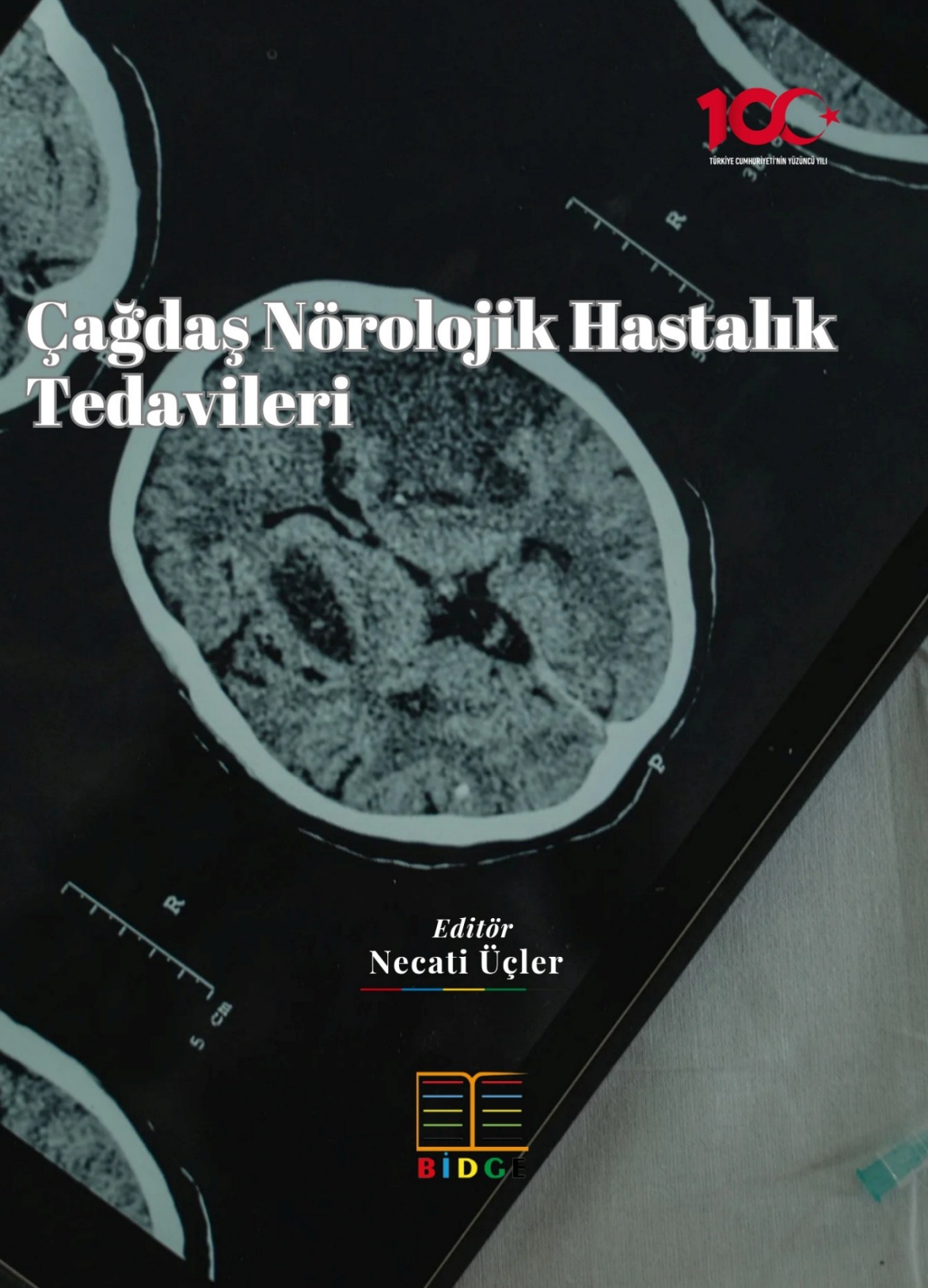


TÜRKİYE CUMHURİYETİ'NİN YÜZÜNCÜ YILI

Çağdaş Nörolojik Hastalık Tedavileri

Editör

Necati Üçler

BİDGE

BIDGE Publications

Çağdaş Nörolojik Hastalık Tedavileri

Editor: Doç Dr Necati Üçler

ISBN: 978-625-372-458-0

Page Layout: Gözde YÜCEL

1st Edition:

Publication Date: 25.12.2024

BIDGE Publications,

All rights of this work are reserved. It cannot be reproduced in any way without the written permission of the publisher and editor, except for short excerpts to be made for promotion by citing the source.

Certificate No: 71374

Copyright © BIDGE Publications

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara

Content

New Developments in the Treatment of Myasthenia Gravis 4
Sadettin Ersoy 4
Sleep Disorders in Multiple Sclerosis 11
Ufuk ÇINKIR 11
Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Aktif İmmünoterapi 46
Fazilet ŞEN METİN 46
Elif AKSÖZ 46
Spinal tümörler: Epidemiyoloji, genetik ve moleküler biyoloji, patofizyoloji, tanı yöntemleri, tedavi stratejileri ve klinik sonuçlar 75
Fahri ERYILMAZ 75
İki Yaşlı Olgunun Objektif Ve Projektif Testlerle Bilişsel Ve Duygusal Açıdan Değerlendirilmesi 94
Banu BEYAZ 94

CHAPTER I

New Developments in the Treatment of Myasthenia Gravis

Sadettin Ersoy[1]

Introduction

Myasthenia Gravis (MG) is a chronic autoimmune disease that affects the neuromuscular junction, leading to muscle weakness and fatigue. The condition arises from autoantibodies targeting acetylcholine receptors (AChR) or other related proteins, such as Muscle-Specific Kinase (MuSK) and low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4). Advances in the understanding of MG's pathophysiology have significantly influenced treatment strategies. This chapter highlights recent developments in MG treatment, focusing on emerging therapies.

[1] Neurologist MD; Gerede State Hospital, Bolu, Turkey; ersoysadettin@gmail.com

Novel Therapeutic Approaches

Patients with myasthenia gravis have traditionally been managed with pyridostigmine, corticosteroids, and immunosuppressive agents such as azathioprine and mycophenolate mofetil. During myasthenic crises or episodes of severe symptoms, treatment often involves intravenous immunoglobulins or plasmapheresis to provide rapid symptom relief. However, 8.5–15% of patients experience refractory symptoms or adverse effects from these therapies (DeHart-McCoyle et al., 2023). Recent advancements in MG treatment, including complement inhibition, B-cell depletion, FcRn antagonists, and T-cell directed therapies, offer hope for patients with refractory disease. These innovations, combined with traditional approaches, represent a paradigm shift in MG management.

Complement Inhibition Therapies

Complement inhibitors, such as eculizumab and ravulizumab, target C5 to prevent the formation of the membrane attack complex. In AChR antibody-positive MG, the activation of the complement cascade leads to postsynaptic damage. Complement inhibitors effectively block the cleavage of C5, preventing the formation of both C5b, which initiates the membrane attack complex (MAC), and C5a, a potent pro-inflammatory and anaphylatoxic mediator (Wang, 2006).

Eculizumab, the first FDA-approved drug for refractory AChR-positive MG, significantly improves muscle strength and reduces disease activity (Howard et al., 2017). Patients receiving eculizumab experienced minimal symptom expression with consistent, long-term tolerability sustained over 130 weeks (Zhou et

al. 2024). This efficacy and safety profile has led to its widespread use in refractory myasthenia gravis.

Ravulizumab offers similar efficacy with extended dosing intervals, enhancing patient compliance. The phase 3 CHAMPION trial, which assessed the safety and efficacy of ravulizumab in adults with AChR-positive generalized myasthenia gravis (AChR+gMG), demonstrated significant improvements in MG-ADL scores ($p<0.001$) and quantitative myasthenia gravis scores ($P<0.001$) compared to placebo, measured from baseline to week 26 (Meisel et al., 2023). In April 2022, the FDA granted approval for its use in treating AChR-positive generalized myasthenia gravis.

Zilucoplan, a subcutaneous peptide inhibitor of C5, recently demonstrated efficacy in the phase 3 RAISE trial, meeting all primary and secondary endpoints with a favorable safety profile (Howard et al. 2023). The precise role of zilucoplan in the long-term management of MG remains unclear. It may serve as an early treatment alternative to glucocorticoids, as bridging therapy, or as a chronic maintenance option. The United States FDA has approved zilucoplan for the treatment of patients with AChR-positive generalized MG.

B-Cell Depleting Therapies

B-cell depletion has gained traction as a therapeutic strategy in MG due to its role in reducing autoantibody production. Rituximab, a monoclonal antibody targeting CD20, has shown efficacy, particularly in MuSK-positive MG, with clinical remission rates ranging from 55% to 68% (Brauner et al., 2020). Rituximab also achieves faster remission in new-onset MG compared to refractory cases.

Another promising agent, inebilizumab, targets CD19 and depletes a broader range of B-cell populations. Phase 3 trials are underway to evaluate its efficacy in both AChR-positive and MuSK-positive MG (Frampton, 2020).

Neonatal Fc Receptor Antagonists

FcRn antagonists offer a novel mechanism by reducing circulating IgG autoantibodies.

Efgartigimod was approved following the ADAPT trial, which demonstrated a significant improvement in activities of daily living scores among AChR-positive MG patients. Efgartigimod can be considered as an early treatment option for patients, particularly those with diabetes or conditions where glucocorticoids pose significant risks or cause intolerable side effects. It may also serve as a bridging therapy to slower-acting agents like azathioprine or mycophenolate, or be utilized as periodic maintenance therapy. Further research is needed to evaluate its long-term effects and to better identify patients who would benefit most from this treatment (Howard et al., 2021).

Rozanolixizumab has been approved by the FDA in 2023 and may be utilized in a manner similar to efgartigimod (Habib et al. 2024).

Other agents, such as batoclimab, are in advanced clinical trials, showing promising results in reducing disease severity (DeHart-McCoyle et al., 2023).

T-Cell Directed Therapies

Emerging therapies targeting T-cell activity include satralizumab, an IL-6 receptor antagonist, which reduces pro-

inflammatory cytokine production and immune activation. Satralizumab is currently undergoing phase 3 trials for AChR-positive MG (DeHart-McCoyle et al., 2023). Additionally, chimeric antigen receptor T-cell therapies, which modify T cells to specifically target autoreactive immune cells, are being investigated as a potential treatment option.

References

DeHart-McCoyle, M., Patel, S., & Du, X. (2023). New and emerging treatments for myasthenia gravis. BMJ Medicine, 2, e000241.

Wang Y. Complementary therapies for inflammation. Nat Biotechnol. 2006 Oct;24(10):1224-6. doi: 10.1038/nbt1006-1224. PMID: 17033658.

Howard, J. F., Utsugisawa, K., Benatar, M., et al. (2017). Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis (REGAIN): A phase 3 randomized trial. Lancet Neurology, 16(12), 976–986.

Zhou A, Ho S, Vickers A. Eculizumab in myasthenia gravis: A review. Saudi J Ophthalmol. 2024 Jan 6;38(1):34-40. doi: 10.4103/sjopt.sjopt_74_23. PMID: 38628404; PMCID: PMC11016999.

Meisel A, Annane D, Vu T, Mantegazza R, Katsuno M, Aguzzi R, Frick G, Gault L, Howard JF Jr; CHAMPION MG Study Group. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. J Neurol. 2023 Aug;270(8):3862-3875. doi: 10.1007/s00415-023-11699-x. Epub 2023 Apr 27. PMID: 37103755; PMCID: PMC10134722.

Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, Hewamadduma C, Hinton J, Hussain Y, Juntas-Morales R, Kaminski HJ, Maniaol A, Mantegazza R, Masuda M, Sivakumar K, Śmiłowski M, Utsugisawa

K, Vu T, Weiss MD, Zajda M, Boroojerdi B, Brock M, de la Borderie G, Duda PW, Lowcock R, Vanderkelen M, Leite MI; RAISE Study Team. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Neurol. 2023 May;22(5):395-406. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00080-7. PMID: 37059508.

Brauner, S., Eriksson-Dufva, A., Hietala, M. A., et al. (2020). Comparison between Rituximab treatment for new-onset generalized myasthenia gravis and refractory generalized myasthenia gravis. JAMA Neurology, 77(8), 974–981.

Frampton, J. E. (2020). Inebilizumab: first approval. Drugs, 80(12), 1259–1264.

Howard, J. F., Bril, V., Vu, T., et al. (2021). Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalized myasthenia gravis (ADAPT): A multicentre phase 3 trial. Lancet Neurology, 20(6), 526–536.

Habib AA, Sacconi S, Antonini G, Cortés-Vicente E, Grosskreutz J, Mahuwala ZK, Mantegazza R, Pascuzzi RM, Utsugisawa K, Vissing J, Vu T, Wiendl H, Boehnlein M, Greve B, Woltering F, Bril V. Efficacy and safety of rozanolixizumab in patients with muscle-specific tyrosine kinase autoantibody-positive generalised myasthenia gravis: a subgroup analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase III MycarinG study. Ther Adv Neurol Disord. 2024 Sep 12;17:17562864241273036. doi: 10.1177/17562864241273036. PMID: 39297052; PMCID: PMC11409299.

CHAPTER II

Sleep Disorders in Multiple Sclerosis

Ufuk ÇINKIR[1]

1. Introduction

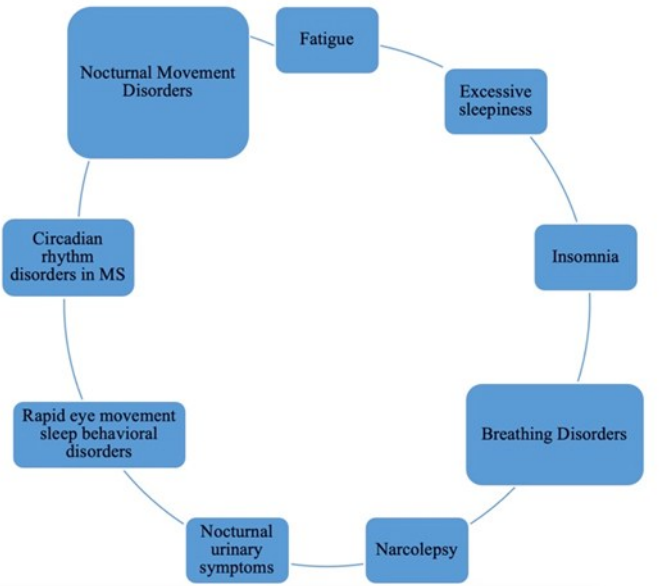
Multiple sclerosis (MS) denotes a progressively degenerative ailment characterized by the demyelination of the central nervous system (CNS). It generally affects younger people, particularly females, and the male-to-female ratio is around 1:3 (Reich, Lucchinetti & Calabresi, 2018). Moreover, MS primarily causes demyelination. As the disease progresses, axonal degeneration of the CNS occurs. MS is a significant cause of disability in young and middle-aged people. MS may lead to progressive disability and is more prevalent in Caucasians (Koch-Henriksen & Sørensen, 2010, GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators, 2019). It currently

[1] Assistant Professor Doctor Ufuk ÇINKIR, Ankara Medipol University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Ankara, Türkiye, ORCID: 0000-0002-1292-1144, ufukcinkir@hotmail.com

affects roughly 2 million people globally (Koch-Henriksen & Sørensen, 2010, GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators, 2019). Lesions might be found in both white and grey matter of the CNS. Hence, a wide range of neurological symptoms may occur, including dizziness, imbalance, loss of sensation, reduced motor strength and vision, diplopia, and urinary problems. (Milo & Kahana, 2010, Fox, Rae-Grant & Béthoux, 2018). Besides these common symptoms, MS patients may develop fatigue and sleep disturbances (Weerasinghe-Mudiyanselage et al., 2024). Sleep-related concerns are generally neglected during any chronic illness.

Sleep-related problems may be considered only part of a long-term illness. Sleep disturbances may result in reduced mental health and productivity. MS is a chronic, multifaceted disease characterized by diverse symptoms, necessitating comprehensive and ongoing management. Sleep-related disorders may be ignored during this long-term follow-up due to other more prominent symptoms. Sleep disorders are frequently seen, with approximately 25–54% of patients being affected (Brass et al., 2010, Fleming & Pollak, 2005, Lobentanz et al., 2004, Tachibana et al., 1994). In people with MS (pwMS), the most commonly encountered sleep disorders are insomnia, sleep-disordered breathing, restless legs syndrome (RLS), and periodic limb movement disorder (PLMD). Inadequate sleep in pwMS can contribute to excessive daytime somnolence, fatigue, and various metabolic disturbances, including diabetes mellitus, obesity, and cardiovascular complications. Consequently, enhancing awareness of sleep disorders is vital for promoting earlier diagnosis and intervention. The range of sleep disorders associated with MS is detailed in Figure 1 (Merlino et al., 2009).

Figure 1: The range of sleep disorders associated with multiple sclerosis



2. Fatigue

Fatigue is a predominant symptom, impacting up to 90% of patients, reducing quality of life, and often challenging to treat (Manjaly et al., 2019). Fatigue may manifest at any phase of the disease, often presenting years before the beginning of characteristic symptoms. Patients with MS (pwMS) may experience fatigue characterized by a perceived scarcity of energy. PwMS might experience fatigue early in the morning, which typically worsens as the day progresses. Fatigue is often confused with sleepiness. Sleepiness is the difficulty of staying wakeful and attentive throughout the daylight hours. Fatigue is challenging to evaluate quantitatively; however, specific scales, like the modified fatigue impact scale (MFIS), have been developed and promoted (Kos et al., 2005). It has been suggested that fatigue is associated with the main

pathological processes that cause the disease, such as demyelination, axonal loss, or immunological factors. Fatigue is thought to be the result of many factors that may accompany MS, such as depression, decreased mobility, medication side effects, and sleep disorders (Strober, 2015). Figure 2 shows the potential mechanism of fatigue in MS. While fatigue associated with MS typically arises from various contributing factors, it is imperative to discern treatable underlying causes that may exacerbate its severity (Braley & Chervin, 2015).

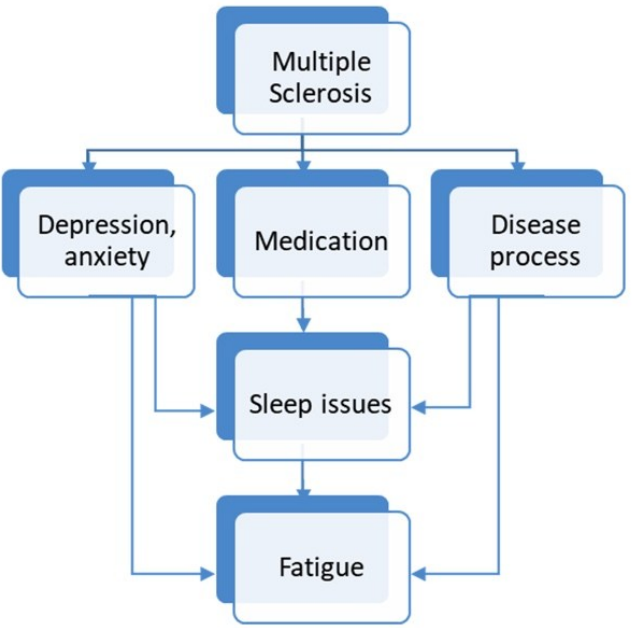


Figure 2: The potential mechanism of fatigue associated with multiple sclerosis.

The initial approach involves the identification and management of comorbid conditions such as obesity, diabetes mellitus, cardiovascular ailments, sleep apnea, additional sleep disorders, depressive mood, and anxiety. Implementing lifestyle

modifications such as smoking cessation, a nutritious diet, and weight management proves advantageous. Specific non-pharmacological interventions, muscle relaxation, and stretching methods may aid in mitigating fatigue associated with MS. Additionally, participation in tailored physical rehabilitation programs holds promise in alleviating MS-related fatigue (Miller & Soundy, 2017).

3. Excessive daytime sleepiness

Excessive daytime sleepiness (EDS) or hypersomnia observed in pwMS can stem from various etiological factors, including depression, sleep deprivation, thalamic lesions, or adverse reactions to medications such as central muscle relaxants (e.g., tizanidine, baclofen) and certain antidepressants. A higher score than ten on the Epworth Sleepiness Scale (ESS) indicates EDS, which requires a polysomnographic (PSG) assessment for confirmation. Since EDS and fatigue often mimic each other, all patients experiencing fatigue should be screened for EDS. Neuroimaging, particularly magnetic resonance imaging (MRI), can be utilized to detect possible demyelinating plaques in the brainstem or thalamus. Diagnosing EDS is crucial for effective treatment, which includes adjusting or discontinuing medications with adverse effects and addressing underlying demyelinating plaques.

4. Insomnia

Insomnia constitutes a recurring disorder typified by challenges pertaining to sleep initiation, duration, continuity, or quality, persisting despite sufficient opportunities and conducive conditions for rest, consequently leading to notable daytime debilitations (Braley & Chervin, 2015). These daytime impairments

may include symptoms such as fatigue, mood disturbances, decreased concentration or memory, excessive daytime sleepiness (EDS), behavioral problems, lack of motivation or energy, decreased social and academic performance, a tendency to make errors, and concerns or discomfort related to sleep (Braley & Chervin, 2015). Within the realm of MS, prevalent symptoms, including pain, restless legs syndrome (RLS), neurogenic lower urinary tract dysfunction, periodic limb movements, spasticity, and mood disturbances, serve to compound challenges associated with sleep onset, continuity, and perception (Braley & Chervin, 2015, Stanton, Barnes & Silber, 2006). Insomnia exacerbates the susceptibility to major depression, frequent disease exacerbations, and heightened severity of MS. Athens Insomnia Scale (AIS), Insomnia Severity Index (ISI), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) stand as the prevailing questionnaires utilized for the assessment of insomnia (Braley & Chervin, 2015).

The first and most essential step in managing insomnia is identifying and discontinuing medications that interfere with sleep. Antidepressants, notably selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) prescribed for depression, neurostimulants, and arousal-promoting pharmaco-therapeutics, as well as antihistamines employed for sedation, possess the potential to exacerbate restless legs syndrome (RLS), thereby precipitating sleep onset insomnia. Additional noteworthy contributors to insomnia include beta-interferon and glatiramer acetate. The insomniotic side effects of these medications may be moderated by administering them in the morning instead of the evening (Abbasi et al., 2016, Nadjar et al., 2011, Adamczyk-Sowa et al., 2014). Medications for neuropathic pain, such as pregabalin, tricyclic antidepressants, gabapentin,

baclofen, or tizanidine for spasticity, and anticholinergics for urinary urgency may help alleviate insomnia (Abbasi et al., 2016).

Nocturnal polysomnography (PSG) is generally not requisite for the validation of insomnia unless there exists a suspicion of a concomitant sleep disorder. Cognitive behavioral therapy (CBT) can effectively reduce anxiety and depression, thereby improving insomnia. Pharmacological interventions addressing insomnia may encompass a range of options, such as melatonin receptor agonists, benzodiazepine tranquilizers, melatonin receptor agonists, orexin receptor antagonists, and benzodiazepine receptor agonists (Abbasi et al., 2016). Nonetheless, the most efficacious strategy for sustained management of insomnia entails the comprehensive identification and resolution of its root causes.

5. Sleep-related breathing disorders

While asleep, airflow decreases or obstructions within the upper respiratory tract, leading to hypopnea or apnea, which is recognized as a sleep-related breathing disorder (SRBD). Such conditions are prevalent among pwMS, potentially exacerbating fatigue and impairing concentration. Furthermore, SRBDs have been shown to influence emotional well-being and cognitive functions. They may contribute to autonomic symptoms such as erectile dysfunction and nocturia, similar to those seen in MS. Apneic and hypopneic events may stem from either obstruction within the upper airway) or impairment of the medullary respiratory center. These occurrences can manifest through symptoms such as snoring, repeated arousals, nocturnal oxygen desaturation, and EDS. When apneic episodes coincide with respiratory efforts, the term obstructive sleep apnea (OSA) is applied, whereas central sleep

apnea (CSA) is diagnosed when apneic episodes occur independently of respiratory efforts. In patients who have both central and obstructive apneas, central sleep apnea is delineated when central events surpass 50% of the total instances (Platas & Martin, 2018, González-Platas et al., 2016).

Among the adult populace, the occurrence of OSA accompanied by daytime somnolence stands at 4% in males and 2% in females. CSA is rare, and its prevalence remains unknown. Nonetheless, a range of nocturnal respiratory irregularities, encompassing OSA, intermittent hyperpnea, CSA, respiratory, muscular impairment, and sleep-related sudden death (Ondine's curse), have been documented in pwMS. PwMS, particularly those with brainstem involvement, are believed to be predisposed to OSA and CSA. Demyelinating lesions localized within the brainstem circuits, notably impacting the reticulospinal tract responsible for governing upper respiratory tract motor control, might underlie these aberrations. Individuals afflicted by lesions affecting the respiratory regulatory centers situated in the pontine and medullary regions are especially susceptible to CSA and sleep-related sudden demise.

Moreover, medications prescribed for the management of pain or spasticity symptoms may attenuate pharyngeal muscle tone, while obesity, which engenders immobility and disability, represents an additional contributing element. Significant differences between OSA and CSA are outlined in Table 1. MS patients receiving disease-modifying therapies have been reported to be less prone to OSA (Overeem & Reading, 2018).

Table 1: Differences between obstructive sleep apnea and central sleep apnea

Obstructive Sleep Apnea	Central Sleep Apnea
Physical airway obstruction ✓ Continued breathing effort	**Central nervous system signal failure** ✓ No breathing effort
Causes ✓ Relaxed throat muscles ✓ Obesity ✓ Enlarged tonsils	**Causes** ✓ Heart failure ✓ Central nervous system lesions ✓ High altitude
Symptoms ✓ Loud snoring ✓ Choking/ gasping ✓ Daytime sleepiness	**Symptoms** ✓ Frequent awakenings ✓ Shortness of breath ✓ Insomnia
Polysomnography ✓ Apneic episodes	**Polysomnography** ✓ No thoracoabdominal effort
Treatment ✓ Continuous positive airway pressure ✓ Weight reduction ✓ Oral weight management aids ✓ Surgery	**Treatment** ✓ Adaptive servo-ventilation ✓ Continuous positive airway pressure ✓ Managing underlying causes ✓ Oxygen supplementation

In pwMS who have been diagnosed with OSA or are deemed to be at elevated risk of developing OSA, there is an observed increase in fatigue and a decrease in life satisfaction in contrast to individuals who have not received a diagnosis or exhibit a minimal risk (Braley & Chervin, 2015, Brale, Segal & Chervin, 2015). These findings indicate low sleep quality is prevalent in MS, even without OSA (Lin, Krishnan& Eckert, 2017). Manifestations such as snoring, apneic episodes, interrupted sleep patterns, excessive daytime somnolence, fatigue, cognitive deficits, and nocturnal arousals warrant comprehensive examination. Dysarthria or dysphagia, which are correlated with heightened susceptibility to OSA, can also exhibit associations with obesity, enlarged neck circumference, oropharyngeal abnormalities, retrognathia, and micrognathia. Positive correlations have been identified between the severity of OSA, reduced quality of life in MS patients, and impaired cognition (Braley & Chervin, 2015, Braley et al., 2016, Trojan et al., 2012). It has been noted that patients with progressive MS tend to

exhibit more severe OSA, although this may be influenced by various non-MS factors (Braley, Segal & Chervin, 2012).

In contrast to studies suggesting no clear relationship between the frequency of sleep-disordered breathing and the average expanded disability status scale (EDSS) rating, specific investigations have observed a direct relationship between EDSS and sleep-disordered breathing. Research has elucidated that sleep-disordered breathing is particularly pronounced during the rapid eye movement (REM) period, with significant variations in sleep-stage ratios. Additionally, a positive correlation has been observed between neurofilament light chain (NF-L) levels and sleep-disordered breathing. An increase in the Apnea-Hypopnea Index (AHI) and desaturation index has been empirically validated to impact the trajectory of the condition unfavorably. Hypoxia-induced cell damage, chronic oxidative damage, and increased energy consumption may initiate a vicious cycle, potentially exacerbating the neurodegenerative process. Furthermore, inadequate clearance of toxic metabolites during hypoxia may impact this process (Reis et al., 2011, Kaynak et al., 2006, Mahad, Trapp & Lassmann, 2015, Lassmann, 2016).

The STOP-Bang questionnaire presents an eight-question evaluation tool meticulously crafted to appraise risk factors associated with OSA. These risk factors include snoring, witnessed apneic episodes, daytime somnolence, elevated blood pressure, a body mass index (BMI) exceeding 35 kg/m^2, neck circumference exceeding 17 inches in males or 16 inches in females, age surpassing 55 years, and being male. Responses to the questionnaire prompt a swift binary determination of yes or no, with scores of 3 or higher

indicative of an escalated likelihood of OSA (Braley, Segal & Chervin, 2014). Comprehensive nocturnal polysomnography (PSG) is the definitive diagnostic modality for OSA and is revered as the gold standard in diagnostic efficacy (Sakkas et al., 2019).

The treatment approach for sleep-related breathing disorders in MS is similar to that used in patients without MS. Recommendations include weight loss, smoking cessation, and reducing alcohol intake. In formulating management strategies for sleep-disordered breathing, due regard should be given to the patient's primary subtype of apnea, apnea severity, comorbidities, behavior, and any specific symptoms or limitations attributable to MS. Discontinuation of medications such as opiates, antispasmodics, or central nervous system depressants is advisable. Positive airway pressure (PAP) therapy emerges as a cornerstone intervention, ensuring the maintenance of upper airway patency throughout sleep. Not only does PAP therapy enhance sleep quality, but it also demonstrates efficacy in fatigue reduction and may offer therapeutic benefits in addressing depression (Sakkas et al., 2019).

Given the high prevalence and potential ramifications of sleep-disordered breathing in MS, it is imperative that all patients undergo screening for signs and symptoms indicative of sleep apnea.

6. Nocturnal urological manifestations in MS

Among pwMS, frequent nocturnal urination emerges as a prevailing symptom, significantly impacting sleep quality. The involvement of the medulla spinalis' urinary bladder pathway often precipitates various neurogenic disorders, including the upper motor neuron subgroup, such as detrusor hyperreflexia and detrusor external sphincter dyssynergia (DESD). Furthermore, pontine

bladder center dysfunction may lead to incontinence of urine, further disrupting sleep due to recurrent bedwetting episodes.

PwMS may also encounter urgency-frequency syndrome, thereby adding to the occurrence of excessive nighttime urination. Additionally, bladder outlet obstruction or chronic pelvic pain syndrome is frequently observed in MS patients, exacerbating nocturia and subsequently impairing sleep quality. Additional comorbidities such as urinary tract infections, obesity, diabetes mellitus, and cardiac disorders can also contribute to nocturia and disrupt sleep patterns (Kwon et al., 2017).

7. Narcolepsy

Narcolepsy is a sleep disorder distinguished primarily by diurnal sleepiness, disturbed nighttime sleep, hypnagogic or hypnopompic hallucinations, sudden muscle weakness, and temporary inability to move or speak when waking up or falling asleep, frequently manifesting during REM sleep. A critical diagnostic indicator in polysomnography (PSG) is a mean latency to sleep onset of less than 8 minutes and the occurrence of two or greater sleep-onset REM periods.

Before diagnosing narcolepsy, it is crucial to rule out other potential causes, such as OSA, sleep insufficiency, sleep problems related to shift work, or disturbances in circadian rhythm. While in the general population, the narcolepsy prevalence ranges from 0.02% to 0.05%, the precise percentages among pwMS remain indeterminate. Nonetheless, literature reports indicate the manifestation of narcolepsy-like symptoms in pwMS, which have been noted to alleviate with steroid treatment (Braley & Chervin, 2015).

Narcolepsy can be categorized into two subtypes: primary narcolepsy and secondary narcolepsy. Primary narcolepsy type 1 is characterized by a decreased hypocretin concentration (<110 pg/mL) in cerebrospinal fluid (CSF), typically resulting from the loss of secretory cells in the lateral hypothalamus mediated by the immune system. On the other hand, primary narcolepsy type 2 is characterized by a normal hypocretin concentration.

Secondary narcolepsy is correlated with additional medical conditions, including infection, inflammation, infiltration, degeneration, or injury to the CNS. MS ranks as one of the predominant aetiology (12%) of secondary narcolepsy, occurring subsequent to inherited diseases, neoplasms, and cerebral trauma (Nishino et al., 2010). It is noteworthy that both MS and narcolepsy are more prevalent in individuals with the human leukocyte antigen haplotype (HLA) DQB1*0602 and HLA-DR2, implying a mutual potential autoimmune mechanism underlying the development of each disorder (Iseki et al., 2002).

Diagnosing narcolepsy typically involves conducting a multiple sleep latency test (MSLT) after an all-night-long polysomnography (PSG). This test evaluates daytime sleepiness by measuring the time the individual falls asleep during scheduled naps throughout the day. Short naps taken intermittently can enhance alertness, wakefulness, and psychomotor performance.

Treatment for narcolepsy often involves a combination of behavioral and pharmacological interventions. Antidepressant medications that inhibit REM sleep, such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or tricyclic antidepressants, can assist in relieving symptoms of cataplexy, hypnagogic hallucinations, and

sleep paralysis. Stimulants like modafinil or methylphenidate effectively boost alertness and improve attention during waking hours.

In cases where symptoms are severe and not adequately controlled by other medications, sodium oxybate (gamma-hydroxybutyrate) may be preferred for managing cataplexy and EDS. Sodium oxybate is a substance that depresses the central nervous system. This agent can improve sleep architecture and reduce symptoms of narcolepsy. However, it requires careful dosing and monitoring due to its potential for abuse and side effects (Bassetti et al., 2019).

8. Circadian rhythm disorders

The circadian pacemaker in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus (SCN) is crucial in regulating various physiological and metabolic functions, including sleep-wake cycles, cytokine secretion, and hormone release. Melatonin, a hormone rhythmically secreted by the pineal gland, serves as one of the primary regulators of the sleep-wake cycle. In pwMS, sensory and motor nerve pathway demyelination from SCN likely disrupts the normal sleep-wake cycle. Hypothalamic demyelinating lesions can be detected histologically and radiologically (Lunde et al., 2013).

Circadian rhythm sleep disorders stem from a discrepancy between the innate biological circadian rhythm and the external environmental cues operating on a 24-hour cycle. These disorders commonly manifest as insomnia and EDS, precipitating disturbances in social, occupational, and various other spheres of functioning (Sakkas et al., 2019).

Patients may exhibit delayed or advanced sleep-wake phases and irregular or non-entrained circadian rhythms (Brass et al., 2010).

The prevalence of circadian rhythm sleep disturbances in pwMS, comparable to that of the general population, remains unknown. However, these disturbances are frequently observed in MS patients, particularly those experiencing fatigue, and are positively correlated with the severity of fatigue (Najafi et al., 2013).

Treatment for MS-related sleep disturbances includes implementing sleep hygiene practices, scheduling daytime naps, exposure to scheduled bright light, and administering melatonin, similar to non-MS patients (Brass et al., 2010, Lunde et al., 2013). Exogenous melatonin supplementation has been demonstrated to enhance sleep efficacy and duration, reduce the time to fall asleep and the number of awakenings, and significantly improve next-day functionality (Adamczyk-Sowa et al., 2014, Kostoglou-Athanassiou, 2013).

9. Rapid eye movement sleep behavior disorder

Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) presents a unique manifestation wherein the motor inhibition loss during REM sleep leads to excessive and sometimes aggressive vocal or motor activity, often accompanied by vivid dream enactment. Despite being relatively rare, with an estimated prevalence of less than 1% within the general population, RBD manifests in idiopathic and secondary forms, each with distinct underlying causes and characteristics. Idiopathic RBD primarily affects males aged 50 and above, with a notable observation that over 80% of individuals with this form eventually develop an alpha-synuclein disorder (Braley & Chervin, 2015, Bohnen & Hu, 2019).

In contrast, secondary forms of RBD are closely linked to neurological processes that impact the pontine REM generators. Conditions like MS have been associated with secondary RBD. Understanding the pathophysiological mechanisms underlying secondary RBD may be facilitated by detailed analysis of anatomical lesions using advanced imaging techniques like high-resolution MRI, focusing on regions such as the ventromedial medulla, pons, mesopontine tegmentum, amygdala, and hypothalamus (Tippmann-Peikert, Boeve & Keegan, 2006, Veauthier, 2015). Although some studies have reported prevalence rates of RBD between 2.2% and 3.0%, comprehensive population-based data remain limited, particularly regarding the prevalence of secondary RBD in MS patients (Kaminska et al., 2012, Gómez-Choco et al., 2007).

Effective management of RBD begins with proactive measures to prevent potentially harmful behaviors to the patient or their sleep partner. Regarding medical interventions, primary treatment options include medications such as clonazepam and melatonin, which aim to reduce symptoms and improve sleep quality (Braley & Chervin, 2015, Overeem & Reading, 2018, Marrie et al., 2015).

10. Sleep-related movement disorders

10.1. Restless legs syndrome

Restless legs syndrome (RLS), or Willis-Ekbom Disease, represents a neurological condition distinguished by an overwhelming compulsion to mobilize the limbs to mitigate sensations of dysesthesia or hyperesthesia. Symptoms intensify during periods of rest, notably exacerbating nocturnally (Allen & Earley, 2001). The debut of RLS predominates in young adults,

exhibiting a roughly twofold frequency among women relative to men (Picchietti et al., 2017). RLS holds the potential to markedly impair quality of life owing to concurrent discomfort and sleep disturbances, particularly evident in adults grappling with chronic pain, where overlapping symptoms can pose diagnostic challenges (Stehlik et al., 2014)

While the exact pathophysiology of RLS remains unclear, increasing evidence suggests that iron (Fe) deficiency plays a significant role (Gonzalez-Latapi & Malkani, 2019, Trenkwalder et al., 2016). Fe is a crucial cofactor for tyrosine hydroxylase, an enzyme essential for dopamine synthesis and modulation (Goulart, Delgado Rodrigues & Prieto Peres, 2014). The prevalence of RLS increases in individuals with chronic renal failure, anemia, and during pregnancy, conditions typically associated with iron deficiency (Ondo, 2014). RLS has also been correlated with peripheral neuropathy stemming from various etiologies. The precise mechanism underlying this shared pathophysiology remains uncertain, although it has been postulated to arise from diminished central inhibition and aberrations in peripheral nerve function (Lanza et al., 2017). In some studies, peripheral neuropathy was observed in up to approximately 41.8% of patients with RLS (Jiménez-Jiménez et al., 2021).

In individuals diagnosed with MS, the occurrence and prevalence of RLS have been documented to vary widely, ranging from 14% to 65%, surpassing the rates observed in healthy controls (ranging from 2.56% to 18.33%) (Kaynak et al., 2006, Aydar et al., 2011, Deriu et al., 2009, Sieminski, Losy & Partinen, 2015, Čarnická et al., 2015, Schürks & Bussfeld, 2013, Monschein et al., 2021). A

multicenter investigation involving 861 MS patients and 649 healthy individuals revealed a 5.4-fold higher RLS risk among those with MS (The Italian REMS Study Group, 2008). Notably, an increased RLS prevalence has been observed in female MS patients, with a reported incidence rate of 5.2% over a follow-up duration spanning four years, characterized by severe symptomatology in all RLS-affected patients (Li et al., 2012).

The diagnosis of RLS in MS patients predominantly relies on standardized questionnaires designed for the general population. However, individuals with MS may exhibit various symptoms in their lower extremities, including paraesthesia, dysesthesia, pain, or spasticity. While these symptoms are related to MS, they are distinct from those of RLS. Consequently, standard questionnaires might erroneously classify such symptoms as RLS. Therefore, diagnoses derived from these questionnaires should be interpreted cautiously, as these tools have not been specifically validated for use in MS patients.

The presence of RLS in individuals with MS significantly impacts sleep quality and contributes to daytime sleepiness. Therefore, it is crucial to evaluate MS patients for RLS using structured questionnaires and objective assessments like polysomnography (PSG) to achieve precise diagnosis and effective management (Overeem & Reading, 2018, Kaminska et al., 2011).

Primary RLS, which follows an autosomal dominant inheritance pattern, is a genetic form of the disorder. Genes associated with the development of RLS may also be present in the MS population. However, the correlation between RLS-related genes and the actual RLS development in pwMS is particularly

weak. This weak correlation suggests that genetic factors alone do not fully account for the increased RLS prevalence observed in pwMS. Therefore, other factors potentially related to the pathophysiology of MS or its treatment might contribute to the heightened occurrence of RLS in this population (Platas & Martin, 2018, González-Platas et al., 2016, Sieminski, Losy & Partinen, 2015, Seferoğlu, Sivaci & Tunç, 2020).

It is hypothesized that MS may contribute to the development of secondary RLS. Several factors support this hypothesis: The small proportion of patients with an affirmative familial medical background, the RLS onset following an MS diagnosis, the higher RLS prevalence in pwMS in comparison to the general populace, and the correlation between RLS presence and elevated Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores. However, the precise pathological connection between MS and RLS remains ambiguous.

RLS may also arise as a secondary manifestation consequent to diverse physiological or pathological circumstances, encompassing iron deficiency states (inclusive of anemia), renal insufficiency, gestation, diabetes mellitus, rheumatological disorders, and peripheral neuropathies. Additionally, RLS has been associated with the administration of specific pharmaceutical agents such as dopamine receptor antagonists, lithium, and antidepressant medications (Caminero & Bartolomé, 2011, Sieminski, Losy & Partinen, 2015).

In MS patients with RLS, a higher incidence of cervical cord lesions has been detected than those without RLS. These lesions contribute to symptoms by damaging the ascending dopaminergic pathways. Iron (Fe) is a crucial cofactor for tyrosine hydroxylase, an

enzyme essential for dopaminergic biosynthesis and modulation (Braley & Chervin, 2015, González-Platas et al., 2016, Goulart, Delgado Rodrigues & Prieto Peres, 2014, Monschein et al., 2021, Seferoğlu, Sivaci & Tunç, 2020).

In managing RLS pwMS, the primary step involves reducing or discontinuing any medications that may induce or aggravate RLS symptoms. These include antiemetics, lithium, dopamine receptor antagonists, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), antihistaminic agents, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic antidepressants (TCAs), ethanol, nicotine, and caffeine. Iron supplementation is advised for ferritin levels below 50 ng/mL.

First-line treatments consist of dopamine receptor agonists such as pramipexole, ropinirole, and rotigotine, as well as gabapentin. Second-line therapies include benzodiazepines and opioid agents like oxycodone and methadone (Braley & Chervin, 2015, Platas & Martin, 2018, González-Platas et al., 2016).

10.2 Periodic limb movement disorder in sleep

Periodic limb movement disorder (PLMD) is defined by cyclical, repetitive, and stereotyped limb movements, each lasting from 0.5 to 5 seconds and recurring at intervals of 20 to 40 seconds., predominantly in the lower extremities but sometimes in the arms. Although RLS and PLMD are separate clinical conditions, both are categorized under sleep-related movement disorders. Differences in the major characteristics of RLS and PLMD are summarized in Table 2. They share a similar pathogenesis, can cause sleep disturbances, and show increased prevalence among pwMS. PLMD frequently occurs even without RLS, with a majority of RLS patients

(80-90%) experiencing periodic limb movements while asleep (Platas & Martin, 2018).

In the general population, the significance of PLMD in the absence of RLS in MS remains debatable, particularly concerning whether it warrants treatment. However, significant PLMD is detected in at least 23% of MS patients referred for PSG (Reis et al., 2011). Treatment may be justified if the leg movements during sleep lead to micro-awakenings, tachycardia, considerable daytime fatigue, or sleepiness.

For a definitive diagnosis of PLMD, an all-night-long PSG is required to evaluate the leg movements' presence (Reis et al., 2011). Dopamine agonists are effective in suppressing most periodic limb movements (PLMs) (Manconi et al., 2011). Additionally, pregabalin has been shown to reduce the high PLM arousal index in RLS patients with efficacy comparable to pramipexole (Garcia-Borreguero et al., 2014). A low dosage of benzodiazepine, like clonazepam, may be used if more specific treatments are unsuccessful (Platas & Martin, 2018).

Table 2: Major differences in the characteristics of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder

Characteristic	**Restless Legs Syndrome**	**Periodic Limb Movement Disorder**
Definition	A neurological condition marked by an overwhelming compulsion to move the legs, frequently associated with distressing sensations.	A sleep disorder involving repetitive limb movements, typically the legs, during sleep
Primary Symptoms	The compulsion to move the legs frequently associated with distressing sensations (tingling, burning, itching). Symptoms worsen during rest or inactivity and improve with movement.	Involuntary, repetitive movements of the limbs (usually legs) during sleep, typically every 20-40 seconds. Movements can include jerking or twitching.
Time of Symptom Occurrence	Mainly occurring in the evening or nighttime, particularly during periods of relaxation or inactivity.	During sleep, often in the first half of the night. Movements can cause brief arousals from sleep.
Diagnosis	Clinical diagnosis based on patient history and symptoms and supported by the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) criteria. Sleep studies are not typically required but may be used to rule out other conditions.	Diagnosis primarily through polysomnography (sleep study) records limb movements during sleep. Movements are counted and must exceed a certain threshold to meet diagnostic criteria.
Impact on Sleep	Challenges with initiating and maintaining sleep owing to discomfort and the compulsion to move the legs.	Fragmented sleep due to frequent arousals caused by limb movements. Can lead to excessive daytime sleepiness.

Table 2: Major differences in the characteristics of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder (cont.)

Aetiology	Idiopathic in many cases, but can be associated with iron deficiency, kidney failure, pregnancy, and certain medications. Genetics plays a role in some cases.	Often idiopathic but can be associated with RLS, narcolepsy, and other sleep disorders. May also arise as a secondary manifestation of pharmaceutical agents or medical conditions such as diabetes or anaemia.
Treatment	Medications (dopamine agonists, gabapentin, iron supplements if deficient, benzodiazepines and opioid agents), lifestyle changes (engaging in regular physical activity, abstaining from caffeine and ethanol).	Agents (dopamine agonists, anticonvulsants, benzodiazepines) addressing underlying conditions, and improving sleep hygiene.
Prognosis	A chronic condition with symptoms that can vary in severity. Proper treatment might remarkably improve the quality of life.	A chronic condition that can be managed with treatment. Quality of life can improve with proper management of symptoms.
Associated Conditions	Can be associated with PLMD, iron deficiency, renal disease, and peripheral neuropathy.	Frequently coexists with restless legs syndrome (RLS) and other sleep disorders such as obstructive sleep apnea (OSA).

11. Conclusion

Sleep disorders are prevalent yet often underestimated in MS patients. Regular assessment of sleep quality is imperative for treating physicians, as these disorders can significantly diminish the functionality of MS patients by disrupting sleep quality. Each condition requires individual diagnosis for tailored treatment. Evaluation in a sleep laboratory aids in accurately identifying sleep disorders and guiding appropriate therapy.

References

[1]. Reich, D.S., Lucchinetti, C.F. & Calabresi, P.A. (2018). Multiple sclerosis, *N Engl J Med.*, *378* (2), 169-180. Doi: 10.1056/NEJMra1401483.

[2]. Koch-Henriksen, N. & Sørensen, P. S. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *The Lancet. Neurology, 9* (5), 520–532. Doi: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8

[3]. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. (2019). Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology, 18* (3), 269–285. Doi: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5

[4]. Milo, R. & Kahana, E. (2010). Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity reviews, 9* (5), A387–A394. Doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.010

[5]. Fox, R.J., Rae-Grant, A.D. & Béthoux, F. (2018). *Multiple sclerosis and related disorders: clinical guide to diagnosis, medical management, and rehabilitation*. (2). New York: Springer Publishing Company

[6]. Weerasinghe-Mudiyanselage, P. D. E., Kim, J. S., Shin, T. & Moon, C. (2024). Understanding the spectrum of non-motor symptoms in multiple sclerosis: insights from animal models. *Neural Regeneration Research, 19* (1), 84–91. Doi: 10.4103/1673-5374.375307

[7]. Brass, S. D., Duquette, P., Proulx-Therrien, J. & Auerbach, S. (2010). Sleep disorders in patients with multiple

sclerosis. *Sleep Medicine Reviews, 14* (2), 121–129. Doi: 10.1016/j.smrv.2009.07.005

[8]. Fleming, W. E. & Pollak, C. P. (2005). Sleep disorders in multiple sclerosis. *Seminars in Neurology*, *25* (1), 64–68. Doi: 10.1055/s-2005-867075

[9]. Lobentanz, I. S., Asenbaum, S., Vass, K., Sauter, C., Klösch, G., Kollegger, H., Kristoferitsch, W. & Zeitlhofer, J. (2004). Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurologica Scandinavica*, *110* (1), 6–13. Doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00257.x

[10]. Tachibana, N., Howard, R. S., Hirsch, N. P., Miller, D. H., Moseley, I. F. & Fish, D. (1994). Sleep problems in multiple sclerosis. *European Neurology*, *34* (6), 320–323. Doi: 10.1159/000117070

[11]. Merlino, G., Fratticci, L., Lenchig, C., Valente, M., Cargnelutti, D., Picello, M., Serafini, A., Dolso, P. & Gigli, G. L. (2009). Prevalence of 'poor sleep' among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status. *Sleep Medicine, 10* (1), 26–34. Doi: 10.1016/j.sleep.2007.11.004

[12]. Manjaly, Z. M., Harrison, N. A., Critchley, H. D., Do, C. T., Stefanics, G., Wenderoth, N., Lutterotti, A., Müller, A. & Stephan, K. E. (2019). Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *90* (6), 642–651. Doi: 10.1136/jnnp-2018-320050

[13]. Kos, D., Kerckhofs, E., Carrea, I., Verza, R., Ramos, M. & Jansa, J. (2005). Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, *11* (1), 76–80. Doi: 10.1191/1352458505ms1117oa

[14]. Strober, L.B. (2015). Fatigue in multiple sclerosis: a look at the role of poor sleep, *Front. Neurol*., *6* (21), 1-7. Doi: 10.3389/fneur.2015.00021

[15]. Braley, T. J. & Chervin, R. D. (2015). A practical approach to the diagnosis and management of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, *8* (6), 294–310. Doi: 10.1177/1756285615605698

[16]. Miller, P. & Soundy, A. (2017). The pharmacological and non-pharmacological interventions for the management of fatigue related multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, *381*, 41–54. Doi: 10.1016/j.jns.2017.08.012

[17]. Veauthier, C., Hasselmann, H., Gold, S. M. & Paul, F. (2016). The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. *The EPMA Journal, 7* (1), 25. Doi: 10.1186/s13167-016-0073-3

[18]. Stanton, B. R., Barnes, F. & Silber, E. (2006). Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis, 12* (4), 481–486. Doi: 10.1191/135248506ms1320oa

[19]. Abbasi, S., Ms, Alimohammadi, N., PhD & Pahlavanzadeh, S., Ms. (2016). Effectiveness of Cognitive

Behavioral Therapy on the Quality of Sleep in Women with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial Study. *International Journal of Community Based Nursing and Midwifery, 4* (4), 320–328.

[20]. Nadjar, Y., Coutelas, E., Prouteau, P., Panzer, F., Paquet, D., Saint-Val, C. & Créange, A. (2011). Injection of interferon-beta in the morning decreases flu-like syndrome in many patients with multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery, 113* (4), 316–322. Doi: 10.1016/j.clineuro.2010.12.013

[21]. Adamczyk-Sowa, M., Pierzchala, K., Sowa, P., Mucha, S., Sadowska-Bartosz, I., Adamczyk, J. & Hartel, M. (2014). Melatonin acts as antioxidant and improves sleep in MS patients. *Neurochemical Research, 39* (8), 1585–1593. Doi: 10.1007/s11064-014-1347-6

[22]. Platas, M.G. & Martin, M.Y.P. (2018). *Neuroplasticity-Insights of Neural Reorganization*. (1). London: Intechopen.

[23]. González-Platas, M., González-Platas, J., Bermúdez-Hernández, M., Pérez-Martín, M. Y., Croissier-Elías, C. & Pérez-Lorensu, P. J. (2016). Low Prevalence of Sleep Disorders in Demyelinating Disease in a Northern Tenerife Population. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine, 12* (6), 805–811. Doi: 10.5664/jcsm.5874

[24]. Braley, T. J., Segal, B. M. & Chervin, R. D. (2012). Sleep-disordered breathing in multiple sclerosis. *Neurology*, *79* (9), 929–936. Doi: 10.1212/WNL.0b013e318266fa9d

[25]. Levit, E., Bouley, A., Baber, U., Djonlagic, I. & Sloane, J. A. (2020). Brainstem lesions are associated with sleep apnea in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal- Experimental, Translational and Clinical, 6* (4), 1-6. Doi: 10.1177/2055217320967955

[26]. Caminero, A. & Bartolomé, M. (2011). Sleep disturbances in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, *309* (1-2), 86–91. Doi: 10.1016/j.jns.2011.07.015

[27]. Braley, T. J. & Boudreau, E. A. (2016). Sleep Disorders in Multiple Sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience reports, 16* (5), 50. Doi: 10.1007/s11910-016-0649-2

[28]. Overeem, S. & Reading, P. (2018). *Sleep disorders in neurology: A practical approach*. (2). Hoboken: Wiley-Blackwell.

[29]. Braley, T. J., Segal, B. M. & Chervin, R. D. (2015). Underrecognition of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine, 11* (1), 81. Doi: 10.5664/jcsm.4378

[30]. Lin, M., Krishnan, A. V. & Eckert, D. J. (2017). Central sleep apnea in multiple sclerosis: a pilot study. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, *21* (3), 691–696. Doi: 10.1007/s11325-016-1442-9

[31]. Braley, T. J., Kratz, A. L., Kaplish, N. & Chervin, R. D. (2016). Sleep and cognitive function in multiple sclerosis. *Sleep, 39* (8), 1525–1533. Doi: 10.5665/sleep.6012

[32]. Trojan, D. A., Kaminska, M., Bar-Or, A., Benedetti, A., Lapierre, Y., Da Costa, D., Robinson, A., Cardoso, M.,

Schwartzman, K. & Kimoff, R. J. (2012). Polysomnographic measures of disturbed sleep are associated with reduced quality of life in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences, 316* (1-2), 158–163. Doi: 10.1016/j.jns.2011.12.013

[33]. Reis, E. S., Lange, T., Köhl, G., Herrmann, A., Tschulakow, A. V., Naujoks, J., Born, J. & Köhl, J. (2011). Sleep and circadian rhythm regulate circulating complement factors and immunoregulatory properties of C5a. *Brain, Behavior, and Immunity, 25* (7), 1416–1426. Doi: 10.1016/j.bbi.2011.04.011

[34]. Kaynak, H., Altintaş, A., Kaynak, D., Uyanik, O., Saip, S., Ağaoğlu, J., Onder, G. & Siva, A. (2006). Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, *13* (12), 1333–1339. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01499.x

[35]. Mahad, D. H., Trapp, B. D. & Lassmann, H. (2015). Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*, *14* (2), 183–193. Doi: 10.1016/S1474-4422(14)70256-X

[36]. Lassmann H. (2016). Demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis: the role of hypoxia. *Annals of Neurology*, *79* (4), 520–521. Doi: 10.1002/ana.24632

[37]. Braley, T. J., Segal, B. M. & Chervin, R. D. (2014). Obstructive sleep apnea is an under-recognized and consequential morbidity in multiple sclerosis. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, *10* (6), 709–710. Doi: 10.5664/jcsm.3820

[38]. Sakkas, G. K., Giannaki, C. D., Karatzaferi, C. & Manconi, M. (2019). Sleep abnormalities in multiple sclerosis.

Current Treatment Options in Neurology, *21* (1), 4. Doi: 10.1007/s11940-019-0544-7

[39]. Kwon, T., Oh, T. H., Choi, S., Cho, W. Y., Min, K., Lee, J. Z. & Moon, K. H. (2017). Influence of daytime or nighttime dosing with solifenacin for overactive bladder with nocturia: ımpact on nocturia and sleep quality. *Journal of Korean Medical Science*, *32* (9), 1491–1495. Doi: 10.3346/jkms.2017.32.9.1491.

[40]. Nishino, S., Okuro, M., Kotorii, N., Anegawa, E., Ishimaru, Y., Matsumura, M. & Kanbayashi, T. (2010). Hypocretin/orexin and narcolepsy: new basic and clinical insights. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, *198* (3), 209–222. Doi: 10.1111/j.1748-1716.2009.02012.x.

[41]. Iseki, K., Mezaki, T., Oka, Y., Terada, K., Tomimoto, H., Miki, Y. & Shibasaki, H. (2002). Hypersomnia in MS. *Neurology*, *59* (12), 2006–2007. Doi: 10.1212/01.wnl.0000042784.84142.12.

[42]. Bassetti, C. L. A., Adamantidis, A., Burdakov, D., Han, F., Gay, S., Kallweit, U., Khatami, R., Koning, F., Kornum, B. R., Lammers, G. J., Liblau, R. S., Luppi, P. H., Mayer, G., Pollmächer, T., Sakurai, T., Sallusto, F., Scammell, T. E., Tafti, M. & Dauvilliers, Y. (2019). Narcolepsy-clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews*. *Neurology, 15* (9), 519–539. Doi: 10.1038/s41582-019-0226-9.

[43]. Lunde, H. M., Bjorvatn, B., Myhr, K. M. & Bø, L. (2013). Clinical assessment and management of sleep disorders in multiple sclerosis: a literature review. *Acta Neurologica*

Scandinavica Supplementum, (196), 24–30. Doi: 10.1111/ane.12046.

[44]. Najafi, M. R., Toghianifar, N., Etemadifar, M., Haghighi, S., Maghzi, A. H. & Akbari, M. (2013). Circadian rhythm sleep disorders in patients with multiple sclerosis and its association with fatigue: a case-control study. *Journal of Research in Medical Sciences: the Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, *18* (1), 71–73.

[45]. Kostoglou-Athanassiou I. (2013). Therapeutic applications of melatonin. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism, 4* (1), 13–24. Doi: 10.1177/2042018813476084.

[46]. Bohnen, N. I. & Hu, M. T. M. (2019). Sleep disturbance as potential risk and progression factor for Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease, 9* (3), 603–614. Doi: 10.3233/JPD-191627.

[47]. Tippmann-Peikert, M., Boeve, B. F. & Keegan, B. M. (2006). REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology*, *66* (8), 1277–1279. Doi: 10.1212/01.wnl.0000208518.72660.ff.

[48]. Veauthier C. (2015). Sleep disorders in multiple sclerosis. review. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *15* (5), 21. Doi: 10.1007/s11910-015-0546-0.

[49]. Kaminska, M., Kimoff, R. J., Benedetti, A., Robinson, A., Bar-Or, A., Lapierre, Y., Schwartzman, K. & Trojan, D. A. (2012). Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *18* (8), 1159–1169. Doi: 10.1177/1352458511432328.

[50]. Gómez-Choco, M. J., Iranzo, A., Blanco, Y., Graus, F., Santamaria, J. & Saiz, A. (2007). Prevalence of restless legs syndrome and rem sleep behavior disorder in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis, 13* (6), 805–808. Doi: 10.1177/1352458506074644.

[51]. Marrie, R. A., Reider, N., Cohen, J., Trojano, M., Sorensen, P. S., Cutter, G., Reingold, S. & Stuve, O. (2015). A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, *21* (3), 342–349. Doi: 10.1177/1352458514564486.

[52]. Allen, R. P. & Earley, C. J. (2001). Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society, 18* (2), 128–147. Doi: 10.1097/00004691-200103000-00004.

[53]. Picchietti, D. L., Van Den Eeden, S. K., Inoue, Y. & Berger, K. (2017). Achievements, challenges, and future perspectives of epidemiologic research in restless legs syndrome (RLS). *Sleep Medicine, 31*, 3–9. Doi: 10.1016/j.sleep.2016.06.007.

[54]. Stehlik, R., Ulfberg, J., Hedner, J. & Grote, L. (2014). High prevalence of restless legs syndrome among women with multi-site pain: a population-based study in Dalarna, Sweden. *European Journal of Pain, 18* (10), 1402–1409. Doi: 10.1002/ejp.504.

[55]. Gonzalez-Latapi, P. & Malkani, R. (2019). Update on restless legs syndrome: from mechanisms to treatment. *Current*

Neurology and Neuroscience Reports, *19* (8), 54. Doi: 10.1007/s11910-019-0965-4.

[56]. Trenkwalder, C., Allen, R., Högl, B., Paulus, W. & Winkelmann, J. (2016). restless legs syndrome associated with major diseases: a systematic review and new concept. *Neurology, 86* (14), 1336–1343. Doi: 10.1212/WNL.0000000000002542.

[57]. Goulart, L. I., Delgado Rodrigues, R. N. & Prieto Peres, M. F. (2014). Restless legs syndrome and pain disorders: what's in common? *Current Pain and Headache Reports*, *18* (11), 461. Doi: 10.1007/s11916-014-0461-0

[58]. Ondo W. G. (2014). Restless legs syndrome: pathophysiology and treatment. *Current Treatment Options in Neurology, 16* (11), 317. Doi: 10.1007/s11940-014-0317-2.

[59]. Lanza, G., Bachmann, C. G., Ghorayeb, I., Wang, Y., Ferri, R. & Paulus, W. (2017). Central and peripheral nervous system excitability in restless legs syndrome. *Sleep Medicine*, *31*, 49–60. Doi: 10.1016/j.sleep.2016.05.010.

[60]. Jiménez-Jiménez, F. J., Alonso-Navarro, H., García-Martín, E. & Agúndez, J. A. G. (2021). Association between restless legs syndrome and peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology, 28* (7), 2423–2442. Doi: 10.1111/ene.14840.

[61]. Aydar, G., Kurt, S., Karaer Unaldi, H. & Erkorkmaz, U. (2011). Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *European Neurology*, *65* (5), 302–306. Doi: 10.1159/000327315.

[62]. Deriu, M., Cossu, G., Molari, A., Murgia, D., Mereu, A., Ferrigno, P., Manca, D., Contu, P. & Melis, M. (2009). Restless

legs syndrome in multiple sclerosis: a case-control study. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, 24* (5), 697–701. Doi: 10.1002/mds.22431.

[63]. Sieminski, M., Losy, J. & Partinen, M. (2015). Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Sleep medicine reviews*, *22*, 15–22. Doi: 10.1016/j.smrv.2014.10.002.

[64]. Čarnická, Z., Kollár, B., Šiarnik, P., Krížová, L., Klobučníková, K. & Turčáni, P. (2015). Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *11* (5), 553–557. Doi: 10.5664/jcsm.4702.

[65]. Schürks, M. & Bussfeld, P. (2013). Multiple sclerosis and restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*, *20* (4), 605–615. Doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03873.x.

[66]. Monschein, T., Schestak, C., Schillerwein-Kral, C., Leutmezer, F., Berger, T., Bsteh, G. & Seidel, S. (2021). Restless legs syndrome in multiple sclerosis: risk factors and effect on sleep quality – a case-control study, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *51* (2021), 102916. Doi: 10.1016/j.msard.2021.102916.

[67]. The Italian REMS Study Group. (2008). Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the rems study. *Sleep*, *31* (7), 944–952.

[68]. Li, Y., Munger, K. L., Batool-Anwar, S., De Vito, K., Ascherio, A. & Gao, X. (2012). Association of multiple sclerosis with restless legs syndrome and other sleep disorders in women. *Neurology, 78* (19), 1500–1506. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3182553c5b.

[69]. Kaminska, M., Kimoff, R. J., Schwartzman, K. & Trojan, D. A. (2011). Sleep disorders and fatigue in multiple sclerosis: evidence for association and interaction. *Journal of the Neurological Sciences*, *302* (1-2), 7–13. Doi: 10.1016/j.jns.2010.12.008.

[70]. Vávrová, J., Kemlink, D., Sonka, K., Havrdová, E., Horáková, D., Pardini, B., Müller-Myhsok, B. & Winkelmann, J. (2012). Restless legs syndrome in Czech patients with multiple sclerosis: an epidemiological and genetic study. *Sleep Medicine, 13* (7), 848–851. Doi: 10.1016/j.sleep.2012.03.012.

[71]. Seferoğlu, M., Sivaci, A. Ö. & Tunç, A. (2020). Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in multiple sclerosis: a contributing factor for anxiety, disability, sleep disorder, and quality of life. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, *78* (11), 708–712. Doi: 10.1590/0004-282X20200084.

[72]. Manconi, M., Ferri, R., Zucconi, M., Oldani, A. Giarolli, L., Bottasini, V. & Ferini-Strambi L. (2011). Pramipexole versus ropinirole: polysomnographic acute effects in restless legs syndrome. *Movement Disorders*, *26* (5), 892-895.

[73]. Garcia-Borreguero, D., Patrick, J., DuBrava, S., Becker, P. M., Lankford, A., Chen, C., Miceli, J., Knapp, L. & Allen, R. P. (2014). Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. *Sleep*, *37* (4), 635–643. Doi: 10.5665/sleep.3558.

CHAPTER III

Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Aktif İmmünoterapi

Fazilet ŞEN METİN[1]
Elif AKSÖZ[2]

Alzheimer Hastalığı

Tüm dünyada yaşlı nüfusun artışıyla birlikte demans vakaları da hızla artmaktadır. Dünya çapında hali hazırda 50 milyondan fazla kişinin demans hastası olduğu düşünülmektedir. Ayrıca her yıl 7,7 milyon yeni vaka teşhis edilmektedir. Yapılan çalışmalar, 2010'dan 2050 yılına kadar Avrupa'daki demans vakalarında %87'lik bir artış öngörmektedir (Prince ve ark., 2013; Sharma ve Kolekar, 2023). Demansın en sık nedeni olan Alzheimer hastalığı (AH), tüm vakaların %60-75'ini oluşturmaktadır. AH 65 yaş üstü kişilerde daha sık görülür ve her 5 yıllık yaşlanmada risk ikiye katlanmaktadır

[1] Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Balıkesir/TÜRKİYE, faziletsen@outlook.com, ORCID ID: 0000-0002-8433-1194
[2] Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Balıkesir/TÜRKİYE, elifaksoz@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4827-804X

(Pardo-Moreno ve ark., 2022). Amerika Birleşik Devletlerin'de AH ölüm nedenleri arasında altıncı sırada yer almaktadır. Alzheimer hastalığı; nöronların geri dönüşümsüz hasarına bağlı olarak bilişsel işlev ve hafıza kaybı ile seyreden ilerleyici, ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır (Dunn ve ark., 2021).

AH için patognomonik olan amiloid β peptid (Aβ) birikimine bağlı senil/amiloid plaklar ve tau proteinin neden olduğu nörofibriller yumaklar hastalığın asemptomatik döneminde oluşmaya başlamaktadır. Bu süreç herhangi bir semptom olmadan 20 ila 30 yıl sürebilmektedir (Gustavsson ve ark., 2023). Alzheimer hastalarının tanı sonrası yaşam sürelerinin ortalama 7-10 yıl olduğu bildirilmiştir (Alberdi ve ark., 2016). Bu hastalar yüksek beyin fonksiyonlarındaki ilerleyici bozulma sebebiyle diğer bireylere bağımlı hale gelmektedirler. Bu durum toplumda ciddi bir psikolojik, sosyolojik ve ekonomik yüke sebep olmaktadır (Gustavsson ve ark., 2023).

AH’nin 1906 yılında keşfinden bu yana, ne yazık ki geliştirilen farmakolojik tedavi seçenekleri son derece sınırlıdır. Yüz yıl sonra bile, tedavisi için yalnızca birkaç ilaç Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Bu ilaçlar kolinesterazı inhibe ederek (rivastigmin, galantamin ve donepezil) veya NMDA reseptörünü hedefleyerek (memantin) yalnızca semptomları hafifletmekte; hastalarda tam bir kür sağlayamamaktadır (Folch ve ark., 2018).

Son yıllarda AH’ye karşı immünoterapötik tedavi yaklaşımları giderek hız kazanmaktadır. İmmünoterapötik yaklaşımlar, aktif immünoterapi ve pasif immünoterapi olmak üzere iki temel yöntemden oluşmaktadır. Pasif immünoterapide, yıllar

süren başarısız denemelerin ardından, hastalığı modifiye edici tedavide (DMT) kullanılabilecek potansiyel ilk ilaç olan Aducanumab 2021 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. 2023 yılında ise Aducanumab gibi anti-amiloid insan immünoglobulini (IgG1) monoklonal antikoru olan Lecanemab onaylamıştır (Daly ve Epelbaum, 2023). Her iki ilaç da pasif immünoterapötik ajandır.

Aktif immünoterapi; proteinler, peptidler veya bunların DNA dizileriyle elde edilen immünojenik moleküllerin konağa verilerek konakta B hücreleri tarafından antikor sentezinin teşvik edilmesidir. AH aşıları, aktif immünoterapi ajanlarıdır. Aktif immünizasyon, geniş bir popülasyonda uzun vadeli antikor üretilmesini sağlandığından, düşük maliyetlidir. Bu yöntemde genellikle tekrarlayan hekim kontrollerine gerek kalmamaktadır. Bununla birlikte, bazı dezavantajları vardır. Örneğin; T hücrelerin uyarılmasına bağlı proinflamatuvar sitokinler salgılanarak istenmeyen bağışıklık tepkilerine neden olabilmektedir. Aşı uygulaması sonrası gelişen istenmeyen böyle bir durumda, bağışıklık tepkisinin kapatılması zaman almaktadır. Ayrıca, poliklonal bir antikor tepkisine neden olduklarından, aşılar, bir proteinin yalnızca belirli bir formunun hedeflendiği durumlarda kullanıma uygun değildir (Lemere ve Masliah, 2010).

Pasif immünoterapide ise, bağışıklık sisteminin bir antikor tepkisi oluşturmasına gerek kalmadan monoklonal antikorlar (veya bunların parçalarının) doğrudan hastaya enjekte edilir. Herhangi bir olumsuz reaksiyon olması durumunda derhal durdurulabilmesi ve ilgili proteinin diğer formlarını etkilemeden spesifik formun (epitoplar veya patojenik konformasyonların) hedeflenebilir olması, pasif immünizasyonun önemli avantajlarındandır. Ancak üretimi

oldukça pahalı olan insanlaştırılmış monoklonal antikorların tekrarlayan uygulamalara ihtiyaç duyması, aktif bağışıklamaya kıyasla onları dezavantajlı duruma getirmektedir (Lemere, 2013).

Alzheimer hastalığı'na yönelik immünoterapilerde, hastalığın patogenezinde ve ilerlemesinde rol oynayan Aβ ve tau proteinlere odaklanılmıştır. Aβ, beyinde plaklar oluşturarak birikmekte; hiperfosforile tau proteinleri ise kümeleşerek hücre içi nörofibriler yumaklar oluşturmaktadır. Aβ, tau ve bunların spesifik peptid fragmanları, AH'ye karşı peptid aşısı geliştirilmesinde kullanılmaktadır.

Bu yazıda Alzheimer hastalığı tedavisinde popülaritesi giderek artan immünoterapötik ajanlardan **aktif immünoterapi** sağlayan AH aşıları anlatılacaktır.

Aβ ve Aktif İmmünoterapi Uygulamaları

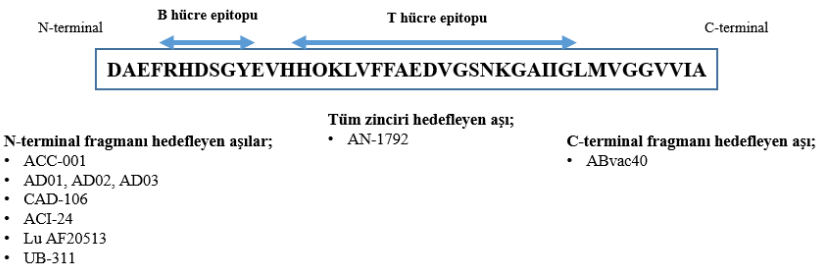
Aβ Patogenezi

Santral sinir sistemi (SSS) parankiminde, Aβ'nın ilerleyici birikimi sonucu oluşan senil plaklar AH için oldukça klasik bir nöropatolojik bulgudur (García-Morales ve ark., 2021). Senil plaklar AH'de sinaps ve nöron kaybının olası kaynağı olarak görülmektedir. Özellikle öğrenme ve bellekle ilgili hipokampüs ve entorhinal kortekste oluşan plaklar; nöron kayıpları ve kortikal sinaptik entegrasyon bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir (Ramos-Rodriguez ve ark., 2017; Pluta ve ark., 2021). Aβ, nöronal hücre zarındaki amiloid öncü proteininin (APP) amiloidojenik yolak denilen β- ve γ-sekretaz kompleksleri tarafından ardışık işlenmesi sonucu üretilen 39-43 aminoasitli bir peptiddir. AH'de amiloidojenik yolak oldukça aktiftir. Bu durumun kaynağı olarak APP peptidindeki veya β-sekretaz enzimindeki mutasyonlar gösterilse de, vakaların yalnızca

%5'inden mutasyonların sorumlu olduğu bulunmuştur. Geri kalan ~%95'inin sporadik olması, AH patolojisi hakkında hala çok az şeyin bilindiğini göstermektedir. Özellikle Aβ sentezi veya temizlenmesi sürecinde oluşan sorunların, AH patogenezinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (Baranello ve ark., 2015). Bu sebeple, AH hastalarında uygun bir bağışıklık tepkisi oluşturarak, amiloid plakların temizlenmesi hedeflenmektedir.

Aβ'ya karşı aktif immünoterapi;

Aβ'a karşı aktif immünoterapi, Aβ bazlı immünojenleri içeren aşıların enjeksiyonu (peptid aşılar) ile gerçekleşmektedir (Usman ve ark., 2021). Aβ'a karşı geliştirilen aşılar, oluşan Aβ plakların temizlenmesi için uygun bir bağışıklık tepkisi oluşturmaktır. Başlangıçtaki aşı denemelerinde, immünojen olarak Aβ1-42 antijenik peptid zincirinin tamamı kullanılırken, zamanla Aβ'nın N/C terminal bölgesindeki aminoasit dizileri kullanılmaya başlanmıştır (Şekil 1, Tablo 1). Bu durumun sebebi, otoimmüniteye neden olan T hücresi aktivasyonundan kaçınarak yalnızca hümoral immün sistemi (B hücresi aktivasyonu) aktive edip anti-Aβ antikor üretimini sağlamaktır (Lambracht-Washington ve Rosenberg, 2013; Van Dyck, 2018 Song ve ark., 2022).



Şekil 1: *Aβ peptid zinciri ve aşıların hedeflediği bölgeler/fragmanlar*

Endojen veya ekzojen olarak sentezlenen, anti-Aβ antikorların SSS'ne geçişi tam olarak anlaşılamamıştır. Aşılama sonucu periferik dolaşımda oluşan antikorların yalnızca küçük bir kısmı SSS'ne geçebilmektedir (Lannfelt ve ark., 2014).

Anti-Aβ antikorların senil plak temizleme ve AH semptomlarını azaltma mekanizmalarını açıklamak için üç hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan ilki olan doğrudan etki hipotezi; antikorların senil plaklardaki fibrillere veya peptitlere doğrudan bağlanarak agregasyonunu bozmasıdır. İkinci hipotezde ise, spesifik antikorların Aβ plaklarına bağlanarak mikroglial hücrelerin Fc reseptör-aracılı fagositozunu tetiklediği öne sürülmektedir (Wilcock ve ark., 2004). Üçüncü hipotezde, spesifik antikorların periferik kanda, plazmaya geçen Aβ moleküllerine bağlanarak onları temizlemediği iddia edilmektedir. Bu durumda oluşan konsantrasyon gradyanı sonucu, Aβ'nın beyinden plazmaya geçişinin arttığı ve SSS'den uzaklaştırıldığı düşünülmektedir (periferik imha süreci hipotezi; Panza ve ark., 2019).

Tablo 1: *Aβ'ya karşı geliştirilen AH aşıları*

Aşı İsmi	Sponsor Firma	Antigen	Adjuvan	Taşıyıcı Molekül	Klinik Çalışma
AN-1792	Janssen, Pfizer	Aβ 1-42	QS-21		Faz 2 (sonlandırılmış)
ACC-001 (Vanutide cridificar)	Jansen, Pfizer	Aβ 1–7	QS-21	Difteri Toksini, Tiyoeter (CRM197)	Faz 2 (7 tanesi tamamlanmış, 2 tane sonlandırılmış)
AD01	AFFiRiS AG	Aβ 1-6	Alum	Keyhole Limpet	Faz 1

				Hemocyanin	(tamamlanmış)
Affitope AD02	AFFiRiS AG	Aβ 1-6	Alum	Keyhole Limpet Hemocyanin	Faz 2 (tamamlanmış)
Affitope AD03 (MimoVax)	AFFiRiS AG	N-terminal bölgesi piroglütamatla değiştirilmiş Aβ peptidi	Alum	Keyhole Limpet Hemocyanin	Faz 1 (tamamlanmış)
Amilomotide (CAD-106)	Novartis	Aβ 1-6	Alum veya MF59	Bakteriyofaj Qbeta (VLP Qβ fajı)	Faz 2/3 (sonlandırılmış)
ACI-24	AC Immune	Aβ 1-15	MPLA	Tetra-palmitoillenmiş lisinlere sahip lipozom	Faz 2 (geri çekildi)
ABvac40	Axon Neuroscience SE	Aβ 33-40	Alum	Keyhole Limpet Hemocyanin	Faz 2 (tamamlanmış)
Lu AF20513	Lundbeck/ Otsuka	Aβ 1-12	Alum	Tetanoz toksoidi P2 ve P30	Faz 1 (sonlandırılmış)
UB-311	Vaxxinity	Aβ 1-14	Alum+ CpG	Kızamık virüsü füzyon proteini (MVF288-302)	Faz 2 (tamamlanmış)

AN-1792 aşısı

Schenk ve arkadaşları, QS21 adjuvanı ile formüle edilmiş Aβ1–42 peptidinin tamamını içeren "AN-1792" isimli ilk peptid aşısını geliştirmiştir. Bu aşının, transgenik farelerde amiloid plak oluşumunu önleyerek bilişsel fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir (Schenk ve ark., 1999). AN-1792 aşısının, 2001'de başlayan faz I sonuçları umut verici olsa da, 2 yıl sonra yapılan faz II klinik çalışmada, hastaların yaklaşık %6'sında subakut meningoensefalit veya ölümle sonuçlanan inflamatuar reaksiyonların gelişmesiyle çalışmalar durdurulmuştur. Bu durum aşının, T hücre yanıtını tetiklemesine bağlanmıştır (Marciani, 2016; Gallardo ve Holtzman, 2017).

AN-1792 sonrası geliştirilen ikinci nesil peptid aşıların çoğunda, yalnızca hümoral immun tepkiler oluşturmak için, Aβ'nın N-terminal bölgesinde yer alan B hücresi epitopları kullanılmıştır (Lemere, 2013).

ACC-001 aşısı

ACC-001 aşısı, Aβ'ya özgü hümoral bağışıklık oluşturmak amacıyla N-terminal bölgedeki Aβ1-7'nin QS-21 adjuvanın kongugasyonuyla geliştirilmiştir (Pasquier ve ark., 2016). Aşının faz I klinik çalışmaları oldukça başarılı geçmiştir. Ancak faz II çalışması, etkinlik eksikliği, bazı otoimmün tepkiler ve bir hastada anjina pektoris gelişmesi nedeniyle 2014 yılında durdurulmuştur (Godyń ve ark., 2016).

AD01, AD02 ve AD03 peptid aşıları

Avusturyalı AFFiRiS şirketi tarafından geliştirilen AD01, AD02 ve AD03 peptid aşıları, Alum adjuvanı ile konjuge edilmiş Aβ1-6 peptidi (AD01, AD02) ve N-terminal bölgesi piroglütamatla

değiştirilmiş Aβ peptidi (AD03) içermektedir. Her üç aşı için yapılan faz çalışmaları, olumsuz yan etkiler veya organizasyonel sorunlar nedeniyle durdurulmuş ve sonuçları yayınlanmamıştır (Sterner ve ark., 2016).

Amilomotide (CAD-106) aşısı

Amilomotide (CAD-106) aşısı, Aβ1-6 antijenik bölgesinin, taşıyıcı molekül olan bakteriyofaj Qβ (Escherichia coli RNA fajı)'dan türetilen virüs benzeri partikül (VLP) ile konjuge edilmesiyle hazırlanmıştır (Wiessner ve ark., 2011). Formülasyonu sayesinde, otoimmün tepkilerden kaçınırken, özgün Aβ antikorların oluşumu tetiklenmektedir. Aşının preklinik çalışmalarda başarılı olmasının ardından klinik çalışmalara geçilmiştir. Yapılan faz II klinik çalışmada (NCT00411580), inflamatuar yan etkiler olmadan hastaların %75'inde yeterli antikor üretimi sağlansa da, kontrol ve tedavi grupları arasında anlamlı bir iyilik hali tespit edilememiştir (Winblad ve ark., 2012). Ayrıca iki farklı randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, faz IIa çalışması (NCT00733863, NCT00795418) sonrası "open label extension studies" diye bilinen ve tüm katılımcılara tedavi verilen takip çalışmaları (NCT00956410 NCT01023685) yapılmıştır. Çalışmalar süresince hastalarda anti-Aβ IgG titreleri mevcut olup, hastaların yaklaşık %64'ünde etkili antikor aktivitesi izlenmiştir. Ancak Aβ'ya özgü T hücresi tepkisi veya vazojenik ödem kanıtı olmamasına rağmen, birkaç hastada intraserebral kanama ve amiloidle ilişkili mikrohemorajiye karşılık gelen görüntüleme anormallikleri gözlenmiştir (Farlow ve ark., 2015). Faz II/III klinik çalışmaya (NCT02565511) giren ilk AH aşısı olan CAD106, insanlarda amiloid birikiminin yavaşlatılmasında faydalı etkiler göstermiştir (Riviere ve ark., 2021). Ancak çalışma sırasında bazı hastaların bilişsel işlevlerinde, beyin hacimlerinde ve

vücut ağırlıklarında öngörülemeyen değişiklikler izlenmesi, çalışmanın erken sonlandırılmasına yol açmıştır (Song ve ark., 2022).

ACI-24 aşısı

ACI-24, Aβ1-15 antijenik bölgesinin monofosforile lipit A (MPLA) adjuvanı ile konjuge edildiği lipozom bazlı bir aşıdır (Lemere, 2013).

ACI-24, Down sendromlu AH hastalarının tedavisi için incelenen ilk anti-Aβ aşısıdır. Yapılan faz 1 çalışmasında aşı, Down sendromlu 25-45 yaş arası 20 hastaya subkutan enjeksiyonla uygulanmıştır. Haziran 2020'de sona eren çalışmanın sonuçlarının olumlu olduğu ve ciddi bir yan etki görülmediği bildirilmiştir (Rafii ve ark., 2022). Sonrasında yapılan faz II çalışması için Down sendromlu 40-50 yaş arası hastalardan demans gelişmeksizin yalnızca beyin amiloid birikimi olan 72 hasta toplanmıştır. Her ne kadar faz II klinik çalışmanın 2024'te tamamlanması planlanmış olsa da, aşı formülasyonunu optimize etmek için çalışma 2021'de geri çekilmiştir (Clinical Trial: NCT04373616).

ABvac40 aşısı

ABvac40 aşısı, Aβ'nın C teminal bölgesi hedef alacak şekilde tasarlanmıştır. Bu peptid aşı, keyhole limpet hemocyanin (KLH) taşıyıcı proteinine konjuge edilmiş antijenik Aβ33-40'ı içermektedir. Aşının Faz I klinik çalışmasında, aşılanan 12 hastadan 11'inin Aβ'a karşı antikor ürettiği ve hastaların hiçbirinde beyin ödemi, mikrohemoraji veya amiloidle ilişkili diğer bir beyin patolojisinin gözlenmediği bildirilmiştir (Lacosta ve ark., 2018). Faz II klinik çalışması Mart 2023'te tamamlanmış; ancak sonuçları henüz yayınlanmamıştır (Clinical Trial:. NCT03461276).

Lu AF20513 aşısı

Yaşlılıkla birlikte azalan bağışıklık cevabını artırmak için B hücresi epitopu (Aβ1–12 veya Aβ1-14) içeren bazı peptid aşılara Th epitop bölgeleri eklenmiştir. Örneğin Lu AF20513 aşısında, geleneksel tetanoz aşısı ile bağışıklık kazandırılmış popülasyonun çoğunda bulunan hafıza Th hücrelerini aktive etmek için, "tetanoz toksoidi P2 ve P30" Th epitopu olarak aşıya konjuge edilmiştir (Davtyan ve ark., 2013). Lu AF20513 ile yapılan faz I çalışması 2019 yılında sonlandırılmıştır (Kwan ve ark., 2020). Benzer şekilde UB-311 isimli aşı, iki farklı Th epitopu içeren taşıyıcıyla konjuge edilmiştir. Bu Th epitopları; kızamık virüsü füzyon protein (MVF288-302) ve hepatit B virüsü yüzey antijeninden (HBsAg19-33) elde edilmiştir (Wang ve ark., 2017). UB-311 aşısının, faz IIa çalışmasında; güvenlik, tolere edilebilirlik ve immünojenisitenin oluşturulmasına yönelik temel hedeflerin karşılandığı bildirilmiştir (Yu ve ark., 2023).

Tau ve Aktif İmmünoterapi Uygulamaları

Tau Patogenezi

Tau; çoğunlukla SSS nöronları, nadiren astrositler ve oligodendrositler tarafından eksprese edilen mikrotübül ilişkili sitoplazmik proteindir (Shin ve ark., 1991). Oldukça çözünür olan ve sitoplazmada katlanmamış halde bulunan bu protein, tübülin'e bağlanarak mikrotübülleri stabilize etmektedir (Mandelkow ve Mandelkow, 2012; Arendt ve ark.,2016). Tau proteinleri üzerinde 80'den fazla fosforilasyon bölgesi vardır. Bu proteinin hiperfosforilasyonu, tübüline olan afinitesini azaltır, bu durum mikrotübüllerin düzensizleşerek parçalanmasına neden olur. Ayrıca, serbest halde kalan tau proteinleri, oligomerize olup birikerek hücre

içi nörofibriler yumak (NFY) oluşumuna neden olmaktadır. Sonuçta, mikrotübüllerin parçalanması ve NFY'lerin oluşumu; aksonal transportun bozulmasına, sinaptik fonksiyon kaybına ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna sebep olmaktadır. Böylece, AH başta olmak üzere bazı nörodegeneratif hastalıklar gelişmektedir (Querfurth ve LaFerla, 2010).

Ayrıca, presinaptik nöronlardan salgılanan yanlış katlanmış tau agregatları postsinaptik nöronlar tarafından alındığında, NFY'lerin sağlam nöronlarda da oluştuğu gösterilmiştir. Braak ve Del Tredici tarafından "tauon" olarak adlandırılan prion benzeri bu tau akışı, sinaptik olarak birbirine bağlı beyin bölgeleri boyunca taupatinin yayılmasına neden olmaktadır (Braak ve Del Tredici, 2016). AH'de, taupatinin ilk olarak locus coeruleus'da ortaya çıktıp, oradan limbik yapılara (hipokampus, amigdala) yayılması bu teori ile açıklanmıştır (Braak ve Del Tredici, 2018).

Tau proteinine karşı aktif immünoterapi;

Aβ'yı hedef alan aşı adaylarının klinik deneylerde istenen başarıyı elde edememesi, AH'de diğer hedef antijen olan tau proteinine karşı aşı geliştirilmesini tetiklemiştir (Tablo 2, Lemere, 2013). Tau proteininin nöron sağlığındaki önemi göz önüne alındığında, bu proteine karşı geliştirilecek immünoterapi yaklaşımının dikkatle araştırılması gerekmektedir. Geliştirilen aşının, NFY oluşturma eğilimi olan tau formlarına karşı etki gösterirken, fizyolojik tau proteinlerini etkilememesi gerekmektedir. Bu sebeple hedef epitop seçimi daha da karmaşık hale gelmektedir. Ayrıca geliştirilen aşı, sistemik inflamasyon yapan T hücre aktivitesini tetiklememelidir. Tüm bu sebeplerden ötürü, tau proteinleri üzerindeki terapötik açıdan ilgili epitopların güvenli bir

şekilde hedeflenmesi oldukça önemli ve karmaşık bir konudur (Hoskin ve ark., 2019)..

Endojen veya eksojen kaynak farketmeksizin, kan beyin bariyerinden antikorun geçişinin oldukça kısıtlı olması, nasıl etki ettiği konusunu karmaşık hale getirmektedir. Ancak geliştirilen immunoterapi ajanları preklinik çalışmalarda oldukça başarılı olarak klinik çalışmalar için onay almıştır (Yu ve Watts, 2013).

Taupatiye karşı geliştirilmesi muhtemel aşılar, “tauon” denilen tau akışını da bozacağından, AH'nin ilerlemesini durdurmada oldukça umut vadetmektedir (Hoskin ve ark., 2019).

Tablo 2: *Tau proteinine karşı geliştirilen AH aşıları*

Aşı İsmi	Sponsor Firma	Antigen	Adjuvan	Taşıyıcı Molekül	Klinik Çalışma
AADvac1**	Axon Neuroscience SE	tau sekansının 294 ila 305. amino asitlerinden türetilen sentetik peptid	AlOH3 (alüminyum hidroksit)	Keyhole Limpet Hemocyanin	Faz 2 (tamamlanmış)
ACI-35	AC Immune SA, Janssen	Fosforile edilmiş sentetik tau fragmanının 16 kopyasın ı	MPLA	Lipozom	Faz1 (tamamlanmış)
ACI-35.030	AC Immune SA, Janssen	Fosforile edilmiş sentetik tau fragmanının 16 kopyasın ı	MPLA +Th epitopu	Lipozom	Faz1/2 (tamamlanmış)

**** Primer Progresif Afazi hastalığına yönelik faz 1 çalışması tamamlanmış.**

AADvac1 aşısı

AADvac1, klinik çalışma onayı alan ilk tau aşıdır. Tau-tau etkileşimlerimde önemli bir hedef olan DC8E8 epitop bölgesi, alüminyum hidroksit ($AlOH_3$) adjuvanı ile birlikte taşıyıcı molekül KLH'e konjuge edilmesiyle geliştirilmiştir. DC8E8 epitop bölgesi, patolojik ve fizyolojik tau ayrımını yapmak amacıyla yapılan X-ışını kristalografi çalışmaları sonrasında belirlenmiştir (Kontsekova ve ark., 2014). Preklinik çalışmalarda aşının, DC8E8 epitopuna karşı IgG1 ve Th2 (Thelper2) bağışıklık tepkilerini tetiklediği gösterilmiştir. Ayrıca AH modelli sıçanların davranış testlerinde önemli gelişmeler olduğu bildirilmiştir. Bu durum, aşının faz I klinik çalışmalarda kullanımının önünü açmıştır. Haziran 2013'te Avusturya'da AADvac1'in 12 haftalık, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü faz I çalışması Novak ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya hafif ila orta derece AH olan ve 50 ila 85 yaş arası 30 hasta katılmıştır. Hastaların 29'unda IgG immün yanıtı geliştiği ve yalnızca iki hastanın yan etkiler nedeniyle tedaviyi bıraktığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar, AADvac1'in genel olarak olumlu bir güvenlik profiline ve iyi bir immünojeniteye sahip olduğunu düşündürmüştür (Novak ve ark., 2017). Aşının NCT02579252 no.lu 24 aylık, randomize, plasebo kontrollü, paralel grup, çift kör, çok merkezli faz II çalışması 2019 yılında tamamlanmıştır. Yayınlanan raporda, AADvac1 aşısının güvenli ve iyi tolere edilebilir olduğu; ancak bilişsel bozuklukta iyileşme göstermediği bildirilmiştir (Novak ve ark., 2021). AADvac1 aşısı Primer Progresif Afazi hastalığı tedavisiyle ilgili çalışmalarda denenmeye başlamıştır. Yapılan faz I klinik çalışması 2020’de tamamlanmış olup sonuçları henüz yayınlanmamıştır (Clinical Trial: NCT03174886).

ACI-35 ve ACI-35.030 aşısı

ACI-35, fosforile edilmiş sentetik tau fragmanının 16 kopyasını antijenik epitop olarak içeren ve MPLA adjuvanı ile konjuge edilmiş lipozom bazlı bir aşıdır. Taupatili sıçanlarla yapılan preklinik çalışmada, aşının SSS inflamasyonuna neden olmadan olumlu etkiler yaptığı bildirilmiştir (Theunis ve ark., 2013). 2013'te yapılan faz Ib klinik çalışması, AC1-35 aşısının zayıf bir bağışıklık tepki ortaya çıkardığını bildirmiştir. Sonrasında, aşıya Th epitopu içeren yeni advujan eklenerek yeni form ACI-35.030 aşısı tasarlanmıştır. ACI-35.030 aşısının maymunlar ile yapılan preklinik çalışması olumlu sonuçlanmıştır. Bunu takip eden faz Ib/IIa klinik çalışması Eylül 2023'te tamamlanmıştır. Sonuçlar, ACI-35.030 aşısının fosforile tau ve agrege tau'ya karşı yüksek antikor titreleri oluşturarak yeterli bağışıklık tepkisi sağladığını göstermiştir (Parrocha ve Nowick, 2023).

Diğer Aşılar

Peptit aşılarıyla yapılan klinik çalışmalarda elde edilen başarısızlıklar ve belirsizlikler adjuvan benzeri peptitler gerektirmeyen yeni aşı formülasyonlarını ortaya çıkarmıştır. Bunlar; DNA aşıları, epitop/protein bazlı aşılar ve prime-boost yaklaşımlı aşılardır (Tablo 3, Usman ve ark., 2021).

***Tablo 3**: Diğer AH aşıları*

DNA Aşıları (genetik aşılar)	Epitop/protein bazlı aşılar	Prime-boost yaklaşımlı aşılar
○ **AV-1955** ○ **DNA Aβ42 trimer** ○ **AV-1980D** ○ **YM3711** ○ **p(Aβ(3–10))(10)-CpG plasmid** ○ **Aβ-CoreS** ○ **Aβ42**	○ Aβ retroparticles ○ 2Aβ1-11-PADRE-MAP	○ Aβ1-42 DNA prime/Aβ1–42 peptide boost And Aβ1–42 peptide prime/Aβ1–42 DNA boost ○ AdPEDI-(Aβ 1–6)11 prime/pCA-PEDI-(Aβ 1–6) 11

DNA Aşıları (genetik aşılar)

Bu aşılar üçüncü nesil aşılar olarak kabul edilir; hedef genin (Aβ) bir ekspresyon vektörüne eklenmesiyle oluşturulurlar. Aşı konağa uygulandığında, hedef proteinin sentezi konak tarafından gerçekleştikten sonra konağın bağışıklık sistemi tetiklenmektedir (Robinson ve Pertmer, 2000). DNA aşıları ile yapılan preklinik çalışmalarda, Th2 hücre uyarımı ve IgG1 antikor üretimi ile karakterize humoral ve hücresel immün yanıtların ortaya çıktığı gösterilmiştir (Martins ve ark., 2017). AH'ye karşı geliştirilen DNA aşılarının, istenmeyen sitotoksik etki oluşturmadan, Aβ'ya özgü bir bağışıklık tepkisini indüklediği bildirilmiştir.

Epitop/protein bazlı aşılar

Aβ'nın, immünomodülatör dizilerle füzyonundan elde edilmektedir. Bu immünomodülatör dizilere PADRE (pan-human leucocyte antigen DR-binding peptide) örnek verilebilir. Bu aşılar da tıpkı DNA aşıları gibi Th2 hücre uyarımı ve IgG1 antikor üretimini

sağlayarak humoral immüniteyi tetiklemektedir (Petrushina ve ark., 2007; Bach ve ark., 2009; Davtyan ve ark., 2014).

Prime-boost yaklaşımlı aşılar

Uygulanan ilk dozu bağışıklık tepkisini uyarmaya, ikinci dozu bu tepkiyi artırmaya ve düzenlemeye yönelik olan aşılardır. Uygulanan ilk doz T hücresi oluşumunu uyarırken; ikinci doz, regülatör T hücrelerini aktive ederek, Aβ'ya özgü T hücre aracılı otoimmün reaksiyonların önlenmesine yardımcı olmaktadır (Kim ve ark., 2007; Lambracht-Washington ve ark., 2013).

Sonuç

AH tedavisinde hedef yalnızca hafıza ve bilişte iyileşme olmamalı, aynı zamanda hastaların nörodejeneratif hasarları da geriye döndürülmelidir. Bununla birlikte, aktif bağışıklama konusunda yapılan çalışmalar umut verici olsa da, henüz tatminkâr klinik başarı gözlenememiştir. Çoğu çalışmada gözlenen ve aşılması gereken ortak bazı sorunlar dikkat çekmektedir. AH gibi karmaşık ve kişiye göre değişebilen bir hastalıkta patogenezin sadece tek bir yönünü hedef alan bir aşı yeterli olmamış olabilir. Bu nedenle, AD tedavisinde hem patolojik Aβ'vı hem de tau'yu aynı anda hedef alabilen aktif bir aşı geliştirilmesi daha etkili olabilir. Ek olarak, çoğu çalışmada aşılar preklinik çalışmalarda etkin ve güvenli görünmekle birlikte, klinik çalışmalarda otoimmün T hücre aktivasyonuna bağlı gelişen olumsuz etkiler çalışmanın sonlandırılmasına neden olmuştur. Bu yüzden, B hücre epitopunu hedef alan aşılar geliştirmesi de daha güvenli bir yaklaşım olabilir. Ayrıca, aşılar periferden uygulandığı için çok az bir kısmı beyne geçebilmektedir. Bu nedenle, beyinde yeterli konsantrasyonu

sağlamak için aşıların kan-beyin bariyerini geçişini artıracak yöntemler de geliştirilmelidir.

AH immünoterapisinde daha etkin ve güvenli aşılar geliştirmek amacıyla hedef seçimi, yan etkiler ve ilaç dağılımı gibi zorlukların üstesinden gelmek için araştırma çabaları halen sürmektedir. Bu zorlukların üstesinden gelindiğinde AH için yeni immünoterapötik tedaviler geliştirilecek ve bu hastalığın önlenmesi ve tedavisinde yeni adımlar atılacaktır.

Kaynaklar

Alberdi, A., Aztiria, A., & Basarab, A. (2016). On the early diagnosis of Alzheimer's Disease from multimodal signals: A survey. *Artificial intelligence in medicine*, *71*, 1-29.

Arendt, T., Stieler, J. T., & Holzer, M. (2016). Tau and tauopathies. *Brain research bulletin*, *126*(Pt 3), 238–292.

Bach, P., Tschäpe, J. A., Kopietz, F., Braun, G., Baade, J. K., Wiederhold, K. H., ... & Muller, U. C. (2009). Vaccination with Aβ-displaying virus-like particles reduces soluble and insoluble cerebral Aβ and lowers plaque burden in APP transgenic mice. *The Journal of Immunology*, *182*(12), 7613-7624.

Baranello, R. J., Bharani, K. L., Padmaraju, V., Chopra, N., Lahiri, D. K., Greig, N. H., Pappolla, M. A., & Sambamurti, K. (2015). Amyloid-beta protein clearance and degradation (ABCD) pathways and their role in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer research*, *12*(1), 32–46.

Braak, H., & Del Tredici, K. (2016). Potential pathways of abnormal tau and α-synuclein dissemination in sporadic Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, *8*(11), a023630.

Braak, H., & Del Tredici, K. (2018). Spreading of tau pathology in sporadic Alzheimer’s disease along cortico-cortical top-down connections. *Cerebral Cortex*, *28*(9), 3372-3384.

Clinical Trial: NCT03174886; A 24-month Phase 1 Pilot Study of AADvac1 in Patients With Non Fluent Primary Progressive

Aphasia (AIDA). https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03174886

Clinical Trial: NCT03461276; A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 24 Months Study in Patients With Amnestic Mild Cognitive Impairment or Very Mild Alzheimer's Disease to Investigate the Safety, Tolerability and Immune Response of Repeated Subcutaneous Injections of ABvac40. https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03461276?cond=NCT03461276&rank=1

Clinical Trial: NCT04373616; A Phase 2 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety, Tolerability and Target Engagement of ACI-24 in Adults With Down Syndrome; https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04373616?cond=NCT04373616&rank=1

Clinical Trial:NCT04445831; A Study to evaluate the safety, Tolerability and immunogenicity of Tau targeted vaccines in participants with early Alzheimer's Disease. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04445831.

Daly, T., & Epelbaum, S. (2023). The accelerated approval of Aducanumab invites a rethink of the current model of drug development for Alzheimer's disease. *AJOB neuroscience*, *14*(3), 332-335.

Davtyan, H., Bacon, A., Petrushina, I., Zagorski, K., Cribbs, D. H., Ghochikyan, A., & Agadjanyan, M. G. (2014). Immunogenicity of DNA-and recombinant protein-based Alzheimer

disease epitope vaccines. *Human vaccines & immunotherapeutics*, *10*(5), 1248-1255.

Davtyan, H., Ghochikyan, A., Petrushina, I., Hovakimyan, A., Davtyan, A., Poghosyan, A., ... & Agadjanyan, M. G. (2013). Immunogenicity, efficacy, safety, and mechanism of action of epitope vaccine (Lu AF20513) for Alzheimer's disease: prelude to a clinical trial. *Journal of Neuroscience*, *33*(11), 4923-4934.

Dunn, B., Stein, P., & Cavazzoni, P. (2021). Approval of aducanumab for Alzheimer disease—the FDA's perspective. *JAMA internal medicine*, *181*(10), 1276-1278.

Farlow, M. R., Andreasen, N., Riviere, M. E., Vostiar, I., Vitaliti, A., Sovago, J., ... & Graf, A. (2015). Long-term treatment with active Aβ immunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*, *7*(1), 1-13.

Folch, J., Busquets, O., Ettcheto, M., Sánchez-López, E., Castro-Torres, R. D., Verdaguer, E., ... & Camins, A. (2018). Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications. *Journal of Alzheimer's Disease*, *62*(3), 1223-1240.

Gallardo, G., & Holtzman, D. M. (2017). Antibody therapeutics targeting Aβ and tau. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 7(10).

García-Morales, V., González-Acedo, A., Melguizo-Rodríguez, L., Pardo-Moreno, T., Costela-Ruiz, V. J., Montiel-Troya, M., & Ramos-Rodríguez, J. J. (2021). Current understanding of the physiopathology, diagnosis and therapeutic approach to Alzheimer's disease. *Biomedicines*, *9*(12), 1910.

Godyń, J., Jończyk, J., Panek, D., & Malawska, B. (2016). Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. Pharmacological Reports, 68(1), 127-138.

Gustavsson, A., Norton, N., Fast, T., Frölich, L., Georges, J., Holzapfel, D., ... & van der Flier, W. M. (2023). Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's & Dementia*, *19*(2), 658-670.

Hoskin, J. L., Sabbagh, M. N., Al-Hasan, Y., & Decourt, B. (2019). Tau immunotherapies for Alzheimer's disease. *Expert opinion on investigational drugs*, *28*(6), 545–554.

Kim, H. D., Jin, J. J., Maxwell, J. A., & Fukuchi, K. I. (2007). Enhancing Th2 immune responses against amyloid protein by a DNA prime-adenovirus boost regimen for Alzheimer's disease. *Immunology letters*, *112*(1), 30-38.

Kontsekova, E., Zilka, N., Kovacech, B., Novak, P., & Novak, M. (2014). First-in-man tau vaccine targeting structural determinants essential for pathological tau–tau interaction reduces tau oligomerisation and neurofibrillary degeneration in an Alzheimer's disease model. Alzheimer's research & therapy, 6, 1-12.

Kwan, P., Konno, H., Chan, K. Y., & Baum, L. (2020). Rationale for the development of an Alzheimer's disease vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, *16*(3), 645-653.

Lacosta, A. M., Pascual-Lucas, M., Pesini, P., Casabona, D., Pérez-Grijalba, V., Marcos-Campos, I., ... & Sarasa, M. (2018). Safety, tolerability and immunogenicity of an active anti-Aβ 40 vaccine (ABvac40) in patients with Alzheimer's disease: a

randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I trial. *Alzheimer's research & therapy*, *10*, 1-13.

Lambracht-Washington, D., & Rosenberg, R. N. (2013). Advances in the development of vaccines for Alzheimer's disease. *Discovery medicine*, *15*(84), 319.

Lambracht-Washington, D., Qu, B. X., Fu, M., Anderson Jr, L. D., Eagar, T. N., Stüve, O., & Rosenberg, R. N. (2013). A peptide prime-DNA boost immunization protocol provides significant benefits as a new generation Aβ42 DNA vaccine for Alzheimer disease. *Journal of neuroimmunology*, *254*(1-2), 63-68.

Lannfelt, L., Relkin, N. R., & Siemers, E. R. (2014). Amyloid-ß-directed immunotherapy for Alzheimer's disease. *Journal of internal medicine*, *275*(3), 284-295.

Lemere, C. A. (2013). Immunotherapy for Alzheimer's disease: hoops and hurdles. *Molecular neurodegeneration*, *8*, 1-6.

Lemere, C. A., & Masliah, E. (2010). Can Alzheimer disease be prevented by amyloid-β immunotherapy?. *Nature Reviews Neurology*, *6*(2), 108-119

Mandelkow, E. M., & Mandelkow, E. (2012). Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, *2*(7).

Marciani, D. J. (2016). A retrospective analysis of the Alzheimer's disease vaccine progress–The critical need for new development strategies. Journal of Neurochemistry, 137(5), 687-700.

Martins, Y. A., Tsuchida, C. J., Antoniassi, P., & Demarchi, I. G. (2017). Efficacy and safety of the immunization with DNA for Alzheimer's disease in animal models: A systematic review from literature. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, *1*(1), 195-217.

Novak, P., Kovacech, B., Katina, S., Schmidt, R., Scheltens, P., Kontsekova, E., ... & Zilka, N. (2021). ADAMANT: a placebo-controlled randomized phase 2 study of AADvac1, an active immunotherapy against pathological tau in Alzheimer's disease. *Nature Aging*, *1*(6), 521-534.

Novak, P., Schmidt, R., Kontsekova, E., Zilka, N., Kovacech, B., Skrabana, R., ... & Novak, M. (2017). Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *The Lancet Neurology*, *16*(2), 123-134.

Panza, F., Lozupone, M., Seripa, D., & Imbimbo, B. P. (2019). Amyloid-β immunotherapy for alzheimer disease: Is it now a long shot?. *Annals of neurology*, *85*(3), 303-315.

Pardo-Moreno, T., González-Acedo, A., Rivas-Domínguez, A., García-Morales, V., García-Cozar, F. J., Ramos-Rodríguez, J. J., & Melguizo-Rodríguez, L. (2022). Therapeutic approach to Alzheimer's disease: Current treatments and new perspectives. *Pharmaceutics*, *14*(6), 1117.

Parrocha, C. M. T., & Nowick, J. S. (2023). Current peptide vaccine and immunotherapy approaches against Alzheimer's disease. Peptide Science, 115(1), e24289.

Pasquier, F., Sadowsky, C., Holstein, A., Leterme, G. L. P., Peng, Y., Jackson, N., ... & Ryan, J. M. (2016). Two phase 2 multiple

ascending–dose studies of vanutide cridificar (ACC-001) and QS-21 adjuvant in mild-to-moderate Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease, 51(4), 1131-1143.

Petrushina, I., Ghochikyan, A., Mktrichyan, M., Mamikonyan, G., Movsesyan, N., Davtyan, H., ... & Agadjanyan, M. G. (2007). Alzheimer's disease peptide epitope vaccine reduces insoluble but not soluble/oligomeric Aβ species in amyloid precursor protein transgenic mice. *Journal of Neuroscience*, *27*(46), 12721-12731.

Pluta, R., Ouyang, L., Januszewski, S., Li, Y., & Czuczwar, S. J. (2021). Participation of amyloid and tau protein in post-ischemic neurodegeneration of the hippocampus of a nature identical to Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, *22*(5), 2460.

Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia*, *9*(1), 63-75.

Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*, *362*(4), 329–344.

Rafii, M. S., Sol, O., Mobley, W. C., Delpretti, S., Skotko, B. G., Burke, A. D., Sabbagh, M. N., Yuan, S. H., Rissman, R. A., Pulsifer, M., Evans, C., Evans, A. C., Beth, G., Fournier, N., Gray, J. A., Dos Santos, A. M., Hliva, V., Vukicevic, M., Kosco-Vilbois, M., Streffer, J., … Feldman, H. H. (2022). Safety, Tolerability, and Immunogenicity of the ACI-24 Vaccine in Adults With Down

Syndrome: A Phase 1b Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*, *79*(6), 565–574.

Ramos-Rodriguez, J. J., Spires-Jones, T., Pooler, A. M., Lechuga-Sancho, A. M., Bacskai, B. J., & Garcia-Alloza, M. (2017). Progressive neuronal pathology and synaptic loss induced by prediabetes and type 2 diabetes in a mouse model of Alzheimer's disease. *Molecular neurobiology*, *54*, 3428-3438.

Riviere, M. E., Turner, R. S., Sui, Y., Laurent, N., Langbaum, J. B., Cazorla, P., ... & Graf, A. (2021). API generation program: Active immunotherapy CAD106 slows amyloid deposition in cognitively unimpaired APOE4 homozygotes. *Alzheimer's & Dementia*, *17*, e051287.

Robinson, H. L., & Pertmer, T. M. (2000). DNA vaccines for viral infections: basic studies and applications.

Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., Gordon, G., Grajeda, H., Guido, T., ... & Seubert, P. (1999). Immunization with amyloid-β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. nature, 400(6740), 173-177.

Sharma, N., & Kolekar, M. H. (2023). Dementia diagnosis with EEG using machine learning. In *Artificial Intelligence for Neurological Disorders* (pp. 107-129). Academic Press.

Shin, R. W., Iwaki, T., Kitamoto, T., & Tateishi, J. (1991). Hydrated autoclave pretreatment enhances tau immunoreactivity in formalin-fixed normal and Alzheimer's disease brain tissues. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, *64*(5), 693-702.

Song, C., Shi, J., Zhang, P., Zhang, Y., Xu, J., Zhao, L., ... & Chen, H. (2022). Immunotherapy for Alzheimer's disease: Targeting β-amyloid and beyond. *Translational neurodegeneration*, *11*(1), 1-17.

Sterner, R. M., Takahashi, P. Y., & Aimee, C. (2016). Active vaccines for Alzheimer disease treatment. Journal of the American Medical Directors Association, 17(9), 862-e11.

Theunis, C., Crespo-Biel, N., Gafner, V., Pihlgren, M., López-Deber, M. P., Reis, P., ... & Muhs, A. (2013). Efficacy and safety of a liposome-based vaccine against protein Tau, assessed in tau. P301L mice that model tauopathy. PloS one, 8(8), e72301.

Usman, M. B., Bhardwaj, S., Roychoudhury, S., Kumar, D., Alexiou, A., Kumar, P., ... & Jha, N. K. (2021). Immunotherapy for Alzheimer's disease: current scenario and future perspectives. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 1-18.

Van Dyck, C. H. (2018). Anti-amyloid-β monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: pitfalls and promise. *Biological psychiatry*, *83*(4), 311-319.

Wang, C. Y., Wang, P. N., Chiu, M. J., Finstad, C. L., Lin, F., Lynn, S., ... & Frohna, P. A. (2017). UB-311, a novel UBITh® amyloid β peptide vaccine for mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, *3*(2), 262-272.

Wiessner, C., Wiederhold, K. H., Tissot, A. C., Frey, P., Danner, S., Jacobson, L. H., ... & Staufenbiel, M. (2011). The second-generation active Aβ immunotherapy CAD106 reduces

amyloid accumulation in APP transgenic mice while minimizing potential side effects. *Journal of Neuroscience*, *31*(25), 9323-9331.

Wilcock, D. M., Munireddy, S. K., Rosenthal, A., Ugen, K. E., Gordon, M. N., & Morgan, D. (2004). Microglial activation facilitates Aβ plaque removal following intracranial anti-Aβ antibody administration. *Neurobiology of disease*, *15*(1), 11-20.

Winblad, B., Andreasen, N., Minthon, L., Floesser, A., Imbert, G., Dumortier, T., ... & Graf, A. (2012). Safety, tolerability, and antibody response of active Aβ immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study. *The Lancet Neurology*, *11*(7), 597-604.

Yu, H. J., Dickson, S. P., Wang, P. N., Chiu, M. J., Huang, C. C., Chang, C. C., ... & Cummings, J. (2023). Safety, tolerability, immunogenicity, and efficacy of UB-311 in participants with mild Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *EBioMedicine*, *94*.

Yu, Y. J., & Watts, R. J. (2013). Developing therapeutic antibodies for neurodegenerative disease. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *10*(3), 459–472.

BÖLÜM IV

Spinal tümörler: Epidemiyoloji, genetik ve moleküler biyoloji, patofizyoloji, tanı yöntemleri, tedavi stratejileri ve klinik sonuçlar

Fahri ERYILMAZ[1]

Giriş

Spinal tümörler, omurilik veya omurga bölgesinde meydana gelen anormal büyümelerdir. Bu tümörlerin sınıflandırılmasında tamamen bir fikir birliği oluşmamıştır. Ancak nöroşirurji pratiğinde genellikle posterior yaklaşımlarla laminektomi ve mikrocerrahi uygulanan olgulardan omurilik tümörü olarak bahsedilirken esasen vertebra invazyonu gösteren ve stabilizasyon sorunları yaratan tümörlerden omurga tümörü olarak bahsedilmektedir (Zileli & Kılınçer, 2002). Spinal tümörleri kaynaklandığı dokuya veya tümörün yerleştiği yere göre sınıflandırmak mümkündür. Kaynaklandığı dokuya göre sınıflandırılacak olursa; nöral doku ve onu çevreleyen meninkslerden köken alan tümörlere omurilik tümörleri, omurga ve çevresindeki dokulardan köken alan tümörlere de omurga tümörleri denilmektedir. Tümörün yerleştiği yere göre

[1] Dr. Öğr. Üyesi Fahri Eryılmaz, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahi Ana Bilim Dalı, Yozgat/Türkiye, Orcid: 0000-0002-7030-9279, drfahrier@hotmail.com

sınıflandırılacak olursa da, kaynaklandığı doku önemli olmaksızın epidural, paravertebral ve kemik dokudan köken almış tümörlere omurga tümörü, tamamen intradural yerleşmiş tümörlere de omurilik tümörü denilmektedir. Yerleşim yerine göre yapılan sınıflandırmada spinal tümörler; ekstradural, intradural ekstramedüller ve intradural intramedüller olarak üçe ayrılır. Ayrıca spinal tümörler, primer ve sekonder spinal tümörler olarak iki grup şeklinde de sınıflandırılmaktadır. Primer spinal tümörler, spinal kord veya omurga dokusundan doğrudan kaynaklanırken; sekonder spinal tümörler (metastatik tümörler) ise vücudun başka bir bölgesinden yayılan tümör hücrelerinin omurilik veya omurga bölgesine yerleşmesi sonucu oluşur. Primer spinal tümörler, sekonder (metastatik) spinal tümörlere göre daha nadir görülmekle birlikte tüm santral sinir sistemi tümörlerinin yaklaşık % 15'ini oluştururlar.

Spinal tümörlerin tanısında modern görüntüleme teknikleri kullanılır. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT); tümörlerin yerleşim yerini, boyutunu ve dokusal özelliklerini belirlemekte önemli bir rol oynar. Biyopsi, tümörün histolojik ve moleküler özelliklerini belirlemek için kullanılan bir diğer önemli tanı yöntemidir (Yang & ark., 2020).

Spinal tümörlerde tedavi stratejileri, tümörün tipine, boyutuna, yayılma derecesine ve hastanın genel durumuna bağlı olarak değişebilmektedir. Radyoterapi ve cerrahi müdahaleler sıklıkla bir arada kullanılır. Radyoterapi, tümör büyümesini kontrol altına almak ve kanser hücrelerini yok etmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Cerrahi müdahaleler, tümörün çıkarılmasını amaçlar ve bozulmuş olan nörolojik fonksiyonu iyileştirmeyi hedefler. Ancak bazı durumlarda cerrahi müdahaleler ile tümör dokusunu tamamen çıkarmak mümkün olmayabilir ve bu durumda radyoterapi veya kemoterapi gibi diğer tedavi seçenekleri düşünülebilir. Sonuç olarak spinal tümörlerin tedavisinde, multidisipliner yaklaşımlar etkin tedavi stratejisinin oluşturulmasında önem taşır. Her hasta için bireyselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturmak, hastanın klinik sonuçlarını optimize etmek için önemlidir (Brown, 2016).

Epidemiyoloji

Spinal tümörlerin epidemiyolojisi; tümörlerin insidansı, prevalansı, yaş gruplarına göre dağılımı, cinsiyet ve coğrafi faktörlerle ilişkisi gibi çeşitli konuları kapsar. Bu bilgiler, spinal tümörlerin etkilerini anlamak, risk faktörlerini belirlemek ve etkili tedavi stratejileri geliştirmek için önemlidir.

Spinal tümörler, genellikle nadir görülen tümörlerdir. Ancak günümüzde yaşam süresinin artmış olması, gelişmiş tanı yöntemlerinin yaygın kullanımı ve daha iyi sağlık hizmetlerine erişim gibi faktörler spinal tümörlerin tanı ve tedavisinde artan bir farkındalık oluşturmuştur (Khedr & ark., 2020).

Spinal tümörlerin insidansı ve prevalansı genellikle literatürdeki kaynaklara ve çalışma populasyonlarına göre değişiklik gösterebilir. Genel olarak spinal tümörlerin insidansı düşük olarak kabul edilir. Ancak bu tümörlerin nadir görülmesi, tıbbi kayıtların eksikliği veya yanlış kodlamalar nedeniyle kesin bir insidans belirleyebilmek güçtür. Spinal tümörlerin prevalansı ise genellikle daha yüksektir.

Ekstradural tümörlerin yaklaşık % 90'ını metastatik tümörler oluşturur. Birçok kanser tipi spinal kolona metastaz yapar ve kanserli hastaların % 5-10'unda semptomatik spinal epidural metastaz vardır. Erişkinlerde metastatik spinal tümörlerin primer kaynak yerleri akciğer, meme, prostat, böbrek veya lenfoma olarak bildirilmiştir (Zaidat & Ruff, 2002).

Spinal intradural ekstramedüller tümörler, intrakranyal tümörlerin 1/10'u kadardır. Sıklığı 3-10/100.000 arasındadır ve bunların yaklaşık yarısı intradural yerleşim gösterir. Bu tümörler erşkinlerdeki tümörlerin % 2'sini, çocukluk çağında ise % 10'unu oluştururlar. Tanı daha çok 50-60 yaşları arasında konulur. Kadın/erkek oranı 5/1'dir (Simeone & ark., 1999).

İntradural intramedüller tümörler, tüm santral sinir sistemi tümörlerinin % 5-10'unu oluştururlar. Primer intradural tümörlerin yaklaşık % 10-20'si intramedüllerdir (Tobias, McGirt & Chaichana,

2008). Çocuklarda intradural spinal tümörlerin % 55'ini intramedüller tümörler oluştururken, % 45'ini intradural ekstramedüller tümörler oluşturur (Constantini, Miller & Allen, 1989). Erişkinlerde ortalama yaş 30-40'lı yaşlar iken, pediatrik olguların yarısı 8 yaşından küçüktür. Hem erişkin hem de çocuk yaş grubunda cinsiyetler arasında görülme sıklığı farkı yoktur (Brotchi & ark., 1991).

Spinal tümörlerin yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde, çocukluk çağından yaşlılığa kadar her yaş grubunda görülebilir. Ancak bazı tiplerin belirli yaş grupları arasında farklılık gösterebileceği bilinmektedir. Örneğin, primer spinal tümörlerin çoğu çocukluk çağında görülürken, sekonder (metastatik) tümörler genellikle yetişkinlerde (en çok 40-65 yaşları arasında) daha sık görülür. Cinsiyet faktörü de bazı tümör tiplerinin sıklığında farklılıklar gösterebilir. Örneğin, metastatik tümörler erkeklerde kadınlardan biraz daha sık olarak görülürler ve bu farklılığın primer prostat ve meme kanseri insidansıyla ilgili olduğu düşünülmüştür (Bouda & ark., 2019).

Coğrafi faktörlerin spinal tümörlerin insidansı ve prevalansı üzerindeki etkisi de önemlidir. Çeşitli coğrafi bölgelerde, farklı etnik gruplar arasında ve ekonomik gelişmişlik düzeylerine göre spinal tümörlerin görülme sıklığı ve türleri değişebilir. Bu farklılıkların nedenleri arasında genetik yatkınlık, çevresel etkenler ve yaşam tarzı faktörleri gibi çeşitli faktörler bulunur (Karakaş & ark., 2004).

Genetik, Moleküler Biyoloji ve Patofizyoloji

Spinal tümörler, nadir görülmesine rağmen yüksek morbiditeye sahip tümörlerdir. Ekstradural tümörler tekal sak dışında oluşmaktadır ve sıklıkla vertebral kemik yapıya olan metastazlardan oluşmaktadır. İntradural tümörler ise omurilik ve omurilik dışında bulunan farklı hücre tiplerinden farklı histolojik yapı olarak oluşmaktadır. Astrositlerden, oligodendrogliositlerden, nöronlardan, ependimal hücrelerden, meninkslerden ve kan damarlarından tümörler gelişebilir. Bu tümörlerin büyüme karakterlerinin farklılıkları hastaların klinik prezentasyonlarında

farklılık oluşmasına neden olmaktadır. Nörolojik bulgular ortaya çıktığında sıklıkla tümör büyümüş olmakta ve cerrahi müdahale gerekmekte bazen cerrahi müdahale morbid veya imkansız hale gelmektedir. Bu nedenle bu tümörlere erken dönemde tanı koymak prognozu etkilemektedir. Gelişen teknolojiler sayesinde sitogenetik çalışmalarla tümörlerin moleküler biyolojisi incelenip gen haritaları çıkarılmakta ve böylece tümörleri tarama, teşhis, tedavi ve prognozları hakkında fikir sağlanabilmektedir (Jellame & ark., 2005).

Spinal tümörlerin tanı ve tedavisinin gelişiminde 1960'lı yılların sonunda hücre kültürlerinde mitoz esnasında arrest yapılabilmesiyle birlikte kromozomal anomaliler tespit edilmeye başlanmıştır. 1970'li yıllarda kromozomal bantlama tekniğiyle birlikte birçok genetik hastalığı tanısının konulmasına katkıda bulunulmuştur. 1970'li yılların başında NF-2 gen klonlanmış ve schwannomin/Merlin (moesin-ezrin-radixin-likeprotein) olarak adlandırılmıştır (Mark, Levan & Mitelman, 1972). Seizinger ve arkadaşları tarafından 1987 yılında NF-2 geninin kromozom 22 üzerinde olduğu bulunmuştur (Seizinger & ark., 1987). 1980'li yıllarda MRG yöntemiyle birlikte hastaların kliniği ileri düzeye gelmeden tanı konulmaya başlanmıştır. Son 10 yılda kromozom biyolojisini, kromozom ve çekirdeğinin yapısal ve fonksiyonel organizasyonunu, genom varyasyonunu, kromozom anomalilerini, medikal genetikteki genomik varyasyonları ve tümör genetiğini inceleyen moleküler sitogenetik kavramı oluşmuştur. Moleküler sitogenetik alandaki teknolojik ilerlemelerin kromozomal değişiklikleri tarayıp ortaya çıkarmada, yapısal ve kazanılmış hastalıkları araştırmada ve tanı koymada yararlı olduğu gösterilmiştir (Thomas & ark., 2012).

Son yıllardaki çalışmalar glioblastom, oligodendrogliom ve oligoastrositomların moleküler parametrelerine göre kendi içlerinde alt gruba ayrıldıklarında genetik farklılıklar gösterdikleri, verilen tedavilere farklı cevap gösterdikleri ve prognozlarının farklı olduklarını ortaya koymuştur (Chi, Cachola & Parsa, 2006). Spinal kordtaki tümör gelişim ve büyümesinin moleküler mekanizması ile

ilgili çalışmalar yüksek kalitedeki tümör örneklerinin azlığından dolayı kısıtlıdır. Birçok spinal tümörün intrakranial tutulumdaki tiplerinin genetik çalışmalarının çok sayıda yapılmasına rağmen yeni ortaya çıkan bulgular tümör aynı olsa bile kranial ve spinal tutulumun genetik ve biyolojik olarak birbirinden farklı olduğunu göstermiştir. Bu nedenlerle spinal tümörlerin genetiği ayrı olarak incelenmelidir.

Spinal tümörlerde patofizyoloji, bu tümörlerin oluşum mekanizmalarını, hücresel ve moleküler temellerini, büyüme özelliklerini ve invaziv özelliklerini anlamamıza yardımcı olan kapsamlı bir alandır. Spinal tümörlerin oluşum mekanizmaları genellikle karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak genetik mutasyonlar, çevresel faktörler ve yaşam tarzı faktörlerinin etkileşimi gibi çeşitli faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bazı spinal tümörlerin oluşumunda, belirli genetik mutasyonların veya genetik yatkınlıkların rol oynadığı bilinmektedir. Örneğin, nörofibromatozis gibi genetik sendromlar, spinal tümörlerin gelişme riskini artırabilir. Hücresel ve moleküler temeller açısından, spinal tümörlerde bir dizi değişiklik gözlemlenir. Bu değişiklikler, hücre döngüsü kontrolünde bozulma, hücre proliferasyonunda artış, apoptozis (programlı hücre ölümü) mekanizmalarının engellenmesi gibi süreçleri içerebilir. Ayrıca, tümörlerin büyümesi ve yayılması için önemli olan anjiyogenez (damarlanma) ve invazyon (dokuya yayılma) gibi süreçlerde de değişiklikler görülür (Divine & ark., 2005).

Spinal tümörlerin büyüme özellikleri, tümörün benign veya malign olmasına göre değişebilir. Hem benign hem de malign spinal tümörlerde bu büyüme özellikleri, hücresel proliferasyonun düzenlenmesi ve çevresel faktörlerin etkisiyle belirlenir. Benign tümörler genellikle lokal olarak sınırlıdır ve yavaş büyürler. Malign tümörler ise agresif bir şekilde büyürler, çevre dokulara invaze olabilirler ve hatta uzak organlara metastaz yapabilirler (Zhang & ark., 2018).

Spinal tümörlerin patofizyolojisi, tümörün köken aldığı dokunun özelliklerine ve etkileşimlerine bağlı olarak da çeşitlilik

gösterebilir. Örneğin, omurilik dokusundan kaynaklanan tümörler genellikle omurilik kanalını genişleterek sinir dokusunu sıkıştırabilir ve nörolojik semptomlara neden olabilir. Bu tür tümörlerin patofizyolojisi, sinir dokusunun yapısal ve fonksiyonel bozulması üzerinde odaklanır. Öte yandan, omurgadan köken alan tümörler, kemik yapısını zayıflatarak omurga stabilitesini etkileyebilir ve çevre dokulara baskı yapabilir. Bu durum, ağrı, deformite ve spinal kord basısına neden olabilir. Bu tür tümörlerin patofizyolojisi, kemik dokusunun yıkımı ve tümörün büyüme desenleri üzerine odaklanır.

Tablo 1: Primer omurga tümörlerinin klinik, radyolojik ve patolojik özellikleri

Tümör tipi	Klinik, radyolojik ve patoloji
BENİGN	
Osteoid osteom	Arka elemanları tutar, ağrılı skolyoz, <1,5 cm çapında, sklerotik kenarlı radyolusent nidus
Osteoblastom	Osteoid osteom ile aynı, Çap>1,5 cm
Osteokondrom	Anormal büyüyen kıkırdağın ossifikasyonundan köken alır
Dev hücreli tümör	Açılıp yayılan, radyolusent, sabun köpüğü görünümü, vasküler, lokal olarak agresif, nadiren metastatik
Anevrizmal kemik kisti	Açılıp yayılan vasküler lezyonlar, arka elemanları korpustan daha fazla tutar
Hemanjiyom	Nadiren semptomatik hale gelen sık görülen (% 12,5) lezyonlar
Eozinofilik granülom	Erkeklerde sık, 5-10 yaş çocuklarda sık, sistemik bir sendromun (Hand-Schüller-Christian veya Letterer Siwe) parçası olabilir
MALİGN	
Plazmositom/Multipl miyelom	Omurganın en sık primer malign lezyonu
Kordoma	% 85 sakrum ve kafa kaidesini tutar, ortalama yaşam süresi 5 yıl
Osteosarkom	Yüksek evreli lezyonlardır, 10-20 yaşlarda sık, akciğer metastazı sıktır, prognoz oldukça kötüdür
Ewing sarkomu	Omurganın primer lezyonu tüm olguların % 1'ini oluşturur, ana tedavi radyoterapi/kemoterapidir
Kondrosarkom	Yavaş seyirli, genişleyerek yayılan düzensiz kalsifikasyonlu osteolitik lezyonlardır, düşük ve yüksek evreli olarak sınıflandırılırlar
Lenfoma	Kemiği az tutan epidural omurilik kompresyonu ile ortaya çıkabilir
Malign fibröz histiyositom	Erişkindeki en sık yumuşak doku sarkomu

Kaynak: Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları, Temel Nöroşirurji Cilt 2, 2010

Tablo 2: Çocukluk çağında görülen omurga ve omurilik tümörleri (Türk Nöroşirurji Derneği, 2010)

<table>
<tr><th>Ekstradural yerleşim (% 35)</th><th colspan="2">İntradural yerleşim (% 65)</th></tr>
<tr><td rowspan="2">-Nöroblastom
-Osteoblastom
-Ewing sarkomu
-Dev hücreli tümör
-Rabdomiyosarkom
-Anevrizmal kemik kisti
-Osteojenik sarkom
-Eozinofilik granülom
-Lenfoma
-Osteokondrom
-Germ hücreli tümör
-Kondrosarkom
-Lösemi
-Hemanjiom
-Osteoid osteom</td><td>İntramedüller
(%35)</td><td>Ekstramedüller
(%30)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Düşük grade'li astrositom (% 32)
Gangliogliom (% 31)
Epandimom (% 14)
Anaplastik gliom (% 10)
Juvenil pilositik astrositom (% 4)
Glioblastom (% 3)
Hemajioblastom (% 3)
Germ hücreli tümörler (% 1)
PNET (% 1)
Diğerleri (% 1)</td><td>Neoplaziler</td></tr>
<tr><td rowspan="2"><u>Metastatik</u>
-Rabdomiyosarkom
-Wilm's tümörü
-Nöroblastom
-Teratom
-Retinoblastom
-Lösemi</td><td>Nörofibrom
Schwannom
Paragangliom
Miksopapiller epandimom
Metastatik tümörler
Meningiom</td></tr>
<tr><td>Non-neoplastik lezyonlar</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Dermoid/Epidermoid tümörler
Nöroenterik kist
Lipom</td></tr>
</table>

Kaynak: Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları, Temel Nöroşirurji Cilt 2, 2010

Tanı Yöntemleri

Spinal tümörlerin tanısında radyolojik görüntüleme yöntemleri ve biyokimyasal incelemelerden yararlanılmaktadır. Biyokimyasal incelemeler tümörün ayırıcı tanısı için önemlidir. Biyokimyasal incelemelerde; hemogram, lökosit sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, idrar tetkiki, serum ve idrar protein elektroforezi, serum asit fosfatazı, erkeklerde prostatik asit fosfataz ve karaciğer enzimleri oldukça önemlidir ve her olguda incelenmelidir. Tümör belirteçleri metastazın primer yerini

belirlemede ve tedaviye yanıt ile rekürrensin değerlendirilmesinde yardımcıdırlar.

Direkt grafiler, vertebra korpuslarında multipl litik lezyonları, paraspinal yumuşak doku kitlelerini ve patolojik kompresyon kırıklarını gösterebilir. Uzun sürede gelişen bazı selim tümörlerde direkt grafilerde interpediküler mesafenin genişlemesi, vertebra korpusunun arka konturunda çukurlaşma, foraminal tümörlerde intervertebral foramen genişlemesi görülebilir.

Radyoizotop kemik tarama yöntemi, özellikle metastatik kemik lezyonlarında gelişen lokal metabolizma değişikliklerini saptamada faydalıdır. Sintigrafilerdeki sıcak lezyonlar, lezyonun osteoblastik veya osteoklastik olup olmadığını ayırt etmede önemlidir. Multipl sıcak lezyonlar metastazı düşündürür. Multipl miyelomda genellikle soğuk ya da normal tutulum izlenir. Sintigrafi yöntemi lokal metabolik değişikliği gösterdiğinden nonspesifiktir ve travma, enfeksiyon, dejeneratif hastalıklarda da pozitif olabilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT), vertebra kemik yapısının değerlendirilmesinde, varsa lezyonun kemikteki tutulumunun sınırlarını ve derecesini belirlemede faydalıdır.

MRG, spinal metastaz şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde en iyi tarama yöntemidir. Epidural ve paraspinal tutulumun değerlendirilmesinde faydalıdır. Vertebral tutulumda en çok görülen lezyonlar yaygın litik görünüme sahiptirler ve T1-ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2-ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens olarak görünürler. Sklerotik lezyonlar ise hem T1 hem de T2-ağırlıklı görüntülerde hipointenstirler. Sinir kılıfı tümörleri, T1-ağırlıklı görüntülerde omurilikle izo veya hafif hiperintens görüntü verirler. El halteri şeklindeki schwannomlarda yağ baskılı sekans kontrastı belirginleştirir. Nörofibromlar ve schwannomlar belirgin ve düzenli bir şekilde kontrast tutarlar. Meningiomlar, T2-ağırlıklı görüntülerde izointens görüntü verirler. Astrositom gibi intramedüller tümörler sıklıkla kontrast tutmakla birlikte tümörün infiltratif özelliklerinden dolayı sınırları tam olarak belirgin olmayıp düzensiz olarak gözlenirler. Yine bazı durumlarda spinal tümörlerin

tanısında MR miyelografi ve MR anjiografi gibi yöntemler de kullanılabilmektedir (Muwakkit & ark., 2004).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi gibi tanısal yöntemler, spinal tümörlerin histolojik ve moleküler özelliklerini belirlemek için kullanılırlar. Biyopsi, tümör dokusunun alınarak laboratuvar ortamında incelenmesini içerir. Bu prosedür, tümörün histolojik yapısını belirleyerek doğru bir tanı koyma ve uygun tedavi planlaması yapma açısından kritik öneme sahiptir (Chauhan & ark., 2021). Ayrıca biyopsi sırasında alınan örnekler moleküler analizler için de kullanılabilir, bu da tümörün genetik profilini belirleme ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemlidir. Ancak biyopsi işlemi cerrahi bir prosedür olduğu için riskler taşıyabilir bu nedenle de uygun klinik değerlendirme ve planlama gerektirir.

Tedavi Stratejileri

Spinal tümörlerin tedavi stratejileri, tümörün tipi, büyüklüğü, yayılma derecesi, hastanın genel sağlık durumu ve semptomları gibi faktörlere bağlı olarak belirlenir. Bu stratejiler, genellikle radyoterapi, cerrahi müdahaleler, kemoterapi ve immünoterapi gibi farklı tedavi seçeneklerinin kullanımını içerir. Bunların yanı sıra, bu tedavi yöntemlerinin kombinasyonları ve sıralamaları da hastanın spesifik durumuna göre değerlendirilir.

Radyoterapi, spinal tümörlerin kontrol altına alınmasında ve kanser hücrelerinin yok edilmesinde yaygın olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. Yüksek enerjili radyasyon, tümör hücrelerini yok ederek tümör büyümesini durdurabilir veya yavaşlatabilir. Radyoterapi, cerrahi müdahale öncesi veya sonrasında, tümörün lokal kontrolünü sağlamak için veya semptomların hafifletilmesi amacıyla kullanılabilir (Karakaş & ark., 2004).

Cerrahi müdahaleler, spinal tümörlerin çıkarılmasında önemli bir tedavi seçeneğidir. Cerrahi tümörün mümkün olduğunca tamamen çıkarılmasını amaçlar. Tümör tam olarak çıkarıldığında nörolojik fonksiyonların korunması ve semptomların düzelmesi

mümkün olabilir. Ancak bazı durumlarda tümörün tamamen çıkarılması mümkün olmayabilir. Bu gibi durumlarda cerrahi sınırlı veya palyatif olabilir.

Kemoterapi, özellikle metastatik tümörler gibi spinal tümörlerin tedavisinde kullanılır. Kemoterapi, kanser hücrelerini yok etmek veya büyümelerini durdurmak için kullanılan ilaçları içerir. Ancak spinal tümörlerin kemoterapiye tepkisi genellikle sınırlıdır ve bu nedenle sıklıkla diğer tedavi yöntemleriyle birlikte kullanılır (Todeschini & ark., 1997).

Son zamanlarda, immünoterapi gibi yenilikçi tedavi seçenekleri de spinal tümörlerin yönetiminde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Immünoterapi, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini hedef almasını ve yok etmesini teşvik eder. Bu yaklaşım, bazı hastalarda başarılı sonuçlar vermiştir ve gelecekte spinal tümörlerin tedavisinde daha yaygın olarak kullanılabilir.

Spinal tümörlerde tedavi stratejileri, genellikle multidisipliner bir ekip yaklaşımını gerektirir. Multidisipliner yaklaşımda, radyasyon onkologları, nöroşirurjiyenler, medikal onkologlar ve radyologlar spinal tümörlü hastaların durumunu değerlendirir ve en uygun tedavi planını belirlerler. Bu yaklaşım hastaların klinik sonuçlarını optimize etmek ve yaşam kalitelerini artırmak için son derece önemlidir (Sayınalp Arslan, 2022).

Klinik Sonuçlar

Spinal tümörlerin tedavisindeki klinik sonuçlar, hastaların yaşam kalitesi, sağkalım süresi, nüks oranları ve tedavi sonrası komplikasyonlar gibi faktörlerin değerlendirilmesini içerir. Multidisipliner tedavi yaklaşımlarının hastalar üzerindeki etkisi, bu tür tümörlerin karmaşıklığı ve tedavi gereksinimleri göz önüne alındığında büyük önem taşır.

Çeşitli tedavi modalitelerinin entegre edilmesi, spinal tümörlerin yönetiminde giderek daha yaygın hale gelmiştir. Cerrahi müdahaleler, radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapi gibi tedavi seçeneklerinin kombinasyonu, tümörün kontrol altına alınmasında

ve hastanın klinik sonuçlarını iyileştirmede etkili olabilir. Örneğin, cerrahi müdahalenin ardından radyoterapi uygulanması, tümörün lokal kontrolünü artırabilir ve nüks riskini azaltabilir (Aydın & ark., 2019). Benzer şekilde, kemoterapi veya immünoterapinin cerrahi müdahale öncesi veya sonrasında kullanılması, tümörün agresifliğini azaltabilir ve tedavi sonrası sağkalım süresini artırabilir.

Tedavi sonrası yaşam kalitesi, hastaların fonksiyonel durumu, semptom kontrolü ve günlük yaşam aktivitelerine geri dönme yetenekleri gibi faktörlere dayanarak değerlendirilir. Cerrahi müdahalelerin ardından fiziksel rehabilitasyon ve destekleyici bakım, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve işlevselliklerini geri kazanmak için önemlidir. Ayrıca cerrahi sonrası komplikasyonların yönetimi ve semptom kontrolü de yaşam kalitesini etkileyen önemli faktörlerdir.

Nüks oranları, tedavinin etkinliğini ve tümörün kontrol altına alınması başarısını değerlendirmede kritik bir ölçüttür. Nüks oranları, hastaların takip sürecinde düzenli olarak izlenir ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir rol oynar.

Sağkalım süresi, spinal tümörlerin tedavisi sonrasında hastaların yaşam süresini belirleyen bir diğer önemli klinik sonuçtur. Bu hastaların tedavi sonrası hayatta kalma süresini ve tedavi seçeneklerinin etkinliğini değerlendirmede kullanılır. Sağkalım süresi, tümörün agresifliği, hastanın genel sağlık durumu ve kullanılan tedavi modaliteleri gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. Spinal tümörlerin tedavisindeki klinik sonuçlar, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve sağkalım süresini uzatmak için multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu, cerrahi müdahalelerin, radyoterapinin, kemoterapinin ve immünoterapinin entegre edilmesini içeren uygun tedavi planlarının geliştirilmesini ve uygulanmasını gerektirir. Klinik sonuçların izlenmesi ve değerlendirilmesi, tedavi stratejilerinin sürekli olarak iyileştirilmesini sağlar ve hastaların yaşam süresini ve yaşam kalitesini optimize etmeye yönelik çabaları destekler (Miron & ark., 1997).

Rehabilitasyon ve Destekleyici Bakım

Spinal tümörlerin tedavisi, sadece tümörün cerrahi olarak çıkarılması veya radyoterapi gibi tedavilerle sınırlı değildir. Tedavi sonrası dönemde hastaların yaşam kalitesini artırmak ve günlük yaşam aktivitelerine dönüşlerini kolaylaştırmak için rehabilitasyon ve destekleyici bakım hizmetleri de son derece önemlidir. Fiziksel rehabilitasyon, spinal tümörlerin cerrahi müdahaleler sonrasında ortaya çıkan fonksiyonel nörolojik kayıpların ve fiziksel kısıtlamaların üstesinden gelmede kritik bir rol oynar. Bu süreç, kas gücünün yeniden kazanılması, hareket aralığının artırılması, denge ve koordinasyonun iyileştirilmesi gibi amaçlarla çeşitli egzersizler ve terapileri içerir. Ayrıca omurga stabilizasyonunu desteklemek için özel cihazlar ve ortezlerin kullanımı da rehabilitasyon sürecinin bir parçası olabilir. Fiziksel rehabilitasyon programları, hastaların bağımsızlığını artırır, günlük aktivitelere dönüşlerini hızlandırır ve yaşam kalitelerini önemli ölçüde iyileştirir (Spreafico & ark., 2002).

Psikolojik destek, spinal tümörlerin tedavisi sırasında ve sonrasında hastaların karşılaştığı duygusal zorluklarla başa çıkmalarına yardımcı olur. Bu tür tedaviler, hastaların kaygı, depresyon, korku ve stres gibi duygusal zorluklarla mücadele etmelerine yardımcı olabilir. Ayrıca hastaların hastalıklarıyla baş etme stratejilerini geliştirmelerine, duygusal olarak desteklenmelerine ve yaşam kalitelerini artırmalarına yardımcı olabilir. Psikologlar, sosyal hizmet uzmanları ve danışmanlar gibi profesyoneller tarafından sunulan terapi seansları, hastaların ruh sağlığını ve iyimserliklerini artırabilir, böylece iyileşme sürecine olumlu bir katkı yapar (Zhu & ark., 2021).

Sosyal hizmetler, hastaların tedavi sonrası dönemde günlük yaşamlarını sürdürmelerine ve destek ağı oluşturmalarına yardımcı olabilir. Bu evde bakım hizmetlerinin koordinasyonunu içerebilir, hastaların finansal destek veya sigorta konularında yönlendirilmesini sağlayabilir veya işgücü rehabilitasyonu ve mesleki danışmanlık gibi hizmetler sunabilir. Ayrıca hastaların ve aile üyelerinin tedavi ve bakım sürecindeki ihtiyaçlarına yönelik

kaynakları belirlemek ve erişimlerini kolaylaştırmak da sosyal hizmetlerin sorumlulukları arasındadır.

Rehabilitasyon ve destekleyici bakım hizmetleri, spinal tümörlerin tedavisi sonrası hastaların fiziksel, duygusal ve sosyal iyilik hallerini destekler. Bu hizmetler, hastaların yaşam kalitesini artırır, tedavi sonrası iyileşme sürecini hızlandırır ve hastaların günlük yaşamlarına mümkün olan en kısa sürede ve en etkili şekilde geri dönmelerini sağlar. Bu nedenle multidisipliner bir yaklaşım benimsenerek rehabilitasyon ve destekleyici bakım hizmetlerinin entegrasyonu, spinal tümörlerle yaşayan hastaların en iyi sonuçları elde etmelerine yardımcı olabilir (Rihab & ark., 2023).

Hasta Takibi ve İzlem

Hasta takibi ve izlem, spinal tümörlerin tedavisi sonrasında hastaların durumlarının düzenli olarak değerlendirilmesini ve izlenmesini içeren kritik bir süreçtir. Bu süreç nükslerin erken dönemde tespiti, tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi ve hastaların yaşam kalitesinin sürdürülmesi açısından hayati önem taşır.

Tedavi sonrası dönemde, hastaların düzenli olarak takip edilmesi, olası nükslerin veya komplikasyonların erken tespit edilmesine olanak tanır. Bu tümörün tekrar büyümesi veya metastaz yapması gibi olumsuz gelişmelerin mümkün olan en kısa sürede tespit edilmesini sağlar. Erken tanı, daha etkili tedavi seçeneklerinin uygulanmasına ve hastanın sağkalım süresinin artırılmasına yardımcı olabilir (Smeland & ark., 2004). Hasta takibi ve izlem ayrıca, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için önemlidir. Tedaviye yanıtın belirlenmesi, hastanın mevcut tedavi planının uygunluğunun değerlendirilmesine ve gerektiğinde tedavi stratejilerinin yeniden gözden geçirilmesine olanak tanır. Bu süreçte görüntüleme teknikleri ve diğer tanısal testlerin düzenli olarak kullanılması, tümörün durumunu izlemek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için önemlidir (Celkan & ark., 2010).

Sonuç

Spinal tümörler, hastalar üzerinde önemli etkilere sahip olan karmaşık bir sağlık sorunudur. Epidemiyoloji çalışmaları, bu tümörlerin insidansı, prevalansı ve risk faktörleri hakkında kapsamlı bilgiler sağlamıştır. Patofizyoloji araştırmaları, tümörlerin oluşum mekanizmalarını ve biyolojik özelliklerini daha iyi anlamamıza yardımcı olurken, sınıflandırma sistemleri, tanı ve tedavi stratejilerini belirlemede kritik bir rol oynamaktadır.

Modern tanı yöntemleri, spinal tümörlerin doğru bir şekilde tanımlanmasını ve tedavi planlarının belirlenmesini sağlar. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), sintigrafi ve biyopsi gibi yöntemler, hastaların tanısını doğrulamak ve en uygun tedavi seçeneklerini belirlemek için temel bilgiler sağlar.

Tedavi stratejileri, cerrahi müdahaleler, radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapi gibi çeşitli yöntemlerin entegre edilmesini içerir. Bu tedavi seçeneklerinin kombinasyonları ve sıralamaları, hastanın tümör tipi, evresi ve genel sağlık durumu gibi faktörlere bağlı olarak belirlenir. Multidisipliner bir yaklaşım benimsenmesi, hastaların klinik sonuçlarını optimize etmek ve yaşam kalitelerini artırmak için önemlidir.

Klinik sonuçlar, hastaların tedavi sonrası yaşam kalitesi, sağkalım süresi, nüks oranları ve tedavi sonrası komplikasyonlar gibi faktörlere dayalı olarak değerlendirilir. Bu sonuçlar, tedavi planlarının başarısını değerlendirmek ve gelecekteki tedavi stratejilerini iyileştirmek için kullanılır.

Spinal tümörlerin yönetimi, multidisipliner bir yaklaşım ve bireyselleştirilmiş tedavi planları gerektirir. Epidemiyoloji, patofizyoloji, sınıflandırma, tanı yöntemleri, tedavi stratejileri ve klinik sonuçlar gibi birçok farklı alanın entegre edilmesi, hastaların en iyi sonuçları elde etmesine yardımcı olur. Bu yaklaşım, spinal tümörlerin kompleks doğasını anlamamıza ve hastaların yaşam kalitesini artırmak için etkili müdahaleler sağlamamıza olanak tanır (Vural & ark., 2021).

Kaynaklar

Aydin, B., Akyuz, C., Kalkan, N., Kurucu, N., Varan, A., Yalcin, B. & Kutluk, T. (2019). FAB LMB 96 regimen for newly diagnosed Burkitt lymphoma in children: Single-center experience. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, *41* (1), e7-e11.

Bouda, G. C., Traoré, F., Couitchere, L., Raquin, M.-A., Guedenon, K. M., Pondy, A., … & Patte, C. (2019). Advanced burkitt lymphoma in sub-saharan Africa pediatric units: Results of the third prospective multicenter study of the groupe Franco-Africain d'oncologie pédiatrique. *Journal of Global Oncology*, (5), 1-9. Doi:10.1200/JGO.19.00172

Brotchi, J., Dewitte, O., Leviver, M. et al. (1991). A survey of 65 tumors within the spinal cord: surgical results and the importance of preoperative magnetic resonance imaging *Neurosurgery*, *29*, 651-657.

Brown, B. J. (2016). A review of the literature on childhood Burkitt lymphoma in Nigeria. *Nigerian Journal of Paediatrics*, *43* (1), 1-7.

Celkan, T. T., Baris, S., Ozdemir, N., Ozkan, A., Apak, H., Dogru, Ö., … & Aki, H. (2010). Treatment of pediatric Burkitt lymphoma in Turkey. *Journal of Pediatric Hematology/oncology*, *32* (7), e279-e284.

Chauhan, P., Gupta, A., Mandelia, A., Yadav, S., Rahman, K. & Nityanand, S. (2021). Clinical profile, outcome and challenges in the management of pediatric Burkitt lymphoma: A single center experience. *Pediatric Hematology and Oncology*, *38* (4), 305-318. Doi:10.1080/08880018.2020.1865493

Chi, J. H., Cachola, K. & Parsa, A. T. (2006). Genetics and molecular biology of intramedullary spinal cord tumors. *Neurosurg Clin N Am*, *17*, 1-5.

Constantini, S., Miller, D. C. & Allen, J. C. (1989). Radical excision of intramedullary spinal cord tumor: Surgical morbidity and

long-term follow-up evaluation in 164 children and young adults. *J Neurosurg (Spine)*, *93*, 183-193.

Divine, M., Casassus, P., Koscielny, S., Bosq, J., Sebban, C., Le Maignan, C., … & Pico, J. L. (2005). Burkitt lymphoma in adults: A prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol. *Annals of Oncology*, *16* (12), 1928-1935.

Jellema, K., Overbeeke, J. J., Teepen, H. L. & Visser, L. H. (2005). Time to diagnosis of intraspinal tumors. *Eur J Neurol, 12* (8), 621–624.

Karakaş, Z., Bülbül, A., Anak, S., Ünüvar, A., Sarıbeyoğlu, E. T., Devecioğlu, Ö., … & Gedikoğlu, G. (2004). Burkitt's lymphoma in childhood: Ten years follow-up. *Turkish Journal of Oncology*, *19*(1).

Khedr, R., Maged, E., Hafez, H. & Naguib, E. (2020). ABCL-056: Outcome predictors of burkitt's lymphoma in children and adolescents in Egypt: A single-center study. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, *20*, S262.

Mark, J., Levan, G. & Mitelman, F. (1972). Identification by fluorescence of the G chromosome lost in human meningiomas. *Hereditas*, *71*, 163-168.

Miron, I., Frappaz, D., Brunat-Mentigny, M., Combaret, V., Buclon, M., Bouffet, E., … & Philip, T. (1997). Initial management of advanced burkitt lymphoma in children: Is there still a place for surgery? *Pediatric Hematology and Oncology*, *14* (6), 555-561. Doi.10.3109/08880019709030912

Muwakkit, S. A., Razzouk, B. I., Shabb, N. S., Hancock, M. L., Dabbous, I., Firzli, S. & Abboud, M. R. (2004). Clinical presentation and treatment outcome of children with Burkitt lymphoma in Lebanon: A single institution's experience. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, *26* (11), 749-753.

Rihab, N., Bahri, M., Guerbouj, H. K., Yahia, A., Lakhal, R. B., Abdennabi, Y. B. & Aissaoui, L. (2023). PB2365: childhood burkitt lymphoma: about 31 cases (experience of the pediatric

clinical hematology department of Aziza Othmana's Hospital). *HemaSphere*, *7* (S3), e416999f.

Sayınalp Arslan, B. (2022). *Erişkin burkitt lenfoma hastalarında burkitt lenfoma uluslararası prognostik indeks (BL-IPI) kullanımının değerlendirilmesi*.

Seizinger, B. R., Rouleau, G., Lane, A. H. et al. (1987). DNA linkage analysis in Von Recklinghausen neurofibromatosis. *J Med Genet, 24*, 529-530.

Simeone, F. A. (1999). Intradural tumors. N. H. Harry, R. G. Steven, A. B. Richard, F. J. Eismont, R. B. Gordon, W. W. Sam (Ed.), *Spine (Rothman-Simeone)* (7. Baskı, pp. 1359-1371). Philadelphia.

Smeland, S., Blystad, A. K., Kvaløy, S. O., Ikonomou, I. M., Delabie, J., Kvalheim, G., … & Holte, H. (2004). Treatment of Burkitt's/Burkitt-like lymphoma in adolescents and adults: A 20-year experience from the Norwegian Radium Hospital with the use of three successive regimens. *Annals of Oncology*, *15* (7), 1072-1078.

Spreafico, F., Massimino, M., Luksch, R., Casanova, M., Cefalo, G. S., Collini, P., … & Fossati-Bellani, F. (2002). Intensive, very short-term chemotherapy for advanced burkitt's lymphoma in children. *Journal of Clinical Oncology*, *20* (12), 2783-2788. Doi:10.1200/JCO.2002.08.088

Tobias, M. E., McGirt, M. J. & Chaichana, K. L. (2008). Surgical management of long intramedullary spinal cord tumors. *Childs Nerv Syst*, *24* (2), 219-223.

Todeschini, G., Tecchio, C., Degani, D., Meneghini, V., Marradi, P., Balter, R., … & Perona, G. (1997). Eighty-one percent event-free survival in advanced Burkitt's lymphoma/leukemia: No differences in outcome between pediatric and adult patients treated with the same intensive pediatric protocol. *Annals of Oncology*, *8*, S77-S81.

Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları (2010). *Temel nöroşirurji* (2. Cilt).

Vural, S., Genç, D. B., Kebudi, R., Doğan, Ö. & Karaman, S. (2021). Treatment results of modified BFM protocol in pediatric high-risk Burkitt lymphoma. *Turkish Journal of Pediatrics*, *63* (4).

Wan, T. S. & Ma, E. S. (2012). Molecular cytogenetics: an indispensable tool for cancer diagnosis. *Chang Gung Medical Journal*, *35* (2), 96-110.

Yang, X., Huang, Q., Li, A., Chen, Y., Xu, W., Li, J., …& Fang, Y. (2020). A long-term retrospective study on sporadic Burkitt lymphoma in Chinese population. *Medicine*, *99* (5), e18438.

Zaidat, O. O. & Ruff, R. L. (2002). Treatment of spinal epidural metastasis improves patient survival and functional state. *Neurology*, *58*, 1360-1366.

Zhang, M., Jin, L., Yang, J., Duan, Y. L., Huang, S., Zhou, C. J. & Zhang, Y. H. (2018). Clinical and prognostic analysis of 186 children with Burkitt's lymphoma. *Zhonghua er ke za zhi= Chinese Journal of Pediatrics*, *56*(8), 605-610.

Zhu, J., Zhen, Z., Wang, J., Sun, F., Lu, S., Huang, J., … & Sun, X. (2021). Outcomes of burkitt lymphoma with bone marrow involvement or burkitt leukemia in chinese children. *Pediatric Investigation*, *5* (2), 112-117. Doi:10.1002/ped4.12260

Zileli, M. & Kılınçer, C. (2002). Omurga tümörlerinde klinik yönetim. *Spinal Cerrahi*, *2*, 1013-1050.

BÖLÜM V

İki Yaşlı Olgunun Objektif Ve Projektif Testlerle Bilişsel Ve Duygusal Açıdan Değerlendirilmesi

Banu BEYAZ[1]

Giriş

Yaşlılık, insan yaşamının en duyarlı ve kaçınılmaz dönemidir. Dünya Sağlık Örgütü Psikogeriatri Bilim Grubunun "geçmiş dönemlere göre fiziksel ve zihinsel yetersizliklerin belirginleştiği" ve "çevresel faktörlere uyum sağlayabilme yeteneğinin azalması" olarak tanımladığı yaşlılık dönemini 65 yaş ve üstü olarak kabul edilmektedir.

Demografik açıdan yaşlılık şu şekilde sınıflandırılmaktadır (Kutsal, 2007):

- Genç (Erken) Yaşlılık: 65-74 yaş arasını kapsar. Bu dönem sıklıkla emeklilik sonrası dönemdir.
- Orta Yaşlılık: 75-84 yaş arasını kapsar. Bu dönemde sıklıkla işlevsel kayıplar görülmeye başlanır, ancak kişi çoğunlukla tek başına yaşamını sürdürebilir.

[1] Dr. Psk. Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi/Psikoloji Polikliniği.

- İleri Yaşlılık: 85 yaş ve üzerini kapsar. Bu dönemde kişiler, ailelerinin veya özel bakım veren kurumların yardıma ihtiyaç duyarlar

Aile Üyelerinin Yaşlanması: Psikososyal gelişim dönemlerinden bütünlüğe karşı umutsuzluk evresine denk gelen bu dönem yaşlılık, olgunluk olarak da adlandırılır. Yaşlılık dönemi fiziksel, sosyal ve psikolojik olarak sorunları olan bir dönemdir. Bu dönemde beyin yaşlanmakta, bunama, demans, alzheimer gibi zihinsel bozukluklar görülmekte, bağışıklık sistemi, fiziksel görünüm ve hareket, duyusal gelişim (işitme, görme, duyma), dolaşım sistemi, akciğerler ve cinsellik alanlarında telafisi olmayan kayıplar yaşanmaktadır.

Bu dönem yaşamın sonu olan ölümü karşılama dönemidir. Yaşlı aile bireyi yaşamını değerlendirdiğinde; üretken geçirilen yaşamın sağladığı doyum ile memnuniyetsiz geçirilen bir yaşamın mutsuzluğunu yaşayabilir. Yaşamından mutlu olmayan bireyler ölüm korkusu ve umutsuzluk yaşayabilirler. Bireyler yaşlılık döneminde yalnız başına ölme, ölümcül hastalığa yakalanma ve bu süreçte acı çekme, ihmal veya istismar edilme konularında korkular yaşayabilirler. Ayrıca birey bu dönemde yakınlarının kayıplarını yaşamış, yas sürecinde de olabilir.

Yaşlılık dönemi fiziksel, sosyal ve psikolojik sorunların yaşanabildiği, yaşlı bireyin kendini mutlu veya umutsuz, kaygılı hissettiği bir dönemdir (Ankara Üniversitesi Açık Ders Malzemeleri, 2022).

Bireysel gelişim evresi gibi ailenin de gelişim evreleri vardır. Aile yaşam döngüsü 'zaman' içinde ailenin gelişimini betimlemek için kullanılır. Sistem kuramları ile birlikte sıkça kullanılır. Döngü evlilik ile başlar ölümle biter.

Beşinci dönem, çocukların evden ayrılması ile başlar. Bu evre çocukların ergenlikten çıkıp genç yetişkinlik dönemine girdikleri, meslek edinip kazanca dönüştürdükleri, başka sosyal ilişkiler geliştirip yuvadan uçmaya hazırlandıkları dönem Karı-koca mesleklerinde emeklilik sürecine girerler.

Altıncı dönem: Yaşlılık Dönemi Emekli olunmuş, pasif yaşama geçilmiştir. Evli çocuklarla beraber gelin-damat, torun ve dünürlerle ilişkiler başlar. Azalan sağlık sorunları ile uğraşılır. Ölüme hazırlık

dönemidir. Eş ölümü, yalnızlık, çocukların yanına sığınma, huzurevine sığınma, dini konular ile uğraşı olabilir (Nazlı, 2022).

Bireylerin yası ilerledikçe sağlık sorunları artmaktadır. Yaşlılıkta en sık olarak gözlenen nörolojik ve psikiyatrik sağlık sorunları, hem bilişsel becerilerin hem de duygu durumun etkilendiği parkinson, demans, alzheimer, depresyon, anksiyete gibi uzun süren, izlenme ve bakım gereksinimi doğuran hastalıklardır.

Bilişsel beceriler zeka, dikkat, öğrenme, bellek, dil, görsel-uzamsal yetiler, akıl yürütme ve kognitif esneklik gibi faktörlerden oluşmakta; ruhsal davranış değişimleri ise duygu durum, güdülenim ve baş etme becerileri gibi farklı özellikleri içermektedir. Yaşlı bireyin fiziksel kayıpları ile beraber meydana gelen davranışsal uyum becerilerindeki yaşa bağlı değişimler psikolojik yaşlanmayı oluşturur.

Yaşlı Olgularımızda Karşılaşılan Nörolojik ve Psikiyatrik Sorunlar Hakkında Genel Bilgi

Demans

Bellekte zayıflama, düşünme, problem çözme gibi zihinsel yetilerde azalma ile kendini gösteren demans ya da bunama yaşlılarda sık görülür. "Demans, kişinin bilinci bozulmaksızın, bellekte, günlük yaşam gereksinimleriyle başa çıkabilme yeteneğinde, algı ve devinime ilişkin işlevlerinde, koşullara uygun düşen toplumsal davranışın korunabilmesi ve duygusal tepkilerin kontrolünde bozulma gibi düzey işlevlerin genel olarak bozulmasıdır. Büyük çoğunlukla geri dönüşsüz ve ilerleyici bir durumdur" (Işık, 2017).

Demans yaşlılarda en sık görülen nöropsikiyatrik bozukluklardan birisidir. Alzheimer hastalığı ise, nörodejeneratif hastalıklar arasında en sık görülen hastalıktır ve demansların %50-75'ini oluşturur.

Bireyler yaşlandıkça sinir ve beyin sisteminde değişiklikler meydana gelir. Beyindeki hücre sayısı yaşın artmasıyla birlikte azalmaktadır (Ağar, 2020). Yaş ilerledikçe serebellumda yaklaşık %25 oranında hücrelerin azalması nedeniyle beyin yükü kadınlarda %5, erkeklerde %10'a kadar azalmakta, kan akımında ve beyin metabolizma hızında minimal azalma görülmektedir. Nörolojik sistem değişikliklerinin belirgin semptomları; reaksiyon ve hareket zamanlarındaki düşüş ile yaşlanmayla birlikte yeni

materyalleri öğrenme, kelime hazinesi, kelimeleri hatırlama, kısa süreli hafıza gibi bazı mental fonksiyonların azalmasıdır (Tiftik, Kayış & İnanır, 2012).

Alzheimer hastalığı en sık görülen demans tipidir ve 3 evre olarak incelenebilir:

Erken Evre Alzheimer Hastalığı

Hafif ve genellikle ihmal edilen belirtiler:

- Bellek kaybı (genellikle yakın geçmişteki olaylara ilişkin)
- Günün tarihini hatırlama güçlüğü
- Bilinen mekanları tanıma güçlüğü (örneğin; evdedir fakat nerede olduğunu karıştırabilir.)
- Karar verme güçlüğü (inisiyatif kaybı)
- Kelime bulma güçlüğü

Bu ilk belirtiler nedeniyle, kişi ürkmüş, utanmış ya da kederli durumda olabilir.

Orta Evre Alzheimer Hastalığı

Günlük yaşam aktivitelerinin sürmesini engelleyen belirgin düzeyde belirti ve problemler:

- Belirgin bellek problemleri (örneğin; aile üyelerinin isimlerini unutur.)
- Kendine yeterliğin azalması (örneğin; yıkanma, giyinme gibi işlevlerde yardım gerekir.)
- Çevrede kaybolma
- Konuşma bozukluğunda artma
- Halüsinasyonlar

İleri Evre Alzheimer Hastalığı

Belirtiler:

- Tam bağımlılık. Zihinsel bozukluklar belirgin fiziksel bozuklukla birliktedir

- Yardım edildiği halde beslenmede güçlük
- Arkadaşları ve aile üyelerini tanımada güçlük
- Yürüme güçlükleri
- İdrar ve / veya gaita kaçırma
- Belirgin düzeyde davranış bozuklukları

Demansta Uyarı İşaretleri Nelerdir?

Bellek ile ilgili sorunlar: Çoğu insanlar ara sıra isimleri veya randevuları unuturlar; bu gayet normaldir. Ancak bu bellek boşluklarının sıklıkla yaşanması ve tanıdık isimlerin veya telefon numaralarının hatırlanmaması ve de kısa bir süre önce cereyan etmiş olaylarla ilgili olması, geçmişe göre daha sıklıkla bazı eşyaların kaybedilmesi veya kişilerin tekrar tanınmaması halinde daha dikkat çekicidir (Flame, 2014).

Rutin işlerde yaşanan sorunlar: Demanslı kişiler örn. banka işlerini halletme gibi özel ya da iş hayatlarındaki kompleks faaliyet ve etkinliklerini planlamada ve uygulamada gittikçe daha fazla zorluk çekerler.

Konuşma ile ilgili sorunlar: Demanslı kişiler uzun konuşmaları takip etmek ve "konuyu" kaçırmamak konusunda gittikçe daha fazla zorlanmaktadır. Konuşma esnasında sıklıkla doğru ifadeleri bulmakta zorlanmakta ve çoğunlukla yanlış veya uygun olmayan ifadeler, dolaylı ifadeler ve gereksiz sözcükler (örn. "şey") kullanırlar.

Oryantasyon ile ilgili sorunlar: Yabancı ortamlarda, daha sonraki aşamalarda tanıdık ortamlarda da yolunu bulma konusunda geçmişe göre daha sıklıkla zorluklar yaşanır. Güncel tarih (gün, ay, yıl) veya saat ile ilgili sorulara giderek daha güvensiz ya da yanlış cevaplar verilmesine yol açar.

Kişilik ve ruh hali değişiklikleri: Demanslı kişiler enerjisiz ve huzursuz görünürler, daha az inisiyatif gösterirler, hobilerini ihmal ederler veya olağan dışı kararlar verirler. Ruh halleri sıklıkla depresif tonludur, ciddi ruh hali dalgalanmaları oluşabilmektedir.

Sosyal olarak geri çekilme: Demanslı kişiler arkadaş ve tanıdık çevrelerinden giderek daha fazla uzaklaşmaya başlar ve daha önce kendilerini mutlu eden ortak etkinliklere daha az sıklıkla katılırlar.

Hafif Bilişsel Bozukluk Tanı Kriterleri

- Subjektif bellek bozukluğu yakınması,
- Yaşa ve eğitime göre düzenlenmiş nöropsikolojik testlerde bellek puanının ortalamanın 1.5 standart sapma altında olması,
- Genel bilişsel işlevlerin normal olması,
- Klinik olarak demansın mevcut olmaması (Petersen, 1997; Ratcliff & Saxton, 2000).

Depresyon

Depresyon sözcüğünün Latince kökü "depresus"dur; aşağı doğru bastırmak, çekmek, bitkin, gamlı, kederli, meyus etmek, cesaretini kırmak, donuklaşmak, durgunlaşmak anlamına gelir. Depresyonun karşılığı Türkçede ruhsal çöküntü ya da çökkünlüktür (Köknel, 1989).

Hafif derecede depresyonda hasta suskun olup hareketleri azalmıştır. Kederli hiç memnun olmayan bir görünümü vardır. Sürekli kötümser düşünceler üretir ve hemen her şeyden şikâyetçidir. Bitik yorgun çaresiz ve ümitsizdir. Dış ilişkileri ve çevresi ile ilgisi çok azalmış olup motivasyonları ve biyolojik dürtüleri de yok denecek bir dereceye gerilemiştir (Ziyalar, 2006).

Orta derecede depresyon; hasta yukarıda sayılan belirtilerinde nahoş bir gerginlik ve huzursuzluk hisseder. Kafasının içinde rahatsız edici ve çoğu kere hezeyan türünden fikirler vardır. Her yeni duyum ve davranış hastada bir acı ve azaba "mental pain" sebep olur. Konuşma önemli ölçüde azalmıştır. Bu hale "musluğun yarı kapalı olması durumu denir". Hasta kendisini sevilmeyen, yalnız ve terkedilmiş hisseder. Bunu ifade etmek için hastalar sürekli kimsenin anlayamayacağı kadar alçak bir sesle mırıldanırlar. Bu hale "rumination" denir ve hasta kişi böylece kimsenin duymasına bile cesaret edemediği hezeyanlarını ifade etme şansını bulur (Ziyalar, 2006).

Tablo 1: *Depresyonda Görülen Belirtiler*

	Belirtiler	Yüzde
1.	Enerji düzeyinde azalma	97
2.	Düşüncelerini belirli bir konuda yoğunlaştıramama	84
3.	İştah azalması	80
4.	Uykuya dalma güçlüğü	77
5.	İlgi kaybı	77
6.	Etkinliklere başlamada güçlük	76
7.	Üzüntü	69
8.	Öznel ajitasyon duygusu	67
9.	Düşüncelerin yavaşlaması	67
10.	Karar vermekte güçlük çekme	67
11.	Sabah erken uyanma	65
12.	İntihar düşünceleri ya da tasarıları	63
13.	Kilo kaybı	61
14.	Ağlama	61
15.	Davranışlarda yavaşlama	60
16.	Sinirlilik	60
17.	Düzelemeyeceğini düşünme	56

Kaynak: Yazıcı, Oral & Vahip, 2008.

Tıbbi Hastalıklar ve Depresyon

Koroner arter hastalarının %16-23'ünde majör depresyon saptanmıştır. Kanser hastalarında majör depresyon sıklığı %1, 5-50 arasında oldukça farklılık göstermektedir. Bu farklılıkta kanser tipi ve çeşitliliğinin etkisi büyüktür. Başta pankreas olmak üzere, akciğer beyin ve orofarinks gibi bazı tümörlerde depresyon oranı daha yüksektir. Diyabetteki hastalık yükü depresyon gelişmesini kolaylaştırır. Parkinson hastalığı, inme, demans, multiplskleroz, epilepsi ve Huntington hastalığı gibi nörolojik hastalıklar ve depresyonun birlikteliği sıktır. İnme hastalarının ise %19-23'ünde majör depresyon saptanmıştır. Depresyon, Alzheimer tipi demansta bilişsel belirtiler dışında en sık görülen nöropsikiyatrik belirtidir. Epilepsi hastalarında depresyon en sık görülen psikiyatrik tablodur; sıklığı, nöbet tipi ve düzeyine göre %20-55 arasında değişir (Çakır, 2009).

Depresyon yaşlılarda bunamaya sebep olan önemli bir sorundur.

Yaşlılık döneminde görülen depresyonun sebepleri arasında; çocuklarının kendi hayatlarını kurup uzaklaşmalarına bağlı yalnız kalma, özellikle eş kaybı, emeklilik (statü ve parasal kayıp), kronik hastalıklara

bağlı bağımsızlığını kaybedip bağımlı hale düşerek kurum bakımına gereksinim duyması, aniden meydana gelen bir sağlık problemine bağlı olarak başka birinin yardımına gereksinim duyma zorunluluğu ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulmalar yer alabilir (Kavlak, 2018). Çevresindeki insanlarla iletişim azlığı (kendisine göre, kafasına göre konuşacak insan bulamama vb.), Davranışsal sorunlar (hoşgörüsüz, alıngan, takıntılı, sert vb. kişilik yapıları), Emeklilik ve beraberinde gelişen işe yaramazlık hissi, Kronik hastalıklar (diyabet, böbrek, kalp yetmezliği vb.) Tedavi edilemeyen ağrılar (psikolojik kökenli başağrıları, adele kemik ağrıları vb.)

Bazılarının inandığının aksine, depresyon normal yaşlanmanın bir parçası değil, düşük yaşam kalitesi ve sosyal işlevsellikte zorluk ile beraber ortaya çıkmaktadır (Cheng, 2018). Depresyondaki en belirgin bilişsel bozulma dikkat ve konsantrasyon problemleridir

Aile ortamında yaşaması ve kabul görmesi, yaşlıyı depresyon ve buna bağlı bunamadan koruyan en önemli etkendir.

Anksiyete

Anksiyete, çok hafif bir tedirginlik ve gerginlik duygusundan panik derecesine kadar varan duygu gelgitleridir. Fiziksel belirtiler anksiyetede ve mantıklı nedeni olan gerçek korkuda aynıdır. Örneğin kalp çarpıntısı, terleme, sıkıntı, titreme, gözbebeklerinde büyüme, ürperme, tüylerin diken diken olması gibi belirtilere bakıldığında korku ve kaygı birbirinden ayırt edilemez. Huzursuz, sabırsız, heyecanlı ve gergindirler. Suratları her an bir şey olacak gibi gergindir. Kaygı bozukluğu olan kişiler aşırı alıngan, kırılgan, arka planda duran, eleştirilerden aşırı etkilenen, çabuk yılan kişiler olabilirler. Kaygı bozukluğu yaşayanlarda tikler, seğirmeler, ağız kuruluğu, kulak çınlaması, baş dönmesi, el ve ayaklarda uyuşma görülebilir. Baş, sırt, omuz ağrıları ve sertliği gelişebilir. Zor yaşam koşulları ve bunlarla başa çıkmada yetersizlik kaygı bozukluğuna zemin hazırlar (Kaptanoğlu, 2019).

Tablo 2: *Anksiyetenin Bedensel Belirtileri Nelerdir?*

Kalp-damar sistemi belirtileri	Kalp atım sayısının artması, çarpıntı hissi, göğüs ağrısı, baygınlık hissi
Kas-iskelet sistemi belirtileri	Ağrı, sızı, seğirme, ürperme, yorgunluk
Sinir sistemi belirtileri	Baş dönmesi, uyuşukluk, görme bulanıklığı, titreme, güçsüzlük, ağız kuruması, terleme, baş ağrısı, ateş basması, ellerin buz gibi olması, kulaklarda çınlama ve uğuldama, görme bulanıklığı
Sindirim sistemi belirtileri	Yutma güçlüğü, karın ağrısı, bulantı, hazımsızlık, ishal, kabızlık, bazen kusma, aşırı gaz, midede şişkinlik ve yanma
İdrar yolları ve üreme sistemi belirtileri	Sık idrara çıkma, sıkışma hissi, cinsel işlev bozuklukları, adet düzensizlikleri
Solunum sistemi belirtileri	Göğüste sıkışma hissi, nefes kesilmesi, iç çekme, nefes darlığı, sık nefes alıp verme ihtiyacı

Kaynak: Savaş, t.y.

Anksiyete bozukluklarının altında yatan bilişsel etmenler tehdite karşı aşırı duyarlılık, kişinin kendisinin zarar görebileceğine inanması ve yaşama ait taleplerle baş edecek yeterli kaynaklardan kendisini yoksun olarak algılamasıdır. Sağlığının gittikçe kötüleşiyor olması, tıbbi hastalıklar ve kayıplar hastada güçsüzlük ve korku duygularına yol açarak anksiyete bozukluklarını tekrar aktive etmektedir. Sosyal desteklerin yokluğu, yeni bir travmatik yaşam olayı, tıbbi hastalıklar ve ilaçlar, başka bir anksiyete bozukluğu veya depresyon gibi bir psikiyatrik hastalığın varlığı, erken başlangıçlı bir anksiyete bozukluğu öyküsü ve kadın olma geç yaş anksiyete bozuklukları için risk etmelerini oluşturmaktadır (Dilbaz, 2010).

Anksiyete bozuklukları yaşlılarda erişkinlere göre daha az sıklıkta görülmesine rağmen, yaygınlığı sık olan psikiyatrik hastalıklar arasında yer alır. Yaşlıların yaşam kalitelerini azaltmasına, yeti yitimini arttırmasına ve sağlık kurumlarına başvuru sayısını arttırmasına rağmen, hekimler tarafından yeterince tanınmayan alanlardan birisidir (Cankurtaran, 2012).

En sık görülen anksiyete bozuklukları özgül fobiler ve yaygın anksiyete bozukluğu, en az görülenlerse panik bozukluk ile obsesif kompulsif bozukluktur. Bu dönemde oluşan yeti yitimi sonucunda

agorafobi gelişebilir ve bireyde sosyal geri çekilme ile sonuçlanabilir. Yaşlılarda erişkinlere kıyasla sıklıkla yükseklik ve uçma fobileri görülmektedir.

Duygusal açıdan ise hastalık korku ve panik hissine neden olur. Kişi her şeyi olabilecek en olumsuz yönüyle ele alır, moral seviyesi an alt düzeydedir. Davranışsal olarak ise hasta, anksiyete kaynağından kaçma eğilimi gösterir. Yine de anksiyeteden sadece patolojik bir durummuş gibi bahsetmek yanlış olur. Bu his, korku, kızgınlık, üzüntü ve mutluluk gibi duygularla beraber gelen, insanoğlunun hayatta kalmasıyla bağlantılı temel duygulanımlardan birisidir (Wikipedia, 2024).

Ölçüm Araçları

Nöropsikolojik Testler

Nöropsikoloji, bilişsel/duygusal davranışlar ile beyin yapı ve süreçleri arasındaki ilişkiyi ele alan disiplinler arası bir uzmanlık alanıdır. Beyinde oluşan bozukluk ve hastalıklarla zihinsel ve davranışsal olayların ilişkilerinin ortaya konmasını içeren faaliyetler bütünü ise "nöropsikolojik değerlendirme" olarak tanımlanır (Karakaş, Erdoğan Bakar & Doğutepe Dinçer, 2013).

Zihinsel süreçleri ölçer. Ölçülen sürecin temelinde yatan beyin yapısının işlevselliği konusunda bilgi verir. Nöropsikolojik Test olarak adlandırılan bu ölçme araçları yoluyla, beyindeki işlev bozukluğuna bağlı olarak oluşan zihinsel bozukluklar, nesnel puanlarla betimlenir. Nöropsikolojik değerlendirme beyin hasarları ile bilişsel ve davranışsal olayların ilişkisinin ortaya konmasını içeren etkinlikler bütününe 'nöropsikolojik değerlendirme' adi verilir. Nöropsikolojik Test Nöropsikolojik değerlendirme, öncelikle, beyinsel hasarın zihinsel değişiklikle olan ilişkisine duyarlı psikometrik araçların kullanımı yoluyla yapılır.

Bu çalışmada bilişsel değerlendirme amaçlı kullanılan nöropsikolojik batarya, Wechsler Hafıza Ölçeği, Sözel Bellek Süreçleri Testi, Stroop test, Hooper görsel organizasyon testi, Bender Gestalt testinden meydana gelmektedir.

Duygusal durum değerlendirmede ise Geriatrik Değerlendirme Ölçeği ve Resim Çizdirme Tekniği kullanılmıştır.

Öncelikle testler kısaca tanıtılacak daha sonra iki ayrı olgunun her bir testte gösterdiği performans yorumlanacaktır.

Wechsler Bellek Ölçekleri

İkinci dünya savaşı sonrasında sayıları hızla artan beyin hasarlı bireylerde oluşan bilişsel işlev ve bellek problemlerinin hızlı, basit ve pratik olarak değerlendirilmesi önem kazanmıştır. WMS ilk olarak 1945 yılında geliştirilen ve bellek fonksiyonlarının değişik yönlerini pratik olarak değerlendirmek için tasarlanan ve yaygın olarak kullanılan bir bellek ölçeğidir.

Kişisel, Yer ve Zaman Oryantasyonu, Zihinsel Kontrol, Mantıksal Bellek, Dikkat veya Anlık Bellek, Görsel Bellek, Sözel Bellek olmak üzere toplam yedi alt testten oluşmaktadır.

Ancak normatif örnekleminin küçük olması, görsel/sözel olmayan belleğin yeteri kadar değerlendirilememesi, gecikmeli hatırlama ölçümlerinin olmaması gibi eksiklikleri ve eleştiri noktaları bulunmaktaydı. Bu eksikliklerin giderilmesi amacıyla 1987'de büyük bir revizyon geçirerek WMS-R (Wechsler Memory Scale Revised) oluşturulmuştur (Lezak, 1995).

WMS-R ne ölçer?

- Dikkat
- Konsantrasyon
- Sözel ve Görsel bellek
- Kopyalama
- Anlık Hatırlama
- Gecikmeli Hatırlama
- Tanıma

Yazında WMS, belleği en kapsamlı biçimde değerlendiren, psikometrik bakımdan da en gelişmiş ölçme aracı olarak kabul edilmektedir.

Sözel Bellek Süreçleri Testi

Sözel bellek, sözel bilgileri öğrenme ve hatırlamayla ilgili bellek türüdür. Prefrontal kortexin lateralleşmesi ile ilgili çalışmalar kelimelerin kodlanmasının sol prefrontal kortexte olduğunu, göstermiştir (Floel vd., 2004). Sol temporal lobda yer alan sol hipokampuslar bilgiyi kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarmada büyük rol oynarlar. Sol temporal lob hasarlarının sözel belleği bozduğu bilinmektedir (Gleissner, Helmstaedter & Elger, 1998).

SBST öğrenme ve bellek kapasitesini ölçmeye yaramaktadır. Ayrıca SBST öğrenme ve kayıt sürecini, bellek deposunda tutma ve geri getirme süreçlerini araştıran bir testtir

Rey tarafından 1964'te geliştirilmiş olan, bir kelime listesi öğrenme testidir. Kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe transfer etme sürecini işlemektedir. Türkiye standardizasyonunu Öget Öktem Taner (1992) yapmıştır. SBST bellek ile ilgili pek çok parametreyi birbirinden ayırt edebilir (Öktem Taner, 1992).

Bunlardan birincisi; kişinin anlık belleğidir, ikincisi; öğrenme ya da bilginin edinilmesi-kazanılması süreci, üçüncüsü; hatırda tutma ve geri çağırıp hatırlama süreçleridir. Hatırlama, geciktirilmiş kendiliğinden hatırlama ve geciktirilmiş tanıyarak hatırlama şeklinde iki türlü değerlendirilmektedir. Ölçtüğü Bilişsel Süreçler: Kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe transfer: USB deposunda koruyabilme; geri getirip hatırlama, tanıyarak hatırlama: hipocampal tipte bellek kaybı, dikkate sekonder tipte bellek kaybı (Ontolab, t.y.).

Stroop Testi T-Bag Formu Stroop Testi T-Bag Türk formu orjinal Stroop Testi ile Victoria Formunun birleşiminden oluşmaktadır. Bilnot bataryası kapsamında Türk kültürünün standardizasyon çalışması yapılmıştır (Karakaş ve Başar, 1993). Stroop testi T-Bag formu 14x21.5 cm boyutunda dört beyaz karttan oluşmaktadır. Her kartın üzerindeyse sıralanmış 4 maddeden oluşan 6 satır bulunmaktadır. Testin bölümlerini bu uyarıcı kartlar oluşturur ve katılımcının bu uyarıcı kartlara karşı yerine getirmesi gereken görevler testin bölümlerini oluşturmaktadır. Victoria Formunda kullanılan renk testleri, Bilnot Bataryası kapsamında geliştirilen yönerge doğrultusunda test kurallarına uygun olarak bireysel uygulanmaktadır.

Stroop Test seçici veya odaklanmış dikkatin (Lowe ve Mitterer, 1982), testin gerektirdiklerine göre bir algısal durumdan diğerine geçebilme ve cevap eğilimini bastırabilme yeteneğinin kısa bir ölçümüdür. Bu, konsantrasyon ve çeldiricilere direnebilme yeteneği hakkında fikir verir (Akt. Lezak, 1995). Stroop prosedürü, iyi öğrenilmiş sözlü yanıtı yeni bir tanesi ile karşılaşıldığında bastırabilmeyi gerektirir.

Hooper Görsel Organizasyon Testi

Bilinen nesnelerinin parçalara ayrılmış çizimleri katılımcıya gösterilir. Parçalar birleştiğinde hangi nesne ortaya çıkacağı sorulur. Katılımcının vizyospasyal yeteneğini, görsel analiz ve sentez kabiliyeti ile birlikte isimlendirme becerisini tarar.

Parçalı algısal girdinin zihinsel entegrasyonu ölçülür. 30 resimden gençlerde en az 22, ileri yaşlarda ise en az 19 resmin doğru tanımlanması beklenir.

Anamnez ve Nörolojik Test Bataryası Sonuçları (WMS-R, SBST, Stroop Test, Hooper Test)

Olgu 1. Anamnez

68 yaşında, erkek, evli, üniversite mezunu, emekli insan kaynakları uzmanı.

08.03.2024

Muayene Hikaye: 2-3 hafta önce psikiyatriye gelmiş. Unutkanlık şikayeti ile geldi, yakında yaşanan olayları unutma ne yapacağını unutma, ani panik olma hissi, bazı eşyalara karşı takıntıları olmuş, panik olma durumu bazı eşyaları bulunmadığında panikliyor, buluşmalara geç kalmakta panik olma, streslendiğinde tüm vücutta bilateral titreme ve kasılma oluyormuş, göz üstünde ağrı boyunda sert his kendini çok kasıyormuş. Yakınlarını da kırıyormuş, sonra üzülüyormuş, psikiyatri polk. gitmiş nöroloji polk. git denmiş. Psikiyatri daha önceden kullandığı cipralex ilacının dozunu artmış, npt istenmiş.

Nörolojik Muayene: Bilinç açık koopere oryante

yıl: + ay: + gün: + günü vakti: +

ülke: + şehir: + semt: + bina: + kat: +

haftanın günlerini geriye sayabildi

kayıt: 3 recall: 2 ipucu ile: 3

atasözü: Tam

soyutlama: Tam

saat çizme: +

Sonuç Öneri: Beyin mr istendi. Npt randevusuna gitmesi söylendi. Ön plandan panik bozukluk düşünüldü.

Tanılar

F41.9 - Anksiyete bozukluğu, tanımlanmamış

E55.9 - Vitamin D eksikliği, tanımlanmamış

...

28.03.2024

Muayene

Şikayet: Opere tiroid ca 10 yıl, tremor-sinirlilik, 4x100, 3x125, tsh 4.5, 5x125, 2x100 önerildi, kah plak ldl 74, asa-statin-beloc,

Tanılar

E89.0 - Hipotiroidizm, girişim sonrası gelişen

...

02.04.2024

Muayene

Şikayet: Kranial MRI: Hafif Atrofi ve Milimetrik İskemik Lezyonlar

Tanılar

F41.9 - Anksiyete bozukluğu, tanımlanmamış

E89.0 - Hipotiroidizm, girişim sonrası gelişen

Olgu 1. Nöropsikolojik Test Raporu

Nöropsikolojik yönden değerlendirilmesi istenen hastaya; dikkat için digitspan, verbal bellek değerlendirmesi için SBST testi, nonverbal bellek değerlendirilmesi için WMS (Wechslermemoryscale) görsel alt testi, vizyospasyal ve konstrüksiyon yeteneği açısından küp çizme testi, yürütücü (frontal) işlevleri değerlendirmek için ise mental kontrol ve verbal akıcılık testleri uygulanmıştır.

Zaman yönelimi ve yer yönelimi korunan, kişisel aktüel bilgileri yeterli olan hastanın dikkati düz: 5, ters: 3 item düzeyindedir. Buna göre hastanın basit dikkati normal iken, dikkatini sürdürme yeteneği normal sınırların altında değerlendirilmektedir.

Verbal bellek değerlendirmesi açısından, hastanın 15 verbalitem ile başedememesi sonucunda önce 10 verbal iteme düşülmüştür. Hasta 10verbalitemindokuz tanesini altıncı tekrar sonucunda belleğe kaydedebilmektedir. Yaklaşık 30dk sonra bu itemlerden yedi tanesini kendiliğinden geri getirmekte (recall) üç tanesini tanıyarak hatırlamaktadır. Hastanın toplam öğrenme puanı: 50/70'dir.

Nonverbal bellek değerlendirmesi sonucunda kayıt fazı orta derecede bozuk iken, geri getirme fazı orta-ileri derecede bozuk sınırlarda değerlendirilmiştir.

Vizyospasyal işlev ve konstrüksiyon yetileri normal olarak değerlendirilmiştir.

Görsel mekansalişlevler: Karmaşık el hareketleri

1. iç içe halka: 2

2. serçe parmaklar: 2

3. makas: 2

4. beş parmak iç içe: 2

5. kelebek: 2

Karmaşık el hareketleri: normaldir.

Hooper Görsel Organizasyon Testi uygulanmış, parçalı algısal girdinin zihinsel entegrasyonu ölçülmüş, 21 resmi doğru tanımlamış, görsel organizasyon normal sınırlardadır.

Dil işlevleri değerlendirildiğinde; adlandırma normal, yorumlayıcı anlama korunmuştur.

Atasözü yorumlama ile bakılan muhakeme becerisi ile benzerlikler ile bakılan soyut düşünme becerisi vasat sınırlardadır. Hesaplama yetisi ve yargılama normal sınırlar içerisinde işlevsellik göstermektedir.

Executive (Frontal) fonksiyonlar değerlendirildiğinde; stroop testde zaman skoru açısından ve uygunsuz cevap eğilimini bastırma ve tepkiyi değiştirmede başarılı olduğu görülmüştür. Mental kontrolü iyi olan hastanın semantik akıcılığı ile kategorilerarası kurulum normaldir. Planlama ve yapılandırma becerisi normaldir.

Sonuç olarak;

Nöropsikolojik test sonuçları değerlendirildiğinde; hafif-orta derecedeverbal veorta-ileri derecede nonverbal bellek bozukluğu, dikkati sürdürme güçlüğü tespit edilmiştir. Saptanan verbalbellek bozukluğu öğrenme ve kendiliğinden geri getirme (recall) süreçlerinin bozuk olmasına karşın tanımanın (recognition) korunduğu frontal tipte bir bellek yetersizliği biçimindedir. Fakat kendiliğinden geri getirme sürecindeki düşüş ve bellek azalması birlikte değerlendirildiğinde M.C.I. " Hafif Bilişsel Yetersizlik" açısından takip edilmesinin faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Olgu 2 Anamnez

66 yaşında, erkek memur emeklisi, evli, ilkokul mezunu

Muayene Şikayet: Gelin ile geldi. Hasta aynı apartmanda eşi ile oturuyor. Yavaş algı, yavaş hareket-ilgisiz- durağan ataklar (1-2 gün) sonra normale geliyor ama konuşma ve algı biraz yavaş kalıyor. Hikaye: 2022 Ekimde, 2023 de sağ hemiparestesi hemiparezi atakları geçirdiği için tetkik edilmiş. Atakları Özgeçmiş: 3 yıl üzerinde DM, HT, Aort da genişleme, kalpde delik olduğu söylenip takıp demiş. Eko, TTE dopp yapılmış. Prostad hipertrofisi. Dizlerde kireçleme. 2023 Kartal da MMT 19 denmiş ve kognitif yetm denmiş. Ama hasta ilacı devam edememiş.

Kullandığı İlaçlar: Ator, vazoksen, ecopirin 100, B12, Diabet ilaçları, Prostat ilaç, Nörolojik Muayene: 3 kelime anlık 3/^3, Dünya tersten sayamadı. Haftanın günleri tersten 4/5. Hatırlama 0/3 ipucuyla tanıdı. Sonuç Öneri: NPT, MRI, EEG.TanılarR41.3 - Amnezi, diğerI 67.8 - Serebrovasküler hastalıklar diğer, tanımlanmış E55.9 - Vitamin D eksikliği, tanımlanmamış

Olgu 2. Nöropsikolojik Test Raporu

Nörokognitif Değerlendirme

Nöropsikolojik yönden değerlendirilmesi istenen hastaya; dikkat için digitspan, verbal bellek değerlendirmesi için SBST testi, nonverbal bellek değerlendirilmesi için WMS (Wechslermemoryscale) görsel alt testi, vizyospasyal ve konstrüksiyon yeteneği açısından küp çizme testi, yürütücü (frontal) işlevleri değerlendirmek için ise mental kontrol ve verbal akıcılık testleri uygulanmıştır.

Zaman yönelimi korunmuş, yer yönelimi korunan, kişisel aktüel bilgileri yeterli olan hastanın dikkati düz: 3, ters: 2item düzeyindedir. Buna göre hastanın basit dikkati ve dikkatini sürdürme yeteneği normal sınırların altında değerlendirilmektedir.

Verbal bellek değerlendirmesi açısından, hastanın 10 verbalitem ile başedememesi sonucunda önce 7 verbal iteme düşülmüştür. Hasta 7 verbal itemin ancak beş tanesini yedinci tekrar sonucunda belleğe kaydedebilmektedir. Yaklaşık 15dk sonra bu itemlerden bir tanesini kendiliğinden geri getirmekte (recall) beş tanesini tanıyarak hatırlamaktadır. Hastanın toplam öğrenme puanı: 23/49'dir

Nonverbal bellek değerlendirmesi sonucunda kayıt fazı ve geri getirme fazı ileri derecede bozuk sınırlarda değerlendirilmiştir.

Temel anlama korunmakta, yorumlayıcı anlama bozulmuştur.

Hesaplama ve soyut düşünme orta derecede yetersiz, yargılama ve kavram oluşturma becerilerinin vasat olduğu gözlenmiştir. Soyut düşünme açısından somut düşünme eğilimi göstermektedir.

Executive (Frontal) fonksiyonlar değerlendirildiğinde, mental kontrolü bozuk olan hastanın semantik akıcılığı hafif azalmıştır; kategorilerarası kurulum orta derecede azalmıştır. Hastanın planlama

sıralama ve yapılandırma becerisi ileri derecede bozuktur (s.1/4) Sonuç olarak;

Nöropsikolojik test sonuçları değerlendirildiğinde; orta derecede verbal ve ileri derecede non-verbal bellek bozukluğu, dikkati sürdürme güçlüğü, verbal akıcılıkta zayıflık, soyutlama güçlüğü, hesaplama güçlüğü, vizyo-spasyal işlev güçlüğü tespit edilmiştir. Saptanan verbal bellek bozukluğu öğrenme ve kendiliğinden geri getirme (recall) süreçlerinin bozuk olmasına karşın tanımanın (recognition) korunduğu frontal tipte bir bellek yetersizliği biçimindedir. Fakat yönetici ve yürütücü işlevlerdeki güçlük, kendiliğinden geri getirme sürecindeki düşüş ve bellek azalması birlikte değerlendirildiğinde demansiyel süreç açısından takip edilmesinin faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Bender Gestalt Test

Test şekilleri 1923'te Wertheimer tarafından geliştirilmiştir. Lauretta Bender tarafından

1938'de görsel algı testi olarak kullanılmıştır.

Testin normatif verileri Koppitz'in 1963 ve 1974'te yaptığı iki ayrı çalışmadan elde edilmiştir (Öner, 1996).

Kooppitz sistemine göre 4 temel bozukluk vardır:

1. Şeklin Bozulması

2. Döndürme

3. Birleştirememe

4. Durduramama

Çizgisiz, düz, beyaz kağıt, kalem ve silgi kullanılır (Cetvel gibi araçlar kullanılmaz).

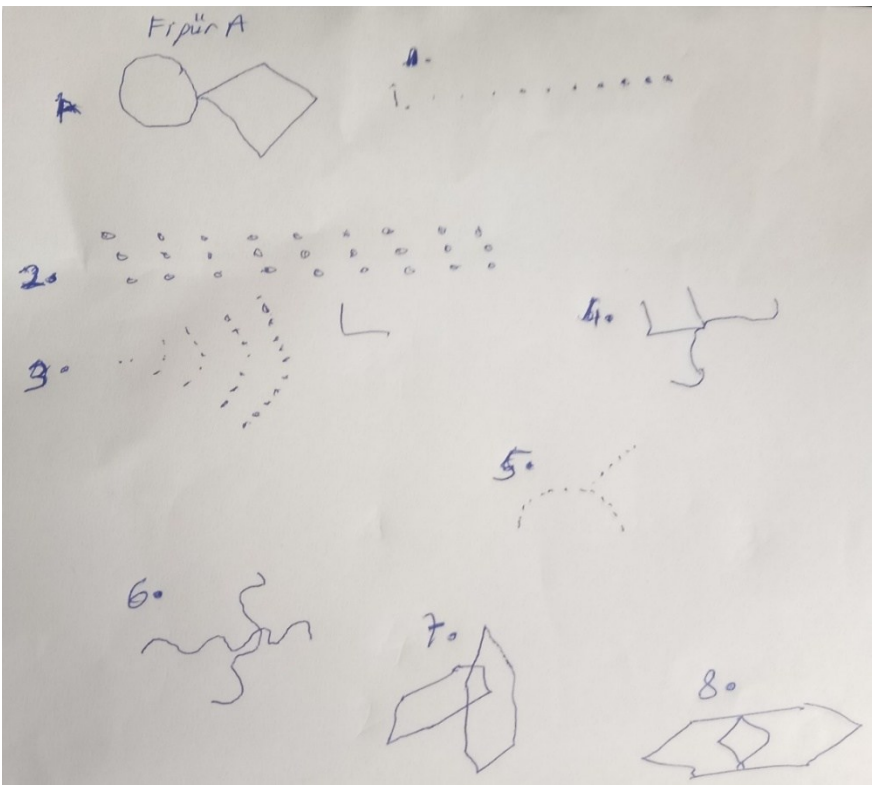
Test, gelişimsel bir test olup, A giriş kartı ve 1'den 8'e kadar olmak üzere toplam 9 karttan oluşmaktadır.

Bu test hem beyin hasarını ölçmek, hem de şahsiyeti incelemede projiktive bir teknik olarak kullanılmaktadır. Yüzlerce çalışmanın dörtte biri; Bender Gestalt'ın organik beyin hasarını ölçmek, beyin hasarı hakkında yanal bilgi oluşturmak ve organik olarak bozuk hastaları

şizofrenik ve diğer psikiyatrik hastalardan ay ırmak için yararlı olduğu görüşündedir. Geçmiş te Bender Gestalt, belirsiz "organisite" kavramını belirlemek için kullanılan testti. Ve Bender Gestalt, organik beyin bozukluğunu ölçmede rastlantıya nazaran çok daha etkili olduğu görüş ünü kabul ettirdi. Bender Gestalt sadece vizyografik yeteneği değil, aynı zamanda indirekt olarak zihinsel yeteneği de ölçmektedir (Zeulzer, Stedman & Adams, 1976 aktaran Özlü, 1990).

Hasta bir kağıt üzerine karmaşık kesiş en eğrisel çizgiler arasından Bender figürlerini oluşturmaktadır. Hastanın yaptıkları, normal şartlar altındaki çizgiler ile mukayese edilir. Organik beyin bozuk fonksiyonları olan hastaların çizimi bu müdahale şartları altında daha zayıf olmaktadır. Bu yaklaşımın klinik doğruluğu detaylı olarak Booke ve. Adams (1981) tarafından açıklanmış tır.

Olgu Gestalt Figürleri



Figür A'da kare çiziminde zorluk "pasif özellik ifadesinde güçlük" olarak ifade edilebilir.

Figür 1'de dikkatli çizim, düzene, kurala uyum görünmektedir.

Figür 2'de aynen yukarıdaki gibidir.

Figür 3 büyük ölçüde doğrudur, bir ilave nokta gurubu konmuş, impulsiviteye işaret ediyor olabilir.

4. figür olduğu gibidir.

5. figür olduğu gibidir.

6. figürde gözlemlenen çizim esnasındaki hoşnutsuzluk korku ifadesi olabilir. Birleştirme noktasının doğru yapılamaması düşünce proseslerinde karmaşa ve tutarsızlık durumuna işaret ediyor olabilir.

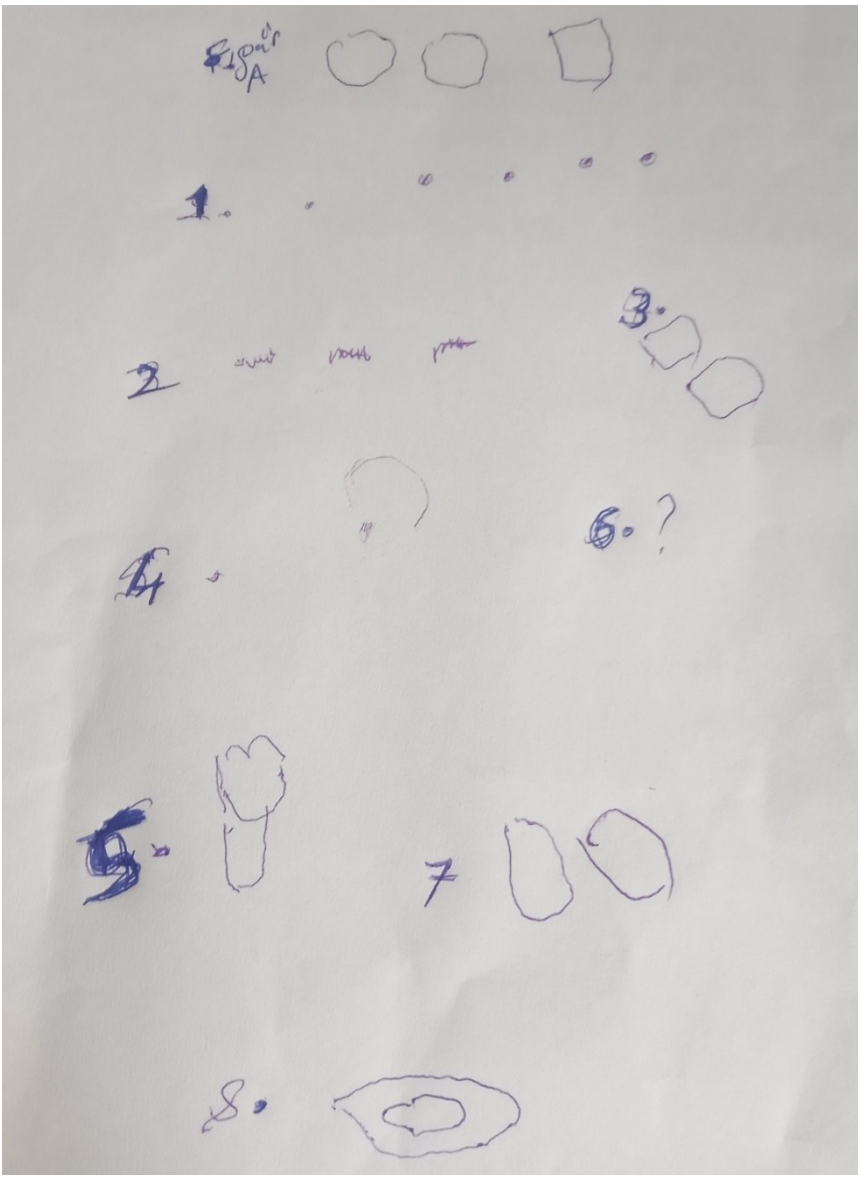
7. Figür doğru kabul edilmelidir.

8. Figür doğru kabul edilmelidir.

Hastanın psikomotor algı ve koordinasyonu normal sınırlardadır.

...

2. Olgu Gestalt Figürleri



Fragmantasyon şekillerin bitişik olması gerekirken ayrı olması halidir. Figür A'da birleştirme hatası vardır, yanı sıra kapama güçlüğü vardır; kişilerarası ilişkilerde korkuya işaret edebilir.

1. Figür yarım bırakılmış, ve hafif yukarıya doğru çizim inkara işaret ederken, noktaların biraz daha dairesel formda oluşu regresyona işaret edebilir.

2. Figürde noktalar tireye çevrilmiştir; ; olası saldırganlığın dışavurumu olabilir.

3. Figürde perseverasyon figür A'daki dairenin tekrarını görüyoruz., tam daire değil, tam kare değil. Eklenen çizimler impulsivite yani dürtüselliğe işaret ediyor olabilir.

4. Figürde şeklin bir kısmı çizilmiş, şekilde bozulma hatası çizilen kısım döndürülmüş; rotasyon hatası verilmiştir.

5. Figür şekilde bozulma ve rotasyon hatası almıştır. Zihinsel kusur ve emosyonel kontrol kaybına işaret etmektedir.

6. Figür çizilmemiştir.

7. Figürde figürün yapısı bozulmuş, köşeli çizimler ifade edilememiş, açıları kontrol etmede yetersizlik, şekilleri birleştirememe aralarındaki bağlantıyı koparma problemi yaşamıştır. Zihinsel kusura işaret eder.

8 Figür için de yukarıdaki ifadeler aynen geçerli olmakla birlikte yine açıların olmayışı, köşelerin yuvarlaklaştırılması vizüel motor güçlüğe ve impulsiviteye işaret eder.

Hastanın psikomotor algı ve koordinasyonu zayıftır.

Geriatrik Depresyon Ölçeği

Geriatrik Depresyon Ölçeği, 1983 yılında Yesavage ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş yaşlı populasyonuna yönelik bir depresyon ölçeğidir. Öz bildirime dayalı 30 sorudan oluşan bu ölçeğin hazırlanmasındaki temel amaç yanıtlanması kolay ve yaşlılara yönelik sorulardan oluşmasıdır. Ölçek evet ya da hayır olarak cevaplanmaktadır. Bu çalışmada 15 soruluk kısa form kullanılmıştır.

Türkiye'de geçerlilik-güvenirlilik incelemesini Turan Ertem 1996 yılında yapmıştır. Türkiye'de 60 yaş üstü bireylere uygulanarak geçerlilik-güvenirlilik çalışması yapılmıştır. Puanlama ise depresyon lehine verilen her yanıt 1 puanı, diğer yanıt sıfır puanı oluşturmaktadır

Sonuç: Her iki hasta da ölçek skoru "hafif depresyon" aralığına işaret etmektedir.

Resim Çizme Testi

Resim üzerine ilk araştırmalar çocuk resimleri üzerinde olmuştur. Çocuk resmi üzerine ilk araştırmalar 1921'de Burt'ün bir insan resmi çizmeyi birkaç zeka testinden biri olarak kullanmasıyla baslar. Daha sonra 1926 yılında Goodenough, 1948 yılında Buck, 1949 yılında Machover, 1958 yılında Hammer, 1963 yılında Haris ve 1968 yılında da Koppitz, çocuk resimleri üzerine incelemelerde bulunmuşlardır (Malchiodi, 1998, s.27). Kendini anlatma teknikleri; görüşme, anket, envanter, problem tarama listeleri, otobiyografi, psikodrama, oyun ve oyun terapisi, çocuk resimleri analizi, arzu listesi olarak ifade edilebilir (Kuzgun, 2003). Resim bir kendini anlatma tekniğidir. Resimsel anlatım zeka, kişilik, yakın çevre nitelikleri ile bireyin iç dünyasını bizlere yansıtmaya olanak sağlayan bir anlatım aracı olarak büyük önem taşır.

Resim Çizme Testi

Yaşlı hastalara A4 boyutunda beyaz kâğıt verildi.

Araştırmacı tarafından yaşlılara "Ben ve Eşim "temalı bir resim çizin, elinizden geldiğince gayret edin yönergesi verildi.

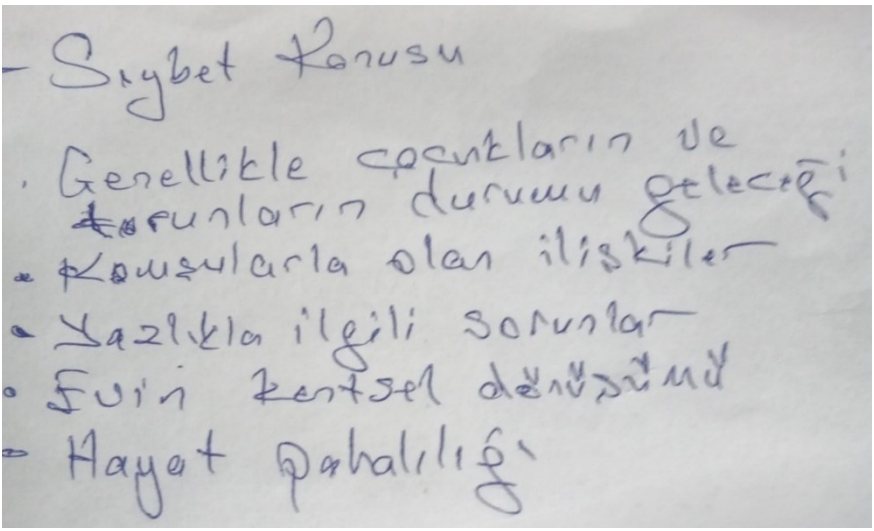
Bizim çalışmamızdaki hastalar yaşlı, emekli, çocuklarını evlendirmiş, evde karı-koca birlikte ömür süren, sağlık sorunu olan biraz da mali sıkıntı yaşayan kişilerdir.

Yaşlılara "Ben ve Eşim "temalı bir resim çizin, elinizden geldiğince gayret edin" yönergesi verilmiştir. Diğer vurgulayacağımız nokta Türk literatüründe daha önce böyle bir çalışmaya yaşlıların çizdikleri insan figürleri ile ilgili bir yazıya rastlanılmamış olmasıdır. Yaşı ileri olan birey, azalan bilişsel işlevlerinden ötürü figürü yapılandırır iken bazı noktaları atlayabilir, dikkat eksikliği çekebilir, bu nedenle bulgular temkinli yorumlanmaya çalışılmış, kesin bir dil kullanmaktan ziyade "işaret ediyor, etmekte, olabilir " şeklinde deneyimsel dil kullanılmaya özen gösterilmiştir. Ancak yine de bender gestalt test sonuçlarına bakarak karşılaştırma yapıldığında durum daha netleşebilmektedir.

Bu çalışmada yaşlının aile resimlerinde çizdikleri figürlerdeki vücut detaylarına, figürlerin cinsiyetlerine uygun çizimine, resimdeki ev ve çevre detaylarına, çiziliş sırası, sayfadaki konumları, aile bireylerinin aralarındaki sosyal etkileşime, aile bireylerinin eve göre bulundukları konuma, aile bireylerinin birbirlerine göre bulundukları konuma, nesneler arası etkileşimler (kim kimin yanında, kim diğer aile bireylerinin uzağında, kim kime doğru bakıyor, aile bireylerinin çiziminde kâğıdın kullanımına, aile bireylerinin çizim sırasına, aile bireylerinin diziliş sırasına, figürlerin boyutlarına, aile bireylerini çizerken kullandığı çizgi özelliklerine, vücut oranları (büyük veya küçük çizme) ve vücut uzuvlarının özgün çizim özellikleri kâğıdın kullanımının biçimi dikkatle gözlemlenmiştir.

"Bireyin çizdiği resimler kendisine güvenmesini ve var olduğunun bilincinde olmasını sağlar. Bu bağlamda resim sadece iletişim aracı değil bireyin kendisini tanıması ve anlamlandırması yolunda bir araçtır. Yukarıda yazılanlar göz önüne alındığında genel bir sonuca varılacak olursa, İnsan figürü bireyin kendisini tanımasını sağlar. Bireyin yaptığı çizimlerin doğru yorumlanması sonucunda, eğitimcilere bilgiler aktarır (Dağlıoğlu, 2011, s.160).

Olgu 1 Ben ve Eşim



Kağıdı yatay olarak kullanmıştır. Kısmi olarak iç mekan simgelenmekte, zemin ilişkisi anlaşılmıştır. Sandalye ve ayaklarına bakılınca perspektif kuralına dikkat edilmiştir.

Hastanın çiziminde yumuşak hatlı çizgiler zerafeti ve nezaketi temsil eder. İlk olarak kendisini çizmesi benmerkezciliğine işarettir. Yüzler ve bedenler birbirine dönük; eşi ile arasında duygusal bağ kurmuştur.

Kendini resmettiği çizimde baş ve gövde arasında boynun belirtilmemiş olması, azalar arasındaki kopukluk dürtüsellik işareti, öfke kontrol sorunu yaşayabilir.

Kendini resmettiği çizimde ellerin eksik çizilmesi ayakların belirgin olmayışı kendini yetersiz hissetme durumuna, umutsuzluğa işaret ediyor olabilir.

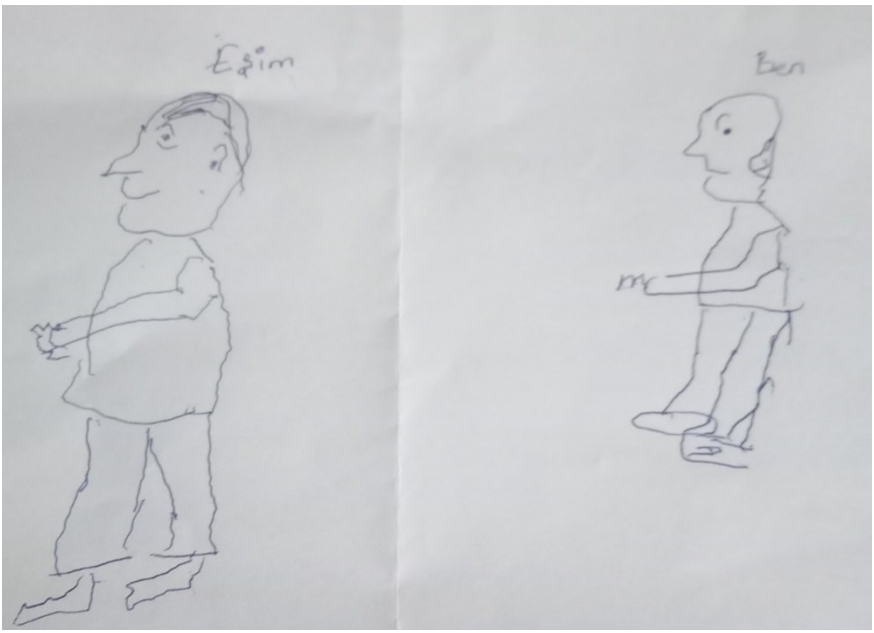
Kendini resmettiği çizimde yüzün bir miktar gölgelenmesi kaygıya işaret ertkte, düz bir çizgi şeklinde ifade ettiği göz tepkisiz bakan bir bir bakış izlenimi vermekte, eşini resmettiği çizimde sandalyesine sırtını dayamış, rahat, elleri ile elleri ile konuşmasını destekleyerek iletişimi güçlendirmeye çalışmakta, sosyal beraberliğe vurgu yapmakta, bacak bacak üstüne atmış daha özgüvenli bir izlenim vermekte iken, hastanın kendisi sandalyenin biraz ucunda oturmakta, ; çekingenliğe iletişim

hususunda yetersizliğe işaret edebilir ve ayaklar belirsiz ve yere basmamaktadır. Zayıf çizilen ayaklar, aileye bağımlı olmayı ifade edebilir.

Kendini resmettiği çizimde önce üst dudak ve alt dudak vurgulanarak seksüel yapıya işaret ederken, daha sonra bu karalanmıştır; kollar vücuda yapışık görünmektedir; bu durum ortamdan rahatsız olma, uzaklaşma isteği olabilir.

Kendini resmettiği çizimde baş ve yüz daha belirgin; bu kendini entelektüel algıladığı ile ilgili olabilir, eşinin çizimi ise alın, yanak ve çeneden oluşuyor gözler silik, kaş oturmamış yüz boş kalmıştır.

Olgu 2 Ben ve Eşim



Çizimde mekanda derinlik yok; iç veya dış mekan olduğu belli değil, zemin ilişkisi anlaşılmamıştır. Bastırılmış çizgiler agresiviteye işaret ediyor olabilir. Eşi önde, kendisi arkadadır; figürler arası mesafe vardır, duygusal bağ kurulamamıştır. Figürlerdeki cinsiyet belirtisi yetersizdir.

Her iki figürde de başın normalden daha büyük çizilmesi kişinin duygusal-sosyal uyum sıkıntısı çektiğime işaret eder. Kendisine saç eklemeyip, eşinin başına saç eklemesi, eşini otorite olarak gördüğüne işaret edebilir.

Kendini resmettiği çizimde kulağı önce çizip sonra kapatması, eleştirileri duymak istememesi olarak yorumlanabilir.

Hastanın realist çizime aykırı olarak kendi kolunun ucuna eklediği kuş kanadı ki bunu belirtmiştir, söylemiştir; sürrealist simgesel bir ifade olup, kişi yanızdır diyebiliriz.

Çizimlerdeki küçük gözler iletişim eksikliğine işaret etmekte, düz tepkisiz dudaklar duyguları dile getiremediğine işaret etmektedir; aslında kendini çizdiği figürde ağız daha aşağı doğru ve kaş ifadesi ile birlikte ele alınınca somurtmuş, bozuma uğramış gibidir, eşini çizdiği figürde ağız yukarı doğru, memnun görünmektedir. Eşinin burun çizgisini daha sert ve belirgin yapış; eşinin ciddi bir görevi olduğunu, arkasındakini koruyan, korumasını istediği sorumlu kişi olduğunu ifade edebilir. Yine hastanın eşini boyunu daha uzun ve ensesini daha iri çizmesi eşini kontrol mekanizması olarak gördüğüne işaret etmekte gibidir.

Kendisini resmettiği çizimde çeneyi geniş olabilecek şekilde vurgulaması kendine yetememe, ötekilerden destek görme ihtiyacı içerisinde olabileceğine işaret etmekte, bacakların bitişik olması kaygı yaşadığına işarettir.

Genel Sonuç

Bu çalışmada iki ayrı yaşlıda hem bilişsel hem duygusal durum incelenmiş, gerek birinci gerek ikinci olguda kognitif yetersizlik saptanmış; bu yetersizlik birinci olguda "Hafif Bilişsel Yersizlik" şeklinde iken, ikinci olguda demans halini almıştır. Yine her iki olguda depresif bulgular saptanmış, ancak ikinci olguda anksiyete önde gitmektedir. Testler psikiyatri tanılarını desteklemiş, her iki olgunun da poliklinik muayeneleri ve tedavileri devam etmektedir.

Sağlıklı yaş alabilmek için yaşlılığa yatırım yapmak önemlidir.

Bunun için yaşlılık dönemine girmeden önce yaşlılığa sosyal anlamda yatırım yapmak gerekir. Sosyal yatırım; standart bir gelire, sağlık güvencesine ve kalacak bir mekana sahip olmak, yaşam tarzı anlamında düzenli ve dengeli beslenmek ve beden ve ruh sağlığı açısından müzik ve sporla uğraşmak, akrabalık, komşuluk ve arkadaşlık ilişkilerini sorunsuz bir biçimde oluşturmak, iletişimde uzlaşmacı bir tavır geliştirmek ve kendisini meşgul edecek hobi/ler ile uğraş içinde olmak gibi anlamlara gelir. Bu etkinliklerden birini ya da bir kaçını yapmak sosyal açıdan yaşam kalitesinin yükselmesine yol açtığı gibi yaşamın daha keyifli hale gelmesini de sağlar (Baran, 2018).

Kaynakça

Ağar, A. (2020). Yaşlılarda ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi, 3*(3), 347-354.

Ankara Üniversitesi Açık Ders Malzemeleri. (2022). *Aile yaşam döngüsü.* 5. hafta ders notu. 21.04.2024 tarihinde https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id= 127111 adresinden edinilmiştir.

Baran, A. G. (2018). *Yaşlılığın sosyal boyutu'.* Hacettepe Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Sosyoloji Bölümü, Gebam, 15.03.2024 tarihinde https://gebam.hacettepe.edu.tr/sosyal_boyut/yasliligin_sosyal_boyutu.pdf adresinden edinilmiştir.

Cankurtaran, E. Ş. (2012). Yaşlılarda anksiyete bozuklukları: Ayırıcı tanı ve tedavi. *Psikiyatride Güncel, 2*(7), 313-26.

Cheng T. (2018). Late-life depression. Hategan A., Bourgeois, J., Hirsch, C., & Giroux C. In: *Geriatric Psychiatry.* Berlin: Springer.

Çakır, S. (2009). Genel tıpta depresyon. *Klinik gelişim İstanbul Tabip Odası'nın Süreli Bilimsel Yayını, 22*(4), 61-64.

Dağlıoğlu, E. H. (2011). 5-7 yaş grubu çocukların resimlerine yansıyan öğretmen figürünün karşılaştırmalı olarak incelenmesi. *Eğitim ve Bilim, 36*(160), 144-157.

Dilbaz, N. (2010) Geriatrik hastalarda anksiyete bozuklukları ve tedavisi. *Acamedic Geriatri Kongre Sunumu* (s. 73-175). 26-30 Mayıs 2010, Kaya Artemis Otel, Gazimağusa, KKTC.

Flame, I. M. (2014). Alzheimer tipi demans (Hastalar ve aile bireyleri için bilgiler). *Diakoniewerk*, 1-6. https://disk.yandex.com.tr/i/vzqImOk-jefltA.

Floel, A., Poeppel, D., Buffalo, E.A., Braun, E., Wu, C.W., J. Seo, H., Stefan, K., Knecht, S. & G. Cohen, L. (2004). Prefrontal cortex asymmetry for memory encoding of words and abstract shapes cerebral cortex. *Cerebral Cortex, 14,* 404-409.

Gleissner, U., Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (1998). Right hippocampal contribution to visual memory: A presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry,* 65(5), 665-669.

Işık, A. T. (2017). *Demans –bakıcı tükenmişliği el kitabı.* İzmir: İzmir Büyükşehir Belediyesi Yayınları.

Kaptanoğlu, A Y. (2019). *Yaşlı sağlığı.* Ankara: T.C. Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı.

Karakaş, S., & Başar, E. (1993) Nöropsikolojik değerlendirme araçlarının standardizasyonu nöropsikolojik ölçümlerin elektrofizyolojik ölçümlerle ilişkileri. *TÜBİTAK-TBAG.* Proje No: TÜBİTAK-TBAG 17-2.

Karakaş, S., Erdoğan Bakar, E., & Doğutepe Dinçer, E. (2013). Nöropsikolojik testlerin yetişkinler için araştırma ve geliştirme çalışmaları: *BİLNOT-Yetişkin.* Konya: Eğitim Yayınevi.

Kavlak, Y. (2018). Yaşlanma sürecinde fizyoloji ve yaşam stili değişiklikleri. Yılmaz, İ. (Ed.) *Fiziksel rehabilitasyon* (ss. 2-53). Eskişehir: Anadolu Üniversitesi.

Köknel, Ö. (1989). *Depresyon* (5. Basım). İstanbul: Altın Kitaplar Yayınevi.

Kutsal, Y. G. (2007). *Temel geriatri.* İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri.

Kuzgun, Y. (2003). *Meslek rehberliği ve danışmanlığına giriş*. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.

Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3rd ed.). Newyork: Oxford Univ Press.

Malchiodi, C. A. (1998). *Çocukların resimlerini anlamak.* Yurtbay, T. (Çev.). İstanbul: Epsilon Yayıncılık.

Nazlı, S. (2022). *Aile yaşam döngüsü.* Ders notu. 12.03.2024 tarihinde acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/193573/mod_resource/content/0/Sunu-3.2%20Aile%20Yaşam%20Döngüsü.pdf adresinden edinilmiştir.

Ontolab. (t.y.). Sözel Bellek süreçleri testleri (SBST). *Hacettepe Üniversitesi Ontolab: Eğitsel Ontoloji ve Biliş Laboratuvarı.* 12.03.2024 tarihinde https://ontolab.hacettepe.edu.tr/tests/BT_NoropsikolojikTestler/ sbst.html adresinden edinilmiştir.

Öner, N. (1996). *Kullanılan psikolojik testler: Bir başvuru kaynağı.* İstanbul: Boğaziçi Üniversitesi Yayınları.

Özlü, A. (1990). Nöropsikolojik incelemenin temel prensipleri. *Düşünen Adam Journal of Psychiatry and Neurological Sciences, 8*(1), 29-38.

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairement: Continuum. *Dementia, 10,* 9-28.

Ratcliff, G., & Saxton, J. (2000). Age-associated memory impairment. Coffey, C. E., & Cummings, J. L. (Eds.). In *Geriatric Neuropsychiatry* (pp. 165-179), Washington: American Psychiatric Press.

Savaş, H. (t.y.). *Yaşlılıkta ruhsal sorunlar.* 11.04.2024 tarihinde https://www.haluksavas.com.tr/hastalikdetay-yaslilikta-ruhsal-sorunlar*-25.html adresinden edinilmiştir.

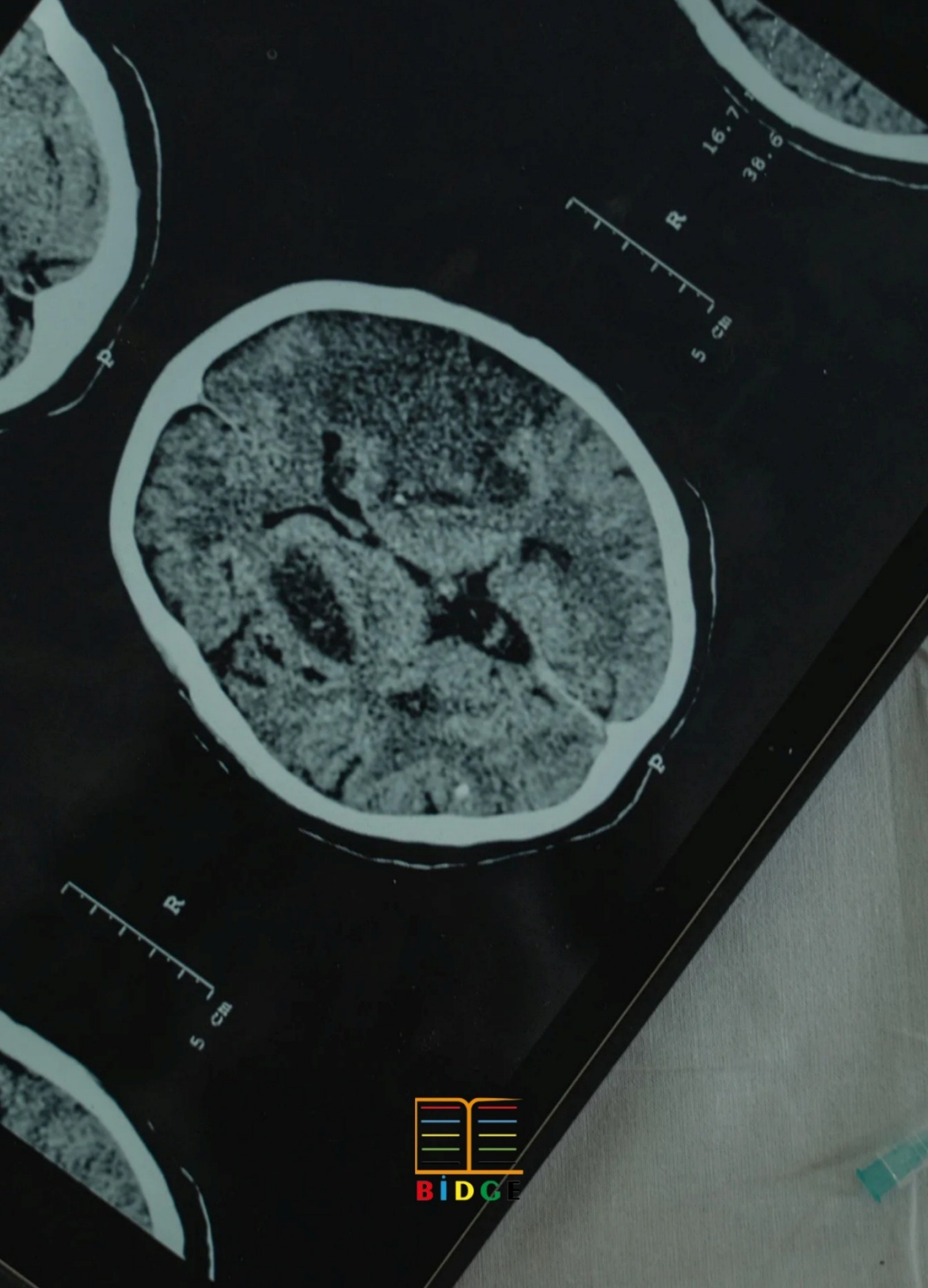
Tanör Öktem, Ö. (1992). Sözel bellek süreçleri testi, bir ön çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi, 29,* 196-206.

Tiftik, S., Kayış, A., & İnanır, İ. (2012). Yaşlı bireylerde sistemsel değişiklikler. *Hastalıklar ve hemşirenin rolü. Türk Geriatri Dergisi, 15*(Özel Sayı), 96.

Wikipedia. (2024). *Anskileyete.* 21.04.2024 tarihinde https://tr.wikipedia.org/wiki/Anksiyete adresinden edinilmiştir.

Yazıcı, O., Oral, E. T., & Vahip, S. (Ed.). (2008). *Depresyon sağaltım kılavuzu kaynak kitabı.* Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları.

Ziyalar, A. (2006). Affekt bozuklukları. *Erişkin psikopatolojisi* içinde (38-49), İstanbul: Yüce Reklam Yayım Dağıtım.



BIDGE