidrosis and osmidrosis. *Arch Surg* 2001; 136: 1115-7.
23. Kotzareff A. Tek taraflı hiperhidroz için sağ servikal sempatik gövdenin kısmi rezeksiyonu. *Rev Med Suisse Rom* 1920; 40: 111-3.
24. Hughes J. Endotorasik Sempatektomi *Proc R SocMed*.1942 Jul; 35(9): 585-6.



25. Vannucci, F., & Araújo, J. A. (2017). Thoracic sympathectomy for hyperhidrosis: from surgical indications to clinical results. *Journal of thoracic disease*, 9(Suppl 3), S178.
26. Lai CL, Chen WJ, Liu YB, Lee YT. Bilateral torakoskopik T2- sempatektomi sonrası primer arter hiperhidrozundan sonra bradikardi ve kalıcı pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 524 –5.
27. Riet M, Smet AA, Kuiken H, Kazemier G, Bonjer HJ. Prevention of compensatory hyperhidrosis after thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis. *Surg Endosc*. 2001; 15(10): 1159-1162.
28. Herbst F, Plas EG, Fugger R, Fritsch A. Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis of the upper limbs. A critical analysis and long-term results of 480 operations. *Ann Surg* 1994; 220(1): 86-90.
29. Dewey TM, Herbert MA, Hill SL, Prince SL, Mack MJ. One-year follow-up after thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis: outcomes and consequences. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(4): 1227-1232.
30. Dumont, P. (2008). Side effects and complications of surgery for hyperhidrosis. *Thoracic surgery clinics*, 18(2), 193-207.
31. Lyra RM, De Campos JRM, Kang DWW, vd. Kompansatör hiperhidrozun önlenmesi, teşhisi ve tedavisi için rehber. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 967-77.
32. Sugimura H, Spratt EH, Compeau CG, Kattail D, Shargall Y. Thoracoscopic sympathetic clipping for hyperhidrosis: long term results and reversibility. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 1370–6.
33. Gebitekin, C., Melek, H., Cetinkaya, G., Ozer, E., Yenturk, E., Sevinç, T. E., & Bayram, A. S. (2021). Intercostal Nerve Reconstruction for Severe Compensatory Hyperhidrosis: The Gebitekin Technique. *The Annals of thoracic surgery*, 111(6), e443-e446.
34. Chang, T. N. J., Daniel, B. W., Hsu, A. T. W., Chen, L. W. Y., Sung, C. W. H., Chuang, D. C. C., & Chao, Y. K. (2021). Reversal of thoracic sympathectomy through robot-assisted microsurgical sympathetic trunk reconstruction with sural nerve graft and additional end-to-side coaptation of the intercostal nerves: A case report. *Microsurgery*.

## **BÖLÜM 17**

### **KARPAL TÜNEL SENDROMU**

Uzm. Dr. Hacı Ali OLÇAR\*

\*Kurum: Yozgat Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, Yozgat, Türkiye  
E-posta: hacialolcar1983@yahoo.com  
ORCID: 0000-0002-3097-3677



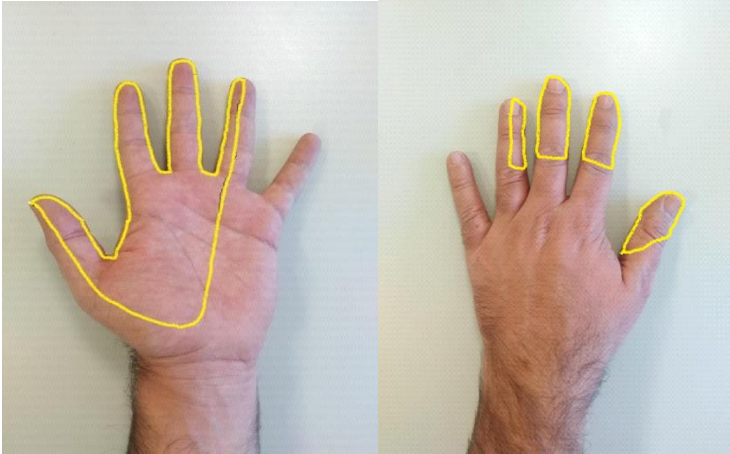
## GİRİŞ

Merkezi sinir sistemini omurilik ve beyin oluşturmaktadır. Bu yapıların dışında kalan sinir sistemine periferik sinir sistemi adı verilir. Periferik sinirler vücutta seyahat ederek organlar, kaslar ve deri dahil olmak üzere tüm vücut yapıları ile merkezi sinir sistemi arasında bağlantı görevi görür. Periferik sinir lifleri bu seyri esnasında kemik ve bağlardan oluşan birçok tünel, foramen ve kanaldan geçerek merkezi sinir sistemi fonksiyonlarını iletecekleri ilgili dokuya ulaşırlar.

Median sinir, servikal ve torakal vertebra seviyesinden çıkan brakial plexus kordundan ayrılan dalların birleşmesiyle oluşur. Humerus orta kısmında brakial arter yanında seyrederek dirsek ön yüzde arteri önden çaprazlar arterin medial kısmına geçer. Median sinir humerus boyunca dal vermez, fossa cubitiye kadar duysal ve motor lif vermez. Pronator teres kasının iki başı arasından geçerek birleşim yerinden anterior interossöz sinir lifini verir ve ön kola girer. Bu lif pronator kuadratus, fleksor digitorum profundus kasının radial yarısı ve fleksor pollicis longus kasını uyarır. El bileğinin ön yüzünün duyusunu alarak sonlanır.

Median sinir bu seviyeden sonra FDS (fleksor digitorum süperfisiyalis) fibröz dokusu altından geçerek ön kol volar yüzünden el bileği seviyesine kadar iner. Ön kol seviyesinde fleksor karpi radialis ve fleksor digitorum süperfisiyalis kaslarına motor liflerini verir. Ön kol seviyesini geçtikten sonra karpal tünelde palmaris longusun hemen altından geçerek ele girer (1).

Karpal tünel, insan el bilek volar kısmında yer alan, el carpal kemikleri ve fleksör retinakulum tarafından oluşturulan dar bir kanaldır. Kanalda median sinire eşlik eden yapılar fleksör pollicis longus, fleksör digitorum superficialis ve fleksör digitorum profundustur (2). Karpal tünelin hemen girişinde median sinirden palmar kutanöz duyu lifi ayrılır ve elin tenar bölgesinin duyusunu alır. Karpal tüneli geçip ele girdikten sonra duyusal ve motor lifleri verir. Verdiği motor lif fleksor pollisis brevis, opponens pollisis, abduktor pollisis brevis ve lateraldeki iki lumbrikal kası uyarır. Duyusal lifler 1, 2, 3 ve 4. parmakların volar yüzünde duyu sinirleri olarak ayrılırlar. Parmak uçlarına kadar giden duyu sinirleri 4. parmağın orta hattından geçen dikey çizginin lateral tarafında kalan avuç içi (Şekil 1) ve 4. parmak orta hattı radial kısmı proksimal interfalangeal eklem çizgisine kadar diğer 1,2,3. parmak ucundan proksimal interfalangeal eklem çizgisine kadar parmak dorsal yüzdeki cildin duyusunu taşırlar (Şekil 2) (3).



**Şekil 1.** Median sinir el volar duyu alanı **Şekil 2.** Median sinir el dorsal duyu alanı

## 1. Karpal Tünel Sendromu Nedenleri ve Bulguları

Karpal tünel sendromu genelde yavaş bir süreçte oluşur, belirtileri ve bulguları bu süreçte gelişir. Kişi parmak ve elde uyuşma ve karıncalanma şikayeti ile başvurur. Olguların çoğunda eldeki median sinir duyu trasesini izleyen parmaklar etkilenir. Bireyler bir periferik sinir sistemi şikayeti olan elektrik çarpması şikayetini bazen dile getirirler. Bu ve benzeri şikayeti gidermek için ellerini sık sık salladıklarını belirtirler. Bazı olgularda görülen semptomlar el bilek seviyesini geçerek kol bölgesinde de görülebilir. Semptomları ağırlaştıran etmen sıklıkla tutma ve kavrama gerektiren tarla, bağ, bahçe işleri ile ev işleridir. Yapılan iş sonrası yattıktan sonra geceleri bazen semptomlar kişiyi uyandırabilir. Özellikle uyuşma şikayeti gün geçtikçe daha kalıcı ve daha tekrarlayıcı olur.

Avuç içinde bulunan tenar bölge atrofisi, karpal tünel sendromunun ileri evre olduğunu düşündüren bir bulgudur. Çünkü karpal tünel sendromunda öncelikle duyu lifleri etkilenir daha sonra motor liflerin etkilenmesi beklenir. Bu grup hastalar ise ellerinde uzun süredir uyuşma olduğunu son zamanlarda kas atrofisine bağlı nesneleri kavramayı gerçekleştiremediklerinden şikayet ederler. Bu durum ayrıca sinir liflerinin kalıcı hasara doğru gidişini gösterir.

Karpal kanalda median sinir ve median sinire ait damarın sıkışması sonrası sinirde oluşan hasarlanma ve kanlanma sorunu mikroskopla incelendiğinde, erken dönemde sinir hücrelerinde demiyelinizasyon, geç dönemde ise aksonal kayıp gözlemlenmektedir. Karpal tünelde

gerçekleşen bu sıkışma periferik nöropatiler içerisinde en sık rastlanandır (4).

El bileğinin anatomik yapısının küçük olması, dominant el, kronik hastalıklar (böbrek yetmezliği, hipotroidi, diyabet), sürekli el fonksiyonlarına dayalı işler, 40 ile 50 yaş arası kadın olması karpal tünel sendromu açısından risk grubunu oluştururlar. Ama sıklıkla idiyoPATİKTİR veya birçok çevresel etmenin sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır (5).

Karpal tünel sendromu etyoloji:

1. Karpal tünelin anatomik darlığı
2. Diyabet (Şeker hastalığı)
3. Romatolojik hastalıklar (Gut, Romatoid Artrit)
4. Obezite (Şişmanlık)
5. Kronik Böbrek Yetmezliği
6. Troid Fonksiyon Bozukluğu
7. Periferik Nöropatiler
8. Arteryel Venöz Malforformasyonlar
9. El bileğini ilgilendiren travma, çıkık ve kırıklar
10. Eli ilgilendiren Sporlar (basketbol, masa tenisi, golf)
11. Gebelik
12. Eli ilgilendiren meslekler (çiftçi, ev hanımı vs.)
13. Periferik sinir sistemi enfeksiyonları, tümörleri ve kesileri (6)

Karpal tünel anatomisinin daralması veya ödeme bağlı içerisindeki yapılardaki genişleme karpal tünel sendromuna neden olmaktadır (7). Travmaya bağlı kırık ve çıkıklar ile romatizmal hastalıklara bağlı karpal kemiklerdeki değişiklikler ödeme neden olarak veya karpal tünelde yapısal darlığa yol açarak median sinire baskıya neden olmaktadır (7). Konjenital olarak kadın bireylerde karpal tünel erkeklere oranla daha küçük olması sebebi ile kadın bireylerde görülme sıklığı daha fazladır. Periferik sinir sistemi etkileyen çevresel faktörlerde bir diğer karpal tünel sendromu nedenini oluşturur. Örnek vermek gerekir ise, bazı kronik hastalıklar diyabet, kronik böbrek yetmezliği ve tiroid fonksiyon bozukluğu gibi nöropati oluşturarak karpal tünel sendromu yaparlar. En sık grubu oluşturan idiyopatik gruplarda nedene yönelik çalışmalarda; intraoperatif alınan patolojik doku mikroskopisinde tenosinovit, inflamasyon, ödem, vasküler skleroz ve fibrozis gözlenmiştir (3). Gebelik ve menopoz dönemlerinde ödeme bağlı karpal tünel sendromu ile karşılaşılır, gebeliğe bağlı oluşan durumlar hamilelikten sonra sıklıkla reversible olarak iyileşir. Elin sık kullanıldığı, kuvvete dayalı işlerde median sinirin sıklıkla hasarlandığı ve sıkıştığı görülmüştür. Ama bu faktörler karşımıza tek bir neden olarak değil sıklıkla birlikte gelmektedirler.

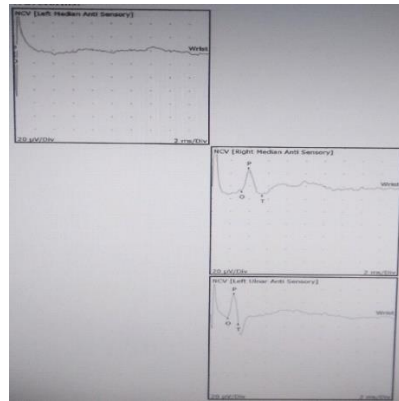
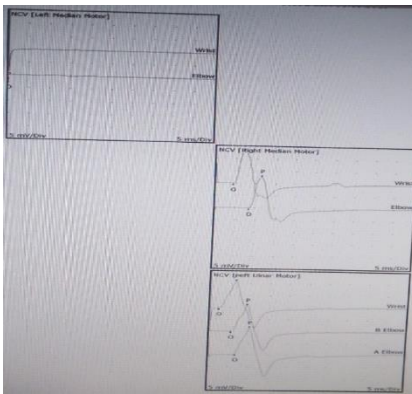
## 2. Karpal Tünel Sendromu Tanısı

Tanı için hastadan öncelikle yaş, gebelik ve kronik hastalıklar açısından ayrıntılı bir anamnez alınarak başlanır. Fizik muayeneye geçildiğinde inspeksiyonla tenar atrofi olup olmadığına bakılır. Sonrasında median sinir kompresyonu ile semptomlar tetiklenmeye çalışılır. Median sinirin

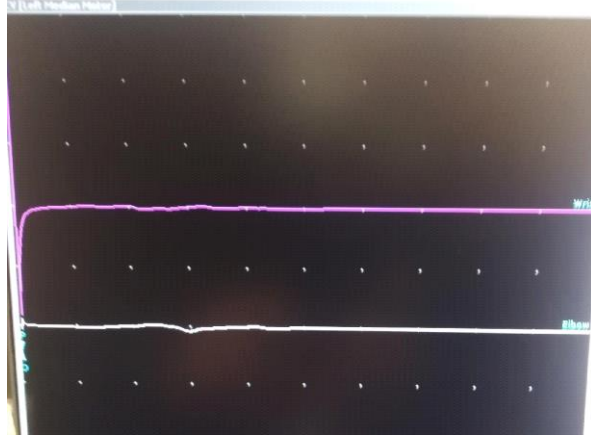


innerve ettiği kaslardaki kas gücü değerlendirildikten sonra metabolik ve hormonal karpal tünel sendromu nedenleri için kan şekeri, tiroid fonksiyonları, üre ve kreatin değerlerini içeren hemogram ve biyokimya parametreleri istenir. Karpal kemiklerin anatomisini görmek üzere direk grafi ilk tetkikler olacaktır. Sonrasında şüphelenilen duruma göre MR (magnetik rezonans), ultrasonografi veya tomografi istenir. Son aşamada ise karpal tünel sendromu tanısı için altın standart olan elektromiyografi (EMG) ile hem tanı hem de hastalığın şiddeti belirlenir.

Fizik muayeneye dayalı bir sınıflandırma Whitley ve Mc Donnel tarafından ortaya konmuştur. Bu sınıflandırmada uyuşukluk, karıncalanma ve gece ağrıları erken evre olarak değerlendirilmiştir (Şekil 6-7-8). Kas atrofisi, kavrama güçlüğü, sürekli ağrı ve dokunma hissinde azalma orta evre olarak değerlendirilmiştir. İleri evre ise tenar atrofi, ince el becerilerinde yetersizlik ve diskriminasyon kaybı olarak tanımlanmıştır (Şekil 3-4-5) (4).

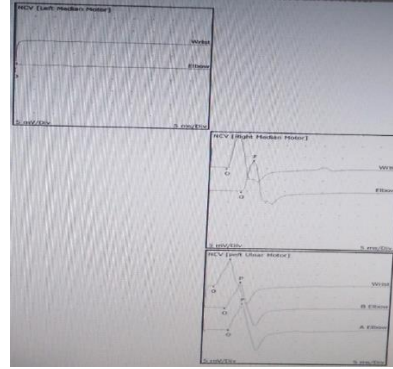
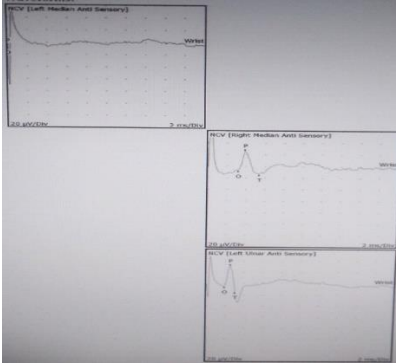


**Şekil 3.** Sol median duyu sinir EMG (3.evre) **Şekil 4.** Sol median motor sinir EMG (3.evre)

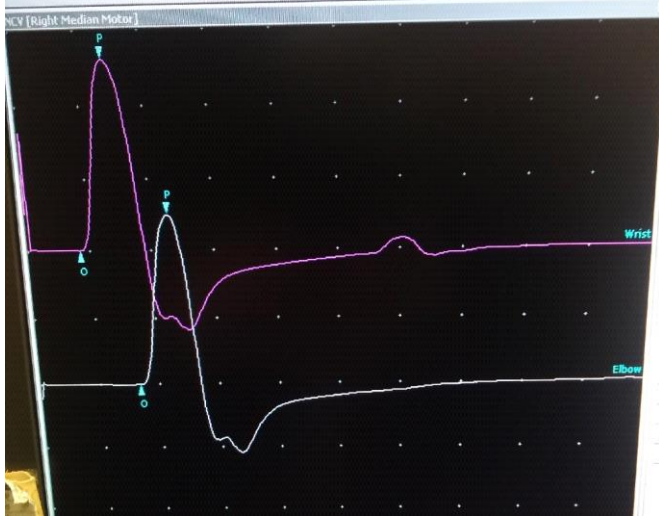


Şekil 5. Sol median motor sinir EMG çekim trasesi (3. evre)

Patolojik olarak ortaya konulan etiyolojide önem arz eden sinir ödemi ayrıca intraoperatif ultrason ve magnetik rezonans ile de gözlenmiştir (8).



Şekil 6. Sağ median duyu sinir EMG (1.evre) Şekil 7. Sağ median motor sinir EMG (1.evre)



**Şekil 8.** Sağ median motor sinir EMG çekim trasesi (1.evre)

Karpal tünel sendromunda hem tanı hem de hastalığın şiddetini saptama için kullanılan altın standart tanı yöntemi elektromiyelografi (EMG) dir. Bu yöntem kas hücrelerine gelen elektriksel implusa cevap olarak kas hücresinin sodyum ve potasyum pompalarına bağlı hücrede oluşan elektriksel aktivitenin ölçümüne dayanır. Bu ölçümlerde hassasiyeti arttırmak için kasa iğne kullanılarak yapılmasında ise iğne EMG ismini alır. Bu test ile hem sinir lifleri hem kas grupları değerlendirilip yeterlilikleri hafif, orta ve şiddetli olarak evrelendirilir. Karpal tünel sendromunda kullanılan EMG ile median sinir lifi ve ilgili olduğu kas ve duyu bölgesi değerlendirilir, ayrıca ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekli olan servikal diskopatinin olup olmadığıda saptanır.

### 3. Karpal Tünel Sendromu Tedavisi

Karpal tünel sendromu tanısı konulduktan sonra tedavi erken başlanmalıdır. Hasta öncelikle durumu hakkında bilgilendirilmeli ve

erken dönemde noninvaziv yöntemlerin öncelikle tercih edileceği ve özellikle çevresel etmenlerin minimize edilmesi gerektiği anlatılmalıdır. Öncelikle el ile ilgili kuvvet gerektiren işlerde daha az güç uygulanması gerektiği anlatılmalı ayrıca yazı ve klavye kullanımı gibi ince motor beceri gerektiren işlerde sık ve kısa mola verilmesi gerekliliği anlatılmalıdır.

Hafif ve orta evre karpal tünel sendromunda konservatif tedaviler genellikle tercih edilir (9). Sıklıkla atel uygulama, çevre ve iş şartlarının değiştirilmesi, fizik tedavi, sinir ve tendon kaydırma egzersizleri, steroid veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar tercih edilen yöntemlerdir (10). Yapılan bazı çalışmalarda tedavi açısından steroid ilaçlar 1. derece, atel uygulama 2.derece, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, egzersizler 3. derece etkili oldukları saptanmıştır (10).

Yapılan başka bir çalışmada, hastalar ağrıları için en sık hekimin önerdiği ağrı kesicileri kullandığı sonrasında ağrıları için sırası ile masaj, egzersiz ve sıcak duşa başvurduğunu göstermiştir. Bu çalışmada ağrı kontrolünde egzersiz, masaj ve ağrı kesicilerin yararlılıklarının en fazla olduğu gösterilmiştir. Non-steroid antiinflamatuvarların tedavide etkili olduğu gösterilmese de semptomlarda yararları gösterilmiştir (11). Diğer tedaviler için literatüre bakıldığında masajın ağrıyı azaltıcı etkisi (12), sinir germe ve tendon kaydırmanın şikayetler için yararlı olduğu (13) gözlenmiştir. Egzersizin dinamik kas ağrısında etkin olduğu, masajın ise statik kas ağrısında etkin olduğu Johnson ve ark. tarafından gösterilmiştir (14). Karpal tünel sendromunda el egzersiz

topunun ağrı azaltmada etkisi olmadığı Ünver ve Akyolcu tarafından gösterilmiştir (15).

Hastalara soğuk kompres, sık ve kısa dinlenme araları verilmesi gibi konservatif yöntemler hastalığın erken aşamasında hastanın semptomlarında ve sosyal yaşamında büyük farklar oluşturacaktır. Orta ve ileri evre hastalarda ise atel, ilaç tedavisi ve son olarak cerrahi gündeme gelebilir. Bu grup hastalar öncelikle el bilekliği ile tedavi edilebilir. Splint, atel ve el bilekliği eli ile el bilek hareketlerini sınırlayarak gece ağrılarına ve gün içi semptomları azaltır. Özellikle gebelerde ilaç kullanımı önerilmemesi sebebiyle en uygun seçenektir (7).

Karpal tünel sendromunda diğer bir konservatif yöntem de fizik tedavidir (5). Karpal tünel sendromu tanısı konduktan sonra planlanan bir fizik tedavi programı, semptomları azaltmada ve normal aktivitelere geri döndürmede oldukça etkili olacaktır.

Karpal tünel sendromunuzun nedenlerine bağlı olarak, terapi programları şunları içermektedir.

- Günlük hayatın düzenlenmesi konusunda kapsamlı eğitim
- El, parmak ve önkoldaki kasların gücünü geliştirmek için egzersizler
- Boyun ve gövdenin duruşu ile sırt kaslarını geliştirmek için egzersizler

- El bileği, el ve parmakların esnekliğini artırmak için germe egzersizleri
- Ağrıyı hafifletmek için sıcak / soğuk tedavilerin kullanımı
- Rahatsızlığı azaltmak için gece ateli kullanımı
- Çalışma ortamı düzenlemeleri
- Bilgisayar karşısında, bileğinizi bükerek çalışmaktan kaçınmak için klavyenin doğru hizalanması
- Ellerinizi ve bileğinizi titreşime maruz bırakan bir iş de titreşim önleyici eldivenler gibi destekleyici ekipmanlar kullanılması

Fizik tedavinin amacı, ameliyat gerektirmeden semptomlarınızı azaltmak, olabildiğince aktif ve fonksiyonel olmanızı sağlamak ve normal iş, ev ve boş zaman aktivitelerinizi sürdürmenize yardımcı olmaktır.

Lokal steroid enjeksiyonu diğer bir ağrı ve ödem kontrolü sağlayan hem semptom hem de tedavide yeri olan bir yöntemdir. Ayrıca enjeksiyon esnasında ultrason ile yönlendirme yapılarak işlemin gerçekleştirilmesi sağlanarak işlemin etkisi artırılabilir.

Konservatif tedaviye dirençli veya ileri evre karpal tünel sendromunda cerrahi endikasyon oluşur (16). Cerrahi de karpal tüneli oluşturan bağ kesilip tünel içersinde bulunan median sinir rahatlatılır (Şekil 9-10).



**Şekil 9.** Sağ el bilek karpal ligament gevşetme



**Şekil 10.** Operasyonun planlanması

Hastaya ameliyat sonrası semptomlarının bir süre daha devam edebileceği anlatılmalı, sinir hücrelerinin jenerasyon kapasitelerinin düşük olması nedeniyle semptomların tamamen ortadan kalkamayabileceği anlatılmalıdır.

## SONUÇ

Karpal tünel sendromu en sık rastlanan periferik nöropatidir. Hastalığın oluşum sürecinde birçok farklı neden suçlanmaktadır. En sık semptomu elde uyuşma, karıncalanma ve kuvvet kaybıdır. Tedavide egzersiz, fizik tedavi, atel ve farmakolojik ajanlar kullanılsa da, cerrahi tedavi seçenekleri de bulunmaktadır. Yapılan bütün araştırmalara rağmen, bu hastalığın tanı ve tedavi yaklaşımının daha da geliştirilmesi ve daha erken safhada tesbiti için yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Keleşoğlu B. önkol seviyesindeki median ve ulnar sinir onarımında sonuç ölçümü için kullanılan nicel değerlendirme yöntemleri ile aktivite ve katılım düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi: Yüksek Lisans Tezi. Pamukkale Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2014.
2. Kuran B. Ön kol, el-el bileği ağrılarında egzersiz reçeteleme: Derleme. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2014; 60 (özel sayı 2): s43-49.
3. Kaymak B, Özçakar L. Karpal tünel sendromu: Derleme. Hacettepe Tıp Dergisi 2007; 38: 141-6.
4. Heebner ML, Roddey TS. The effects of neural mobilization in addition to standard care in persons with carpal tunnel syndrome from a community hospital. J Hand Ther 2008; 21: 229-40.
5. Deskur Z, Deskur A, Zawadzki M. Influence of selected physical exercises to improve outcomes in patients operated for carpal tunnel syndrome in own material. Centr Eur J Sport Sci Med 2014; 8(4): 47-51.
6. Kızılcık Özkan Z, Ünver S, Başar A. Karpal tünel sendromlu hastalarda ağrı kontrolünde kullanılan yöntemlerin değerlendirilmesi [Evaluating the pain management methods of patients with carpal tunnel syndrome]. Agri. 2016 Oct; 28(4): 177-182.
7. Baker, Nancy A. et al. The comparative effectiveness of combined lumbrical muscle splints and stretches on Çırakoğlu ve Kurt / Çırakoğlu and Kurt / ODÜ Tıp Dergisi/ODU Journal of Medicine (2016): 41-46.
8. Schmid, Annina B. et al. Effect of splinting and exercise on intraneural edema of the median nerve in carpal tunnel syndrome-an MRI study to reveal therapeutic mechanisms. Journal of Orthopaedic Research 30.8 (2012): 1343-1350.
9. Wang L. Guiding Treatment for Carpal Tunnel Syndrome. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2018 Nov; 29(4): 751-760.
10. Afşar Sİ, Sarıfakioğlu B, Akçay Yalbuздаğ Ş. Karpal tünel sendromu tedavisinde fizik tedavi modalitelerinin yeri: Derleme: Türk Osteoporoz Dergisi 2014; 20: 125-31.



11. Fitzgerald M. Nurse Practitioner: Certification Examination and Practice Preparation. Chapter 9. Musculoskeletal disorders. 4th ed. F. A. Davis Company; 2014. p. 207–46.
12. Madenci E, Altindag O, Koca I, Yilmaz M, Gur A. Reliability and efficacy of the new massage technique on the treatment in the patients with carpal tunnel syndrome. *Rheumatol Int* 2012; 32(10): 3171–9.
13. Akalin E, El O, Peker O, Senocak O, Tamci S, Gülbahar S, et al. Treatment of carpal tunnel syndrome with nerve and tendon gliding exercises. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81(2): 108–13.
14. Johnson S, Carison B, Meyers M. Carpal tunnel syndrome: a retrospective analysis of conservative treatments. *Hand and Upper Extremity* 2014.
15. Ünver S. Karpal tünel sendromlu hemodiyaliz hastalarında el egzersizinin semptomların azaltılması üzerine etkisi. Yayınlanmış doktora tezi 2013.
16. Calandruccio JH, Thompson NB. Carpal Tunnel Syndrome: Making Evidence-Based Treatment Decisions. *Orthop Clin North Am.* 2018 Apr;49 (2): 223-229.

## **BÖLÜM 18**

### **PUDENDAL NEVRALJİ VE KADIN SAĞLIĞINA BAKAN YÖNÜ**

Dr. Öğr. Üyesi Hülya TOSUN\*

\*Kurum: Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Kütahya, Türkiye  
E-posta: hulyaerbaba3@hotmail.com  
ORCID: 0000-0003-4871-1576



## GİRİŞ

Perineal ağrılar bireylerin günlük yaşam aktivitelerini ve konforunu olumsuz etkileyen sağlık problemleridir. Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmektedir. Perineal ağrının en şiddetli ve en uzun süre yaşandığı durumlardan birisi Pudental Nevraljidir (PN). PN, pelvisteki ana sinir olarak değerlendirilen pudental sinirin dermatomunu tutan ağrılı nöropatik bir durumdur (1). PN ilk defa Amarenco ve arkadaşları tarafından 1987’de tanımlanmıştır (2). Genellikle pudental sinirin iltihaplanması, sıkışması ve gerilmesinden kaynaklanır. Pudental nevrалjinin (PN) prevalansı bilinmemektedir. Kadın/erkek oranı 6:4 olan bir kadın baskınlığı raporu mevcuttur. PN yaşam kalitesini büyük ölçüde etkilese de, yaşam beklentisi üzerinde hiçbir etkisi yoktur ve nadir hastalıklar çatısı altında değerlendirilmektedir (3).

Nedenleri mekanik, enfeksiyöz ve immünolojik olarak sınıflandırılabilir (4). Mekanik sebepler doğum, pelvik cerrahi, yorucu egzersiz, sakroiliak iskelet-eklem anormallikleri, düşmeye bağlı travmalar ve yaşa bağlı değişikliklerle bağlantılıdır (5). Tümöral basınçlar, Herpes simpleks enfeksiyonu veya iltihaplanma, endometriozis, bisiklete binme, çömelme egzersizleri ve kemoradyasyon diğer nedenler arasında sayılabilir (6,7).

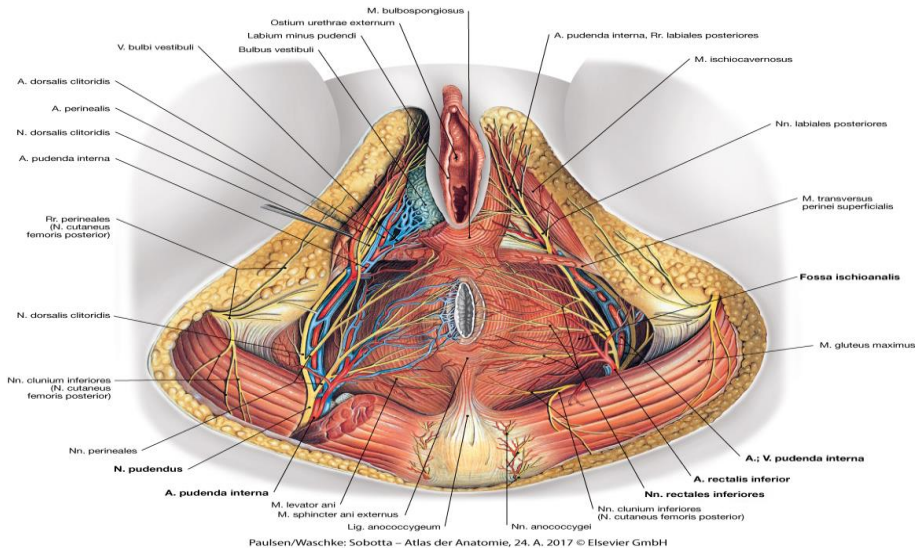
PN pelviste pudental sinirin geçtiği herhangi bir alanda veya tüm pelviste yaygın olarak gelişebilir. Bu durumda PN belirtileri yanma, karıncalanma, otururken daha fazla olmak üzere ağrı, uyuşma, hassasiyet, ani tuvalete gitme hissi ve cinsel ilişki esnasında ağrı ve

erkeklerde sertleşme sorunları olarak görülebilir. PN'nin teşhisinde detaylı bir öykü ve fiziksel muayene önemli bir yer tutmakta olup, Labat ve arkadaşları tarafından 2008'de tanımlanan Nantes kriterleri teşhiste kolaylık sağlamaktadır (2). Semptomlar bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkilediği için genellikle tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. PN günümüzde farklı yöntemler ile tedavi edilebilmektedir. Tedavi daha çok konservatiftir (fizik tedavi, pelvik kasları güçlendirme, botulinium toksini ile duyarsızlaştırma, farmakolojik ajanlar). Daha ciddi durumlarda pudental sinir blokajı ve cerrahi yöntemler kullanılmakla birlikte halen hem girişimsel hem de girişimsel olmayan yöntemler araştırılmaya devam edilmektedir (8).

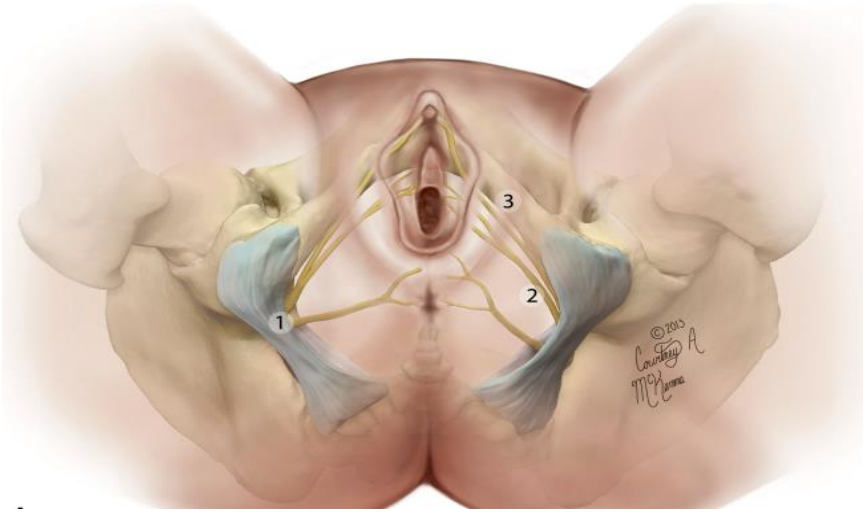
Bu bölüm pudental sinir ve pudental nevraljiyi tanımlamak, pudental nevraljinin kadın sağlığı ile ilişkisini ortaya koymak amacı ile hazırlanmıştır.

## **1- PUDENTAL SİNİR ANATOMİSİ VE ÖZELLİKLERİ**

Pudental sinir, perineye giden duyusal ve motor bir sinir olup, duyusal, motor ve otonom sinir liflerinden oluşur (Şekil 1). Anatomik lokasyonuna baktığımızda sakral pleksustan (S2-S4) köken alıp, Alcock kanalı aracılığı ile intrapelvik bölgeden ayrıldığını görebiliriz (9,10).



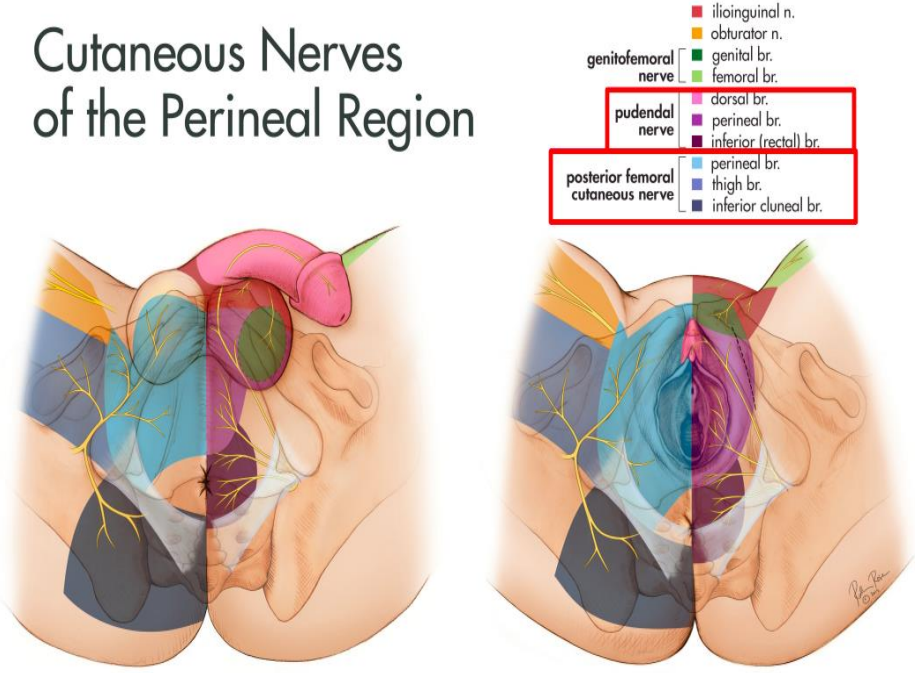
**Şekil 1.** Pudental Sinir (Figure 7.136 Sobotta Atlas of Anatomy 2018)



**Şekil 2.** Üç boyutlu bir çizimde dorsal sinirin klitorise olan seyri (1) Pudental sinir yolunun pelvisten çıkış noktası ve pudental sinir dallanmaları (2,3) (11)

Pudental sinirin son üç dalı iskioanal fossada sonlanır. Alcock kanalı çıkışında bir çok varyasyon gösterebilir. Pudental sinirler, penisin veya klitorisin alt rektal dalı, perineal dalı ve dorsal duyu siniridir. Dış anal sfinkteri, üretral sfinkteri, perineal kas sistemini ve perineal cildi canlandırmaktadırlar (9,13) (Şekil 3). Bu nedenle kadın sağlığını jinekolojik ve obstetrik açıdan etkileyen önemli bir faktördür.

## Cutaneous Nerves of the Perineal Region



**Şekil 3.** Perineal bölgedeki kütanöz sinir etki alanları (10)

## 2. EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİSİ

PN'nin insidansı Uluslararası Pudendal Nöropati Vakfı tarafından 1/100.000 olarak bildirilmekle birlikte gerçek insidansının bu rakamın daha da üstünde olduğu tahmin edilmektedir. PN nadir görülen bir sendromdur, prevalansı bilinmemektedir (14).

PN'nin nedenleri şöyle sıralanabilir;

- Pelvik cerrahiler - Pelvik organların prolapsusunun onarımı için yapılan cerrahiler (histerektomi, üretral sling cerrahisi, mesh/yama operasyonları vs.).
- Kalçalara veya sırtta alınan doğrudan travmalar (düşme, darp vb.).



- c) Doğum - Vajinal doğum, fetal kafa tarafından pelvik taban kaslarının önemli ölçüde gerilmesine neden olur ve bu da pudental sinir hasarına neden olur. Forseps kullanımı da PN risk faktörlerindendir.
- d) Aşırı egzersizler, Pudental kanal, sakrospinöz ve sakrotüberöz bağlarda fibroze neden olan kronik perineal mikrotravmalar (15-19).

### **3. BELİRTİLER**

Klasik olarak pudental nevralji ağrısı, kalçalar ve cinsel organlar arasındaki alanda görülen tek taraflı yanma şeklinde bir ağrıdır. Hastaların şikayetleri oturma ile artar. Karıncalanma, uyuşma, cinsel ilişki esnasında ağrı, cinsel işlev bozuklukları, sık ya da acilen idrara çıkma ihtiyacı, gün geçtikçe artan ağrı, anal-üretral inkontinans, anüs, rektum, üretra veya vajinada yabancı cisim varmış hissi gibi belirtileri bulunabilir (8).

### **4. TANI**

PN'yi teşhis etmek için spesifik tanı testleri bulunmadığı için tanılamak oldukça zordur. Tanıya götüren en önemli kriter hastanın hikayesi ve detaylı bir fiziksel muayenedir. Hastanın hikayesinde pudental sinirin kapsamadığı alanda ağrı (Hipogastrium, koksiks, pubis veya gluteusta olabilir), kaşıntı ile ilişkili ağrı (bu bir deri lezyonu da olabilir), ileri görüntüleme tetkiklerinde görülen tümöral veya başka bir patolojik yapının varlığı bu durumun PN olmadığını gösterir. Günümüzde pek

çok hekim tanı koymayı kolaylaştırmak için Nantes kriterlerini kullanmaktadır (2).

#### Nantes Kriterleri

1. Pudental sinir bölgesinde anüsten penise veya klitorise kadar uzanan ağrı
2. Ağırlıklı olarak otururken yaşanan ağrı
3. Uykuya dalmada güçlük çeken hastalar olsa da, ağrı hastayı geceleri uyandırmaz
4. Objektif duyuusal bozukluğa neden olmayan ağrı
5. Tanısal pudental sinir bloğu ile hafifleyen ağrı

İschial spine ya da sinire yapılan palpasyonda parestezi, ağrı (Tinel Bulgusu) tanı konulmasında spesifiktir (12).

#### 5. TEDAVİ

Pudental nevraljiyi tedavi etmenin pek çok yolu vardır. Ancak önce altta yatan nedenin (tümör vs) tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavide akut ağrı ataklarını iyileştirmek için analjezikler (asetilsalisilik asit, parasetamol, diklofenak, ibuprofen, metamizol, tradomol, opioidler vs.), daha kompleks durumlar için antidepresanlar, antispazmodikler kullanılabilir. Transkütanöz elektrik stimülasyonu (TENS) ağrı reseptörlerinin iletişimini azaltmak için uygun bir yöntemdir.

Ayrıca destekleyici tedaviler olarak fizyoterapi, vücut psikoterapisi, hipnoz, homeopati, akupunktur, osteopati de değerlendirilebilir.

Cerrahi olarak da pudendal sinir dekompresyon cerrahisi, minimal invaziv terapi olarak pubik sinirin lokal anestezi veya kortizol enjeksiyon ile uyuşturulması-blokajı olan pudendal blok yapılabilir (2,8,20).

## **6. PUDENDAL NEVRALJİNİN KADIN SAĞLIĞINA ETKİLERİ**

Kadınlarda PN'nin ayırıcı tanısı oldukça güçtür. Çünkü genital bölgedeki ağrı genellikle “psikosomatik” olarak kabul edildiği için bir kenara itilir. Bu durum hastayı daha sıkıntılı, belirsiz ve çaresiz hissettirir ve bu ikincil belirtiler psikiyatrik bakım bile gerektirebilir (7,21).

Pelvik bölgedeki ağrının nedenlerini araştıran uzmanlar daha çok tümörler, omurga hastalıkları, jinekolojik, ürolojik ve/veya proktolojik durumlar gibi benzer semptomlar taşıyan hastalıkları ayırtmak isterler.

PN'yi düşünmeye başlamalarının nedeni hastanın birden fazla doktora görünmüş, birden fazla farmakolojik tedavide başarısız olmuş, başarısız fizyoterapi, ağrı nedeniyle ciddi şekilde rahatsızlanmış fakat organ hastalığı kanıtı olmayan, pelvik ve lumbosakral omurga taramaları, kolorektal değerlendirme ve laparoskopisi normal olmasıdır. Bunlar normal olmasına rağmen hastada interstisyel sistit, idiyopatik vulvodini, endometriozis, idiyopatik orkalji, idiyopatik proktalji, levator ani sendromu, koksidinya, lumbosakral radikülopati ve kronik pelvik ağrı sendromu devam etmekte olduğu için vaka PN olarak

değerlendirilebilir (23,23). PN'nin kadın sağlığına etkileri bir kaç başlık altında incelenebilir.

a) Cerrahi müdahalelerden sonra gelişen pudental nevralji ve kadın sağlığına etkileri

Perineal cerrahilerden vajinal yama (mesh) cerrahisi sonrası geçmeyen pelvik ağrı, kadınların yaşam kalitesini büyük ölçüde etkiler. Yama (mesh) nadir fakat ciddi bir PN komplikasyonudur (24). Marcus ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka serisi takibi çalışmasında ameliyattan 10 ay ile 3 yıl sonrasında vajinal mesh ameliyatı geçiren 10 kadından 2'sinde PN görülmüş ve mesh'in çıkarılması sonucunda ağrıların azalması mesh cerrahisinin PN ile ilişkili olabileceğini kanıtlamıştır (24).

b) Kadın cinsel sağlığını etkileyen pudental nevralji

Pudental sinir, cinselliği etkileyen temel sinir olarak kabul edilir. Kadın cinsel refleksi somatik pudental sinir afferentlerini kullanır. Bu nedenle PN'nin her iki cinsiyette de cinsel işlev bozukluğu üzerinde bazı etkileri vardır. Bu etkiler kalıcı genital uyarılma (PGAD), erektil disfonksiyon (ED), erken boşalma (PE), boşalma ağrısı ve vulvodini olarak sıralanabilir (21).

*Sürekli genital uyarılma bozukluğu (PGAD):* Zamanla uzayan ve kendi kendine azalmayan, orgazm ile rahatlamayan ve saatler içinde birden fazla orgazm gerektirebilen cinsel uyarılma olarak tanımlanabilir. Patofizyolojisinde temel olarak nörovasküler disfonksiyon, genital periferik nöropati, pudental sinir hasarı veya sıkışması gibi nedenler

vardır. Pudendal sinirin veya dallarının nörolizi, daha önce başarısız tedavi edilmiş hastalarda uyarılma semptomlarının azalmasını sağlamıştır (25). PGAD ile ilgili öncelikli olan durum kapsamlı tıbbi geçmiş ve pudendal sinir bölgesinin iyi muayene edilerek diğer tanılardan elimine edilmesidir.

*Eretil disfonksiyon (ED):* Cinsel tatmin için yeterli bir ereksiyonun sağlanamaması veya sürdürülememesi olarak tanımlanır. Pudendal sinir ve arter sıkışması, sağlık profesyonellerinin bilmesi gereken ED'nin geri dönüşümlü bir nedenidir. Tedavi için, deneyimli bir cerrah tarafından yapıldığında Pudendal kanal dekompresyonu kolay, basit ve etkili bir yöntem olmaktadır (21).

*Erken Boşalma (PE):* PE, her zaman veya hemen hemen her zaman vajinal penetrasyondan (yaşam boyu PE) önce veya 1 dakika içinde meydana gelen boşalma ile karakterize bir erkek cinsel işlev bozukluğudur. Tedavisinde pudendal sinir blokajı, farmakolojik ve radyofrekans tedavileri kullanılmaktadır. Sonuçlar bireysel özelliklere göre değişebilir (26).

ED ve PE birer erkek cinsel işlev bozukluğu olmakla birlikte cinsel partner kadın olduğu durumlarda kadını psikolojik olarak etkileyen, cinsel yaşantısını ve dolayısıyla yaşam kalitesini bozan bir kadın sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

*Vulvodini/Vestibülodini/Disparoni:* Vulva ağrısı toplumda yaklaşık %15 kadın tarafından tarif edilen bir semptomdur. Vulvodini, pudendal sinirin majör etkisi ile psikojenik, fonksiyonel ve nöropatik faktörleri

içeren çok faktörlü bir etiyolojiye sahiptir. Pudental sinirin maruz kaldığı cerrahi ve obstetrik travmalar potansiyel olarak cinsel penetrasyon esnasında dispareni ve vulvodiniye yol açmaktadır (21). On altı kadın ile yapılan bir çalışmada pudental sinir blokları olup, labia, vestibül ve perine ağrısı, üretral semptomları olan hastaların pudental siniri rezeke edilmiş ve paralabiyal bir insizyon yoluyla obturator internus kasına implante edilmiştir. Operasyondan 15 ay sonraki takipte hastaların cinsel uyarılma, kayganlaşma, orgazm ve ağrı alanlarındaki sorunlar önemli ölçüde iyileşmiştir. Üretral semptomları olan dört hastanın tamamı bu semptomlardan kurtulmuştur (23).

#### c) Gebelik ve doğumla ilgili pudental nevralji

Pudental sinir fonksiyonları gebelikten etkilenebilir. Tetzschner ve arkadaşlarının gebeler üzerinde yaptığı bir gözlem serisi sonucunda daha çok multiparlarda olmak üzere pudental sinir terminal motor latansının arttığını belirlediler. Bu durum fekal ya da üretral inkontinans ile ilişkilidir. Eğer doğumda vakum ekstraksiyonu uygulanmışsa bu artışın daha da yüksek olduğu belirlenmiştir (27). Pudental sinir terminal motor latansını değerlendiren diğer bir çalışma ise müdahalesiz vajinal doğum yapan 17 kadın ile yapılmıştır. Sonuçta normal vajinal doğumdan hemen sonra pudental sinir fonksiyonunun sıklıkla bozulduğu, ancak üç ay sonra çoğunlukla düzeldiği sonucuna varılmıştır (28).

Pudental sinir yaralanması doğumdan kaynaklanabilir. Doğumun ikinci evresinin uzun sürmesi, üçüncü derece perine yırtığı PN'ye neden

olur (29,30). Sultan ve arkadaşlarının yaptığı gözlemsel bir araştırma sonucunda fetüsün vajinal doğumu esnasında annenin şiddetli ıkınma yaşaması durumunda, daha çok solda olmak üzere pudental sinir hasarı gözlemlenmiştir. Özellikle ilk vajinal doğumunu yaşayan kadınlarda pelvik taban dokusu gerilmesi ve pudental sinir hasarı diğerlerine göre daha fazla görülmektedir. Doğum sırasında sezaryen olan kadınlar da pudental sinir hasarı riski altında olabilir (19).

Pudental sinir dejenerasyonu sonucu gelişen ve doğumla ilişkili diğer sorunlar stres üriner inkontinans ve üretral sfinkter fonksiyon bozukluklarıdır (20). PN ilişkili diğer bir sorunda fekal inkontinans ki bu vajinal doğumların en korkutucu komplikasyonlarından birisidir. Sfinkter yırtıklarının, pudental nöropatinin veya ikisinin bir kombinasyonunun sonucu olabilir (31).

## **SONUÇ**

Pudental sinir, penisin veya klitorisın alt rektal dalı, perineal dalı ve dorsal duyu siniri olması nedeni ile anal ve üretral sfinkterleri, perineal kas ve cildi canlandırmaktadır. Bu nedenle sıkışma veya dejenerasyona uğraması durumunda jinekolojik ve obstetrik açıdan kadın sağlığı sorunları yaşanabilmektedir. Bu sorunlar daha çok perineal ağrı, anal ve üretral inkontinans ve cinsel işlev bozuklukları şeklinde ortaya çıkabilmektedir. PN fizyolojik ve psikolojik açıdan kadın sağlığını olumsuz etkilediği ve kolay tanılanamadığı için tedavisi gecikmektedir. Sağlık profesyonelleri pudental sinir anatomisi ve buna bağlı gelişen patolojileri iyi tanımlayabildiklerinde hastalar yıllarca acı çekmekten

ve gereksiz konsültasyonlardan kurtulduğu gibi yaşam kalitelerinin de yükseleceği düşünülmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Beerten, S. G., & Calabrò, R. S. Pudendal Neuralgia: The Need for a Holistic Approach--Lessons From a Case Report. *Innovations in Clinical Neuroscience*. 2021; 18.
2. Labat, Jean-Jacques, et al. "Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria)." *Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society*. 2008;306-310.
3. The portal for rare diseases and orphan drugs. (ORPHA: 60039; [http://www.orpha.net/consor/cgi bin/OC\\_Exp.php?Lng=GB&Uzman=60039](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Uzman=60039))
4. Pérez-López FR, Hita-Contreras F. Management of pudendal neuralgia. *Climacteric*. 2014;17(6):654-6.
5. Hanafy M, Botla M, Abo-El-Enan F, Mowafy Z. Different Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Modes in Relieving Chronic Pudendal Neuralgia in Females. *EJPT*. 2020; (1):1-7.
6. Hoang Roberts, L., Vollstedt, A., Volin, J., McCartney, T., & Peters, K. M. Initial experience using a novel nerve stimulator for the management of pudendal neuralgia. *Neurourology and Urodynamics*. 2021; 40(6): 1670-1677.
7. Khoder, W., & Hale, D. Pudendal neuralgia. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2014; 41(3): 443-452.
8. Kaur J, Singh P. Pudendal Nerve Entrapment Syndrome. [Updated 2021 Apr 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544272/>
9. Schraffordt, S. E., Tjandra, J. J., Eizenberg, N., & Dwyer, P. L. Anatomy of the pudendal nerve and its terminal branches: a cadaver study. *ANZ journal of surgery*. 2004; 74(1-2); 23-26.
10. Paulsen, Waschke, Sobotta Atlas of Human Anatomy, 16<sup>th</sup> Edition 2018©Elsevier GmbH, Urban & Fischer, Munich.
11. Furtmüller, G. J., McKenna, C. A., Ebmer, J., & Dellon, A. L. Pudendal nerve 3-dimensional illustration gives insight into surgical approaches. *Annals of plastic surgery*. 2014; 73(6): 670-678.

12. Akkaya Ö. Taylan KO-10 Küçük sinirler büyük problemler. 14. Ulusal Ağrı Kongresi, 3-6 Kasım 2016, Antalya. Ağrı-Türk Algoloji Derneği. 2016. 28;1.
13. Choi, Byoung Jin; Chung, Min Suk; Chung, Beom Sun. Pudendal nerve identified on sectioned images of female cadaveric pelvis. *Urology*. 2020; 142: 76-80.
14. Hibner, Michael, et al. Pudendal neuralgia. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2010; 17(2): 148-153.
15. Ramsden CE, McDaniel MC, Harmon RL, Renney KM, Faure A. Pudendal nerve entrapment as source of intractable perineal pain. *Am J Phys Med Rehabil*. 2003;82(6):479-84.
16. Sancak EB, Avci E, Erdogru T. Pudendal neuralgia after pelvic surgery using mesh: Case reports and laparoscopic pudendal nerve decompression. *Int J Urol*. 2016;23(9):797-800.
17. Heinze K, Nehiba M, van Ophoven A. [Neuralgia of the pudendal nerve following violent trauma: analgesia by pudendal neuromodulation]. *Urologe A*. 2012;51(8):1106-8.
18. Lien KC, Morgan DM, Delancey JO, Ashton-Miller JA. Pudendal nerve stretch during vaginal birth: a 3D computer simulation. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(5):1669-76.
19. Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN. Pudendal nerve damage during labour: prospective study before and after childbirth. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101(1):22-8.
20. Deng K, Balog BM, Lin DL, Hanzlicek B, Song QX, Zhu H, Damaser MS. Daily bilateral pudendal nerve electrical stimulation improves recovery from stress urinary incontinence. *Interface Focus*. 2019; 6;9(4):20190020.
21. Aoun, F., Alkassis, M., Tayeh, G. A., Chebel, J. A., Semaan, A., Sarkis, J., Mansour, R., Mjaess, G., Albisinni, S., Absil, F., Bollens, R., & Roumeguère, T. Sexual dysfunction due to pudendal neuralgia: a systematic review. *Translational andrology and urology*. 2021; 10(6): 2500–2511.
22. Stav, Kobi; Dwyer, Peter L.; Roberts, Les. Pudendal neuralgia: fact or fiction? *Obstetrical & gynecological survey*. 2009; 64(3): 190-199.

23. Wan, E. L., Goldstein, A. T., Tolson, H., & Dellon, A. L. Injury to perineal branch of pudendal nerve in women: outcome from resection of the perineal branches. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2017; 33(06): 395-401.
24. Marcus-Braun N, Bourret A, von Theobald P. Persistent pelvic pain following transvaginal mesh surgery: a cause for mesh removal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;162(2):224-8.
25. Klifto, Kevin; Dellon, A. Lee. Persistent genital arousal disorder: Treatment by neurolysis of dorsal branch of pudendal nerve. *Microsurgery*. 2020; 40(2): 160-166.
26. Aoun, Fouad, et al. Clinical effect of computed guided pudendal nerve block for patients with premature ejaculation: a pilot study. *Scandinavian Journal of Urology*, 2020, 54.3: 258-262.
27. Tetzschner T, Sørensen M, Jønsson L, Lose G, Christiansen J. Delivery and pudendal nerve function. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997; 76(4):324-31.
28. Tetzschner T, Sørensen M, Lose G, Christiansen J. Pudendal nerve recovery after a non-instrumented vaginal delivery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 1996;7(2):102-4.
29. Kölbl H. [Pregnancy, childbirth and the pelvic floor]. - PubMed - NCBI n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11836641> (Erişim: 21 Kasım 2021).
30. Cardaillac, C., Delga, B., Thubert, T., Labat, J. J., Levesque, A., Winer, N., & Ploteau, S. Description and classification of postpartum chronic pain: A multicentric prospective study. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2020; 49(9), 101769.
31. Pirro N, Sastre B, Sielezneff I. Quels sont les facteurs de risque de l'incontinence anale du post-partum? [What are the risk factors of anal incontinence after vaginal delivery?]. *J Chir (Paris)*. 2007;144(3):197-202.

## BÖLÜM 19

### TİROİD CERRAHİSİNDE İNTRAOPERATİF NÖROMONİTÖRİZASYON

Uzm. Dr. Sinan SAYIR<sup>1</sup>

Uzm. Dr. Ahmet Necati ŞANLI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kurum: Silivri Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
E-posta: opdrsinansayir@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-9735-5718

<sup>2</sup>Kurum: Silivri Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
E-posta: ahmetnecatisanli@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-1483-8176



## GİRİŞ

Tiroid ve cerrahisi en çok yapılan cerrahi prosedürlerdendir. Bütün operasyonlarda olduğu gibi tiroid paratiroid cerrahisi sonrasında da mortalite ve morbiditeye yol açabilecek komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonların en önemlilerinden biri postoperatif dönemde görülen ses problemleridir. Tiroid cerrahisinde nervus vagusun dalları olan superiyor laringeal sinirin eksternal dalı ve rekurren laringeal sinirin hasarına bağlı oluşan ses problemleri en sık karşılaşılanlardır (1).

Tiroid cerrahisi sonrası hastanın solunum ve ses problemlerini en aza indirmek için rekürren laringeal sinir ve superior laringeal sinirin eksternal dalı korunmalıdır. Bu sinirlerin intraoperatif korunmasına katkı sağlamak için intraoperatif sinir monitörizasyonu (İONM) yöntemi geliştirilmiştir. İntraoperatif sinir monitörizasyonu kullanımı günümüzde giderek artmaktadır (2).

İntraoperatif sinir monitörizasyonun doğru kullanımı ve sonuçlarının iyileştirilmesi için sistemin temel prensipleri bilgisi, deneyim ve standardizasyon gereklidir. Sistemin standardizasyonu ve uygulanması hakkında Uluslararası Sinirsel İzleme Çalışma Grubu tarafından bir kılavuz oluşturulmuştur (3).

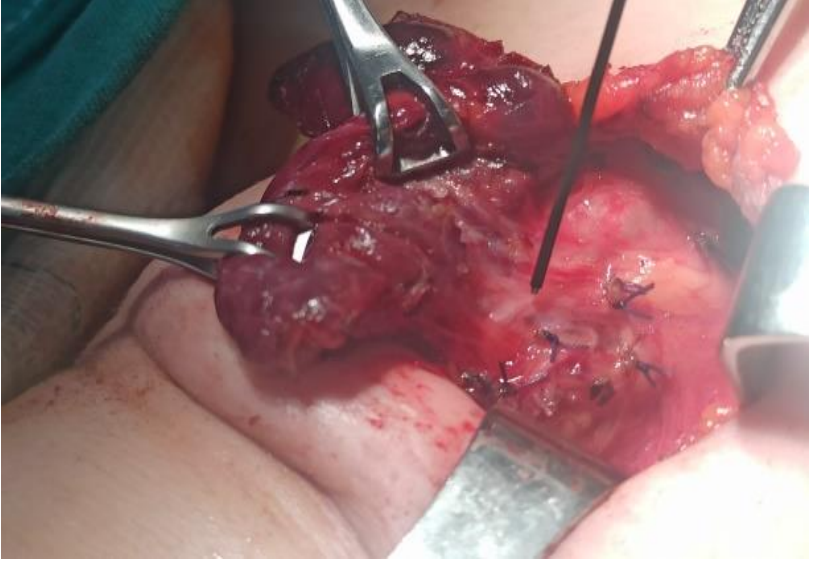
### 1. Vokal Kord Sinirlerinin Fonksiyonu

Larinksin ortasında karşılıklı 2 vokal kord (sağ ve sol) bulunmaktadır. Vokal kordların hareketleri solunum, ses oluşumu ve hava yolunun korunmasında kritik öneme sahiptir. Vokal kord hareketleri larinks kasları tarafından kontrol edilmektedir. Süperior laringeal sinirin

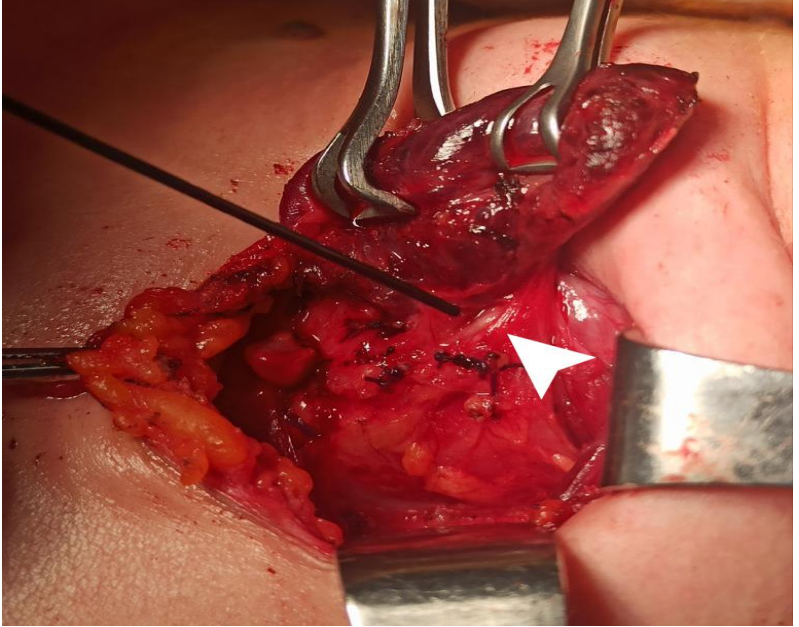
eksternal dalı krikotiroid kası inerve eder. Krikotiroid kas vokal kordları gererek tiz seslerin çıkmasını sağlar. Rekürren laringeal sinir, larinksin krikotiroid kas hariç bütün intrinsik kasları uyarır. İntrinsik kasları sesin oluşumundan sorumludur. Tek taraflı rekürren laringeal sinirin yaralanması vokal kordun paralizisi ya da parezisine sebep olur (4).

## **2. Sinir Mönitörizasyonunun Fonksiyonu**

Tiroid cerrahisinin temel prensiplerinden biri rekürren laringeal sinirin bulunması ve görülerek anatomik bütünlüğünün korunmasıdır. Ancak anatomik olarak bütünlüğünün korunmasının yanında fonksiyonunun da korunması oldukça önemlidir (3). Operasyon sonrası ortaya çıkan vokal kord paralizi olan hastaların %90'ında rekürren laringeal sinir bütünlüğü tamdır (5). Rekürren sinir hasarına bağlı vokal kord paralizisinin en sık nedeni inferior konstrüktör kasın altından larinkse girdiği bölgedeki gerilme ya da basıya maruz kalmasıdır. Operasyon sırasında koter ya da enerji cihazlarının kullanımı sonucu oluşan ısı hasarı, sinirin yanlışlıkla klipslenmesi, bağlanması ya da kesilmesi ise nadir görülen sebeplerdir (6). İONM rekürren laringeal sinir ve superior laringeal sinirin bütünlüğünün yanı sıra fonksiyonel durumunun değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir (3).



**Şekil 1a.** İntraoperatif sinir monitörizasyonu



**Şekil 1b.** İntraoperatif sinir monitörizasyonu (ok başı n. laringeus rekürrens)



### 3. Sinir Monitörizasyonun Kullanımı

Operasyon öncesi hastanın entübasyonu özel üretilmiş endotrakeal tüpler ile yapılmaktadır. Bu endotrakeal tüpler üzerindeki elektrodla vokal kord seviyesine gelecek şekilde yerleştirilir. Operasyon sırasında sinir monitörizasyon cihazından gelen prob ile rekürren laringeal sinir elektrik akımı ile uyarılınca larinks intrinsik kaslarında kasılma meydana gelir (Şekil 1a, 1b). Endotrakeal tüp üzerindeki elektrodlar bu kasılmaları algılar ve sinir monitörizasyon cihazı tarafından elektromiyografi dalgası olarak cihaz ekranında gösterilir ve cihaz tarafından sesli uyarı verilir (Şekil 2) (3).



**Şekil 2.** Sinirin uyarılması sonucu oluşan elektromiyografi dalgası

#### 4. Sinir Monitörizasyonun Tiroid Cerrahisine Katkıları

Rekürren laringeal sinirin korunmasındaki ana prensip sinirin görülerek korunmasıdır. Ancak endokrin cerrahisinde deneyimli cerrah tarafından bile sinirin tam olarak görülme oranı %90 düzeyindedir (5). Sinir monitörizasyonu kullanım amacına uygun olarak kullanıldığında neredeyse bütün vakalarda rekürren sinirin görülmesini sağlamaktadır. Sinir bulunduğundan ve görüldükten sonra sinirin seyri boyunca yapılacak olan diseksiyonu kolaylaştırır. Ayrıca sinirin bulunmasında zorluk olan olgularda sinirin iz düşümünün belirlenmesi ve sinirin seyrinin belirlenerek bulunmasına yardımcı olur. Bu sayede daha güvenli bir tiroid cerrahisi yapılabilmesine olanak verir (7).

Rekürren laringeal sinir larinkse girmeden önce iki veya daha fazla dala ayrılması %36-43 arasında görülebilen anatomik bir varyasyondur (8-9). İONM sinirin larinkse girmeden önceki dallanmalarının belirlenebilmesini ve korunmasını sağlar. Ayrıca plonjan, büyük ve nüks guatr hastalarında sinir trasesi değişebilmekte ayrıca yapışıklıklar nedeniyle görülebilmesi zorlaşmaktadır. İONM sayesinde olası yaralanmaları önlenabilmektedir (10).

Nadir olarak inferior rekürren sinir subklavyen arterin altından geçmeden nervus vagustan erken ayrılabilir. Nonrekürren laringeal sinir olarak adlandırılan bu sinir intraoperatif tanı konulamadığında yaralanma ihtimali yüksektir. Nonrekürren laringeal sinirin belirlenmesinde İONM oldukça efektifir (11).

Superior laringeal sinirin eksternal dalı, superior tiroidal arter ile komşu seyredir. Tiroid cerrahisinde üst pol diseksiyonunda yaralanma riski

yüksektir. İONM superior laringeal sinirin eksternal dalının bulunmasında ve korunmasında güvenli bir şekilde kullanılabilir (12).

## **SONUÇ**

Tiroid ve paratiroid cerrahisinde sinir monitörizasyonu kullanımı, rekürren laringeal sinir ve superior laringeal sinirin görülmesini ve seyri boyunca diseksiyonunu kolaylaştırmakta, gereksiz diseksiyondan cerrahı korumakta, intraoperatif sinir fonksiyonunu değerlendirerek postoperatif dönemde hastada ses kısıklığı olup olmayacağı öngörülebilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP. Morbidity of thyroidsurgery. The American Journal of Surgery. 1998 Jul 1; 176(1): 71-5.
2. Uludag M, Aygun N, Kaya C, Tanal M, Oba S, Isgor A. Basic principles and standardization of intraoperative nerve monitoring in thyroid surgery. Şişli Etfal Hastanesi Tip Bülteni. 2017; 51(1): 13.
3. Randolph GW, Dralle H; International Intraoperative Monitoring Study Group, Abdullah H, Barczynski M, Bellantone R, Brauckhoff M, et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. Laryngoscope 2011; 121(Suppl1): S1-16.
4. Sturniolo G, D'Alia C, Tonante A, Gagliano E, Taranto F, Schiavo MG. There current laryngeal nerve related to thyroid surgery. The American journal of surgery. 1999 Jun 1; 177(6): 485-8.
5. Sitges-Serra A, Fontané J, Dueñas JP, Duque CS, Lorente L, Trillo L, Sancho JJ. Prospectivestudy on loss of signal on the first side during neuromonitoring of there current laryngeal nerve in total thyroidectomy. Journal of British Surgery. 2013 Apr; 100(5): 662-6.
6. Myssiorek D. Recurrent laryngeal nerv eparalysis: anatomy and etiology. Otolaryngologic clinics of North America. 2004 Feb 1; 37(1): 25-44.
7. Beldi G, Kinsbergen T, Schlumpf R. Evaluation of intra operative recurrent nerve monitoring in thyroid surgery. World journal of surgery. 2004 Jun; 28(6): 589-91.
8. Beneragama T, Serpell JW. Extralaryngeal bifurcation of there current laryngeal nerve: a common variation. ANZ journal of surgery. 2006 Oct; 76(10): 928-31.
9. Shao T, Yang W, Zhang T, Wang Y, Jin X, Li Q, Kuang J, Qiu W, Chu PG, Yen Y. A newly identified variation at theentry of there current laryngeal nerve into the larynx. Journal of investigative surgery. 2010 Dec 1; 23(6): 314-20.
10. Barczyński M, Konturek A, Pragacz K, Papier A, Stopa M, Nowak W. Intraoperative nerve monitoring can reduce prevalence of recurrent laryngeal

nerve injury in thyroid reoperations: results of a retrospective cohort study. World journal of surgery. 2014 Mar; 38(3): 599-606.

11. Donatini G, Carnaille B, Dionigi G. Increased detection of non-recurrent inferior laryngeal nerve (NRLN) during thyroid surgery using systematic intra operative neuromonitoring (IONM). World journal of surgery. 2013 Jan; 37(1): 91-3.
12. Bellantone R, Boscherini M, Lombardi CP, Bossola M, Rubino F, De Crea C, Alesina P, Traini E, Cozza T, D'Alatri L. Is the identification of the external branch of the superior laryngeal nerve mandatory in thyroidoperation? Results of a prospective randomized study. Surgery. 2001 Dec 1; 130(6): 1055-9.







ISBN: 978-625-8423-44-0