

Güncel Nöroloji Çalışmaları V

Editör

Ahmet ÖZŞİMŞEK



© Copyright 2025

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-375-434-1	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Güncel Nöroloji Çalışmaları V	47518
Editör	Baskı ve Cilt
Ahmet ÖZŞİMŞEK ORCID iD: 0000-0003-0696-6749	Vadi Matbaacılık
Yayın Koordinatörü	Bisac Code
Yasin DİLMEN	MED056000
	DOI
	10.37609/akya.3613

Kütüphane Kimlik Kartı

Güncel Nöroloji Çalışmaları V / ed. Ahmet Özşimşek.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2025.
113 s. : figür, şekil. ; 160x235 mm.
Kaynakça ve İndeks var.
ISBN 9786253754341

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖN SÖZ

Akademisyen Yayınevi yöneticileri, yaklaşık 35 yıllık yayın tecrübesini, kendi tüzel kişiliklerine aktararak uzun zamandan beri, ticarî faaliyetlerini sürdürmektedir. Anılan süre içinde, başta sağlık ve sosyal bilimler, kültürel ve sanatsal konular dahil 3400’ü aşkın kitabı yayımlamanın gururu içindedir. Uluslararası yayınevi olmanın alt yapısını tamamlayan Akademisyen, Türkçe ve yabancı dillerde yayın yapmanın yanında, küresel bir marka yaratmanın peşindedir.

Bilimsel ve düşünsel çalışmaların kalıcı belgeleri sayılan kitaplar, bilgi kayıt ortamı olarak yüzlerce yılın tanıklarındır. Matbaanın icadıyla varoluşunu sağlam temellere oturtan kitabın geleceği, her ne kadar yeni buluşların yörüngesine taşınmış olsa da, daha uzun süre hayatımızda yer edineceği muhakkaktır.

Akademisyen Yayınevi, kendi adını taşıyan **“Bilimsel Araştırmalar Kitabı”** serisiyle Türkçe ve İngilizce olarak, uluslararası nitelik ve nicelikte, kitap yayımlama sürecini başlatmış bulunmaktadır. Her yıl mart ve eylül aylarında gerçekleşecek olan yayımlama süreci, tematik alt başlıklarla devam edecektir. Bu süreci destekleyen tüm hocalarımıza ve arka planda yer alan herkese teşekkür borçluyuz.

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1	Parkinson Hastalığında Tanı, Klinik ve Tedavi 1
	<i>Nilüfer BÜYÜKKOYUNCU PEKEL</i>
	<i>Demet YILDIZ</i>
Bölüm 2	Atipik Parkinsonizm Sendromlarında Görülen Kognitif Bozukluklar 11
	<i>Nilüfer BÜYÜKKOYUNCU PEKEL</i>
	<i>Demet YILDIZ</i>
Bölüm 3	Alzheimer Hastalığında Güncel Tedaviler: Yeni Yaklaşımlar ve Gelecek Perspektifleri 19
	<i>Özlem TOTUK</i>
Bölüm 4	Kortikobazal Dejenerasyon: Tanıdan Tedaviye Güncel ve Bütüncül Bir Bakış 31
	<i>Özge GÖNÜL ÖNER</i>
Bölüm 5	Beyin Kanserinde Nanoteknoloji Uygulamaları..... 43
	<i>Hatice BASHİR</i>
	<i>Nigar Sahra KARABUL</i>
	<i>Sude Naz ÇATALTEPE</i>
	<i>Yağmur KIRBAYIR</i>
	<i>Yusuf ŞEFLEKÇİ</i>
	<i>Murat IHLAMUR</i>
Bölüm 6	Bromelainin Nörolojik ve Nöropsikiyatrik Hastalıklar Üzerine Etkinliği 63
	<i>Emre ADIGÜZEL</i>
	<i>İlyas ÜN</i>
Bölüm 7	İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı..... 75
	<i>Gülcan TAŞÇATAN</i>
Bölüm 8	Meralgia Parestetika Etiyolojisinde Travmatik Nedenler..... 85
	<i>Esra ERUYAR</i>

YAZARLAR

Dr. Öğr. Üyesi Emre ADIGÜZEL

Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Sağlık
Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik
Bölümü

Hatice BASHİR

Biruni Üniversitesi, Moleküler Biyolog

Sude Naz ÇATALTEPE

Biruni Üniversitesi, Moleküler Biyolog

Dr. Öğr. Üyesi Esra ERUYAR

Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD

Öğr. Gör. Murat IHLAMUR

Biruni Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu

Nigar Sahra KARABUL

Biruni Üniversitesi, Moleküler Biyolog

Yağmur KIRBAYIR

Biruni Üniversitesi, Moleküler Biyolog

Uzm. Dr. Özge GÖNÜL ÖNER

Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi,
Nöroloji Kliniği

**Doç. Dr. Nilüfer BÜYÜKKOYUNCU
PEKEL**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek
ihtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Arş. Gör. Yusuf ŞEFLEKÇİ

Biruni Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve
Genetik Bölümü

Uzm. Dr. Gülcan TAŞÇATAN

Alaplı Devlet Hastanesi

Prof. Dr. Özlem TOTUK

İlhan Varank SUAM, Sağlık Bilimleri
Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Nöroloji
AD

Öğr. Gör. Dr. İlyas ÜN

Trabzon Üniversitesi, Tonya Meslek
Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri
Bölümü

Doç. Dr. Demet YILDIZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek
ihtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji
Kliniği

Bölüm 1

PARKİNSON HASTALIĞINDA TANI, KLİNİK VE TEDAVİ

Nilüfer BÜYÜKKOYUNCU PEKEL¹
Demet YILDIZ²

PARKİNSON HASTALIĞINDA TANI VE KLİNİK

Parkinson Hastalığı (PH) dünya genelinde ikinci en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Yaş PH için en önemli risk faktörüdür. 65 yaş üstü bireylerde toplumun %2 kadarını etkilerken, 85 yaş üstü bireylerde bu oran %4-5'e çıkmaktadır. 1990 yılında dünya genelinde 2.6 milyon Parkinson hastası var iken, 2015 yılında bu oran 6.3 milyona yükselmiştir. 2040 yılında bu sayının 17.5 milyona çıkacağı ve bir Parkinson pandemisi yaşanacağı düşünülmektedir (1). Ülkemizde Edirne bölgesinde yapılan çalışmada PH prevalansı %1.2, PH tanısı alan hastaların yaş ortalaması 78,6 bulunmuştur (2). Hemen tüm yaş gruplarında erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir (3). Pestisit, ağır metal maruziyeti, kırsal yaşam, çiftçilik risk faktörleri arasında sayılırken; sigara kullanımı ve kafein tüketimi koruyucu bulunmuştur (4). Hastalığın patogenezinde substansiya nigra (SN) pars kompaktada bulunan dopaminerjik nöronların kaybı ve kalan sağlam nöronlar içerisinde Lewy cisimciklerinin oluşumu yer almaktadır. Lewy cisimcikleri gerçekte alfa sinüklein proteininin oksidatif stres, mitokondri disfonksiyonu, membran bütünlüğünün bozulması ve protein sekestrasyonu gibi toksik mekanizmalar ile yanlış katlanması sonucu ortaya çıkan alfa sinüklein agregatlarıdır. Lewy cisimcikleri içerisinde yer aldıkları sinir hücrelerini ve bağlantılarını yok ederler. Bu şekilde dopamin ve asetilkolin gibi nörotransmitterlerin alışverişini keserler. Bu hatlarda artık bilgiler iletilemez,örneğin hareket ve dikkat kontrolü gibi fonksiyonlarda bozulmalar oluşur (5). PH patogenezinde rol aldığı düşünülen teorilerden biri "Dual Hit" teorisidir. Bu teorinin birinci basamağında alfa sinüklein patolojisinin Gastrointestinal Sistemden (GIS)

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, niluferbuyuk@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3749-2144

² Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, demetyildiz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0807-8980

yapma şansı sağlaması bu tedavinin avantajlarını oluşturur. Seçilmiş demans olgularında kullanılması ve uygulama için çoğu zaman yardımcı gerekli olması dezavantajını oluşturur (20,23).

KAYNAKLAR

- 1.Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(s1):S3-S8. doi: 10.3233/JPD-181474. PMID: 30584159; PMCID: PMC6311367.
- 2.Güler S, Caylan A, Turan N. Batı Türkiye’de İdiyopatik Parkinson Hastalığının Prevalansı ve Klinik Özellikleri. *Arch Neuropsychiatry* 2022;59:98–104.
- 3.Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Mar 23;3:17013. doi: 10.1038/nrdp.2017.13. PMID: 28332488.
- 4.Jankovic J, Tan EK. Parkinson’s disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Aug;91(8):795-808. doi: 10.1136/jnnp-2019-322338. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32576618.
- 5.Delenclos, M., Moussaud, S., & McLean, P. J. (2017). Lewy body dementia. In *Disease-Modifying Targets in Neurodegenerative Disorders: Paving the Way for Disease-Modifying Therapies* (pp. 175-198). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805120-7.00008-7>.
- 6.Oertel WH. Recent advances in treating Parkinson’s disease. *F1000Res.* 2017 Mar 13;6:260. doi: 10.12688/f1000research.10100.1. PMID: 28357055; PMCID: PMC5357034.
- 7.Yang R, Gao G, Yang H. The Pathological Mechanism Between the Intestine and Brain in the Early Stage of Parkinson’s Disease. *Front Aging Neurosci.* 2022 Jun 24;14:861035. doi: 10.3389/fnagi.2022.861035. PMID: 35813958; PMCID: PMC9263383.
- 8.Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson’s disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010 Feb;16(2):79-84. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.08.007. Epub 2009 Oct 28. PMID: 19846332.
- 9.Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease. *Mov Disord.* 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
- 10.Çakmur R, Günel Dİ (Ed). 2023. Hareket bozuklukları tanı ve tedavi rehberi. 2. Baskı. Türk Nöroloji Derneği. Ankara. 2023.
- 11.Elsworth JD. Parkinson’s disease treatment: past, present, and future. *J Neural Transm (Vienna).* 2020 May;127(5):785-791. doi: 10.1007/s00702-020-02167-1. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32172471; PMCID: PMC8330829.
- 12.Jankovic J. An update on the treatment of Parkinson’s disease. *Mt Sinai J Med.* 2006 Jul;73(4):682-9. PMID: 16878274.
- 13.Armstrong, M. J., & Okun, M. S. (2020). Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. *JAMA*, 323(6), 548. doi:10.1001/jama.2019.22360.
- 14.Perez-Lloret S, Rascol O. Dopamine receptor agonists for the treatment of early or advanced Parkinson’s disease. *CNS Drugs.* 2010 Nov;24(11):941-68. doi: 10.2165/11537810-000000000-00000. PMID: 20932066.

- 15.Regensburger M, Ip CW, Kohl Z, Schrader C, Urban PP, Kassubek J, Jost WH. Clinical benefit of MAO-B and COMT inhibition in Parkinson's disease: practical considerations. *J Neural Transm (Vienna)*. 2023 Jun;130(6):847-861. doi: 10.1007/s00702-023-02623-8. Epub 2023 Mar 24. PMID: 36964457; PMCID: PMC10199833.
- 16.Tan YY, Jenner P, Chen SD. Monoamine Oxidase-B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease: Past, Present, and Future. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(2):477-493. doi: 10.3233/JPD-212976. PMID: 34957948; PMCID: PMC8925102.
- 17.Youdim MB, Weinstock M. Therapeutic applications of selective and non-selective inhibitors of monoamine oxidase A and B that do not cause significant tyramine potentiation. *Neurotoxicology*. 2004 Jan;25(1-2):243-50. doi: 10.1016/S0161-813X(03)00103-7. PMID: 14697899.
- 18.Nawaz H, Sargent L, Quilon H, Cloud LJ, Testa CM, Snider JD, Lageman SK, Baron MS, Berman BD, Zimmerman K, Price ET, Mukhopadhyay ND, Barrett MJ. Anticholinergic Medication Burden in Parkinson's Disease Outpatients. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(2):599-606. doi: 10.3233/JPD-212769. PMID: 34806617; PMCID: PMC9602053.
- 19.Rascol O, Fabbri M, Poewe W. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *Lancet Neurol*. 2021 Dec;20(12):1048-1056. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00249-0. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34678171.
- 20.Deuschl G, Antonini A, Costa J, Śmiłowska K, Berg D, Corvol JC, Fabbri G, Ferreira J, Foltynie T, Mir P, Schrag A, Seppi K, Taba P, Ruzicka E, Selikhova M, Henschke N, Villanueva G, Moro E. European Academy of Neurology/Movement Disorder Society - European Section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. Invasive therapies. *Eur J Neurol*. 2022 Sep;29(9):2580-2595. doi: 10.1111/ene.15386. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35791766.
- 21.Malek N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurol India*. 2019 Jul-Aug;67(4):968-978. doi: 10.4103/0028-3886.266268. PMID: 31512617.
- 22.Pessoa RR, Moro A, Munhoz RP, Teive HAG, Lees AJ. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease: a review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Dec;76(12):840-848. doi: 10.1590/0004-282X20180140. PMID: 30698208.
- 23.Nyholm D, Jost WH. Levodopa-entacapone-carbidopa intestinal gel infusion in advanced Parkinson's disease: real-world experience and practical guidance. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022 Jun 26;15:17562864221108018. doi: 10.1177/17562864221108018. PMID: 35785401; PMCID: PMC9244918.

Bölüm 2

ATİPİK PARKİNSONİZM SENDROMLARINDA GÖRÜLEN KOGNİTİF BOZUKLUKLAR

Nilüfer BÜYÜKKOYUNCU PEKEL¹
Demet YILDIZ²

Kas güçsüzlüğünden bağımsız olarak ortaya çıkan otomatik ve istemli hareketlerin azlığı hipokinetik hareket bozuklukları ya da parkinsonizmler olarak adlandırılmaktadır. Parkinsonizm başlıca 4 başlık altında toplanabilir. Bunlar:

1. Primer (idiyopatik) parkinsonizm
2. Sekonder (sempomatik) parkinsonizm
3. Atipik parkinsonizm (Parkinson plus sendromlar)
4. Heredodejeneratif parkinsonizm'dir.

Atipik parkinsonizm sendromları Parkinson hastalığının (PH) klasik bulgularının yanına başka bulgu ve belirtilerin eklendiği, genellikle levodopa tedavisine iyi yanıt vermeyen, ilerleyici nörodejeneratif sendromlardır. Tüm parkinsonizm tabloları içerisinde %10 kadar yer tutar (1).

Atipik parkinsonizm sendromları 4 başlık altında toplanabilir. Bunlar:

1. Lewy Cisimcikli Demans (LCD)
2. Multi Sistem Atrofi (MSA)
3. Kortiko Bazal Dejenerasyon (KBD)
4. Progresif Supranuklear Palsi'dir (PSP) (1).

Bu hastalıklar beyin hücrelerinde anormal protein birikimi ile ilişkilidirler. Alta yatan patogenetik mekanizmaya göre alfa-sinükleinopati ya da taupati şeklinde sınıflandırılırlar. PSP ve KBD'da tau proteinin hücre içi anormal birikimi söz konusudur ve bu nedenle taupatiler olarak isimlendirilir. LCD, MSA ve PH alfa-sinüklein proteinin anormal birikimi ile karakterizedir ve sinükleinopatiler olarak adlandırılır (2). Bu hastalıklarda PH'nın klasik muayene bulgularına ilave olarak değişen oranlarda kognitif bozukluklar görülmektedir. Kognitif

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, niluferbuyuk@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3749-2144

² Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, demetyildiz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0807-8980

duyguları ifade edememeye ve düz bir konuşma yol açtığı görülmüştür. Bu durum yüzdeki duygusal ifadeleri tanıma yeteneğini de bozabiliyor. Empati bakım verenlerin verdiği bilgiye dayanılarak değerlendirilir. KBD'lu bireyler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında empati düzeylerinin benzer olduğu görülmüş olmakla beraber bireysel düzeyde ciddi farklılıklar gözlenmiştir.

MULTİ SİSTEM ATROFİ (MSA)

Bilişsel işlev bozukluğu diğer Parkinson artı sendromlarından daha az görülür. Ancak bilişsel bozukluğun hastalığın bir parçası olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. MSA'da gözlenen kognitif bozukluklar tek bir kognitif alanı etkileyen hafif bir bozukluktan birkaç kognitif alanı etkileyen bozukluğa kadar geniş bir spektrum gösterir. Ayrıca nadiren bazı olgularda ağır demans görülebilir. MSA'da en sık görülen kognitif bozukluk frontal eksekütif disfonksiyondur. Bununla beraber bellek ve vizyospasyal bozukluklar da görülebilir. MSA tanısı alan tüm hastaların en azında Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCa) ile taranması gerekmektedir. Kognitif bozukluk MSA'da tipik bir başlangıç semptomu değildir ancak hastalığın ilerleyen evrelerinde görülebilir. Vakaların %16'da depresif semptomlar motor bulguların başlangıcının önüne geçmiştir. Hastalık progrese oldukça depresyon görülme oranı %60'a kadar çıkmaktadır. Patolojik gülme ve ağlama ataklarının görüldüğü pseudo-bulbar etki vakaların %36'da görülmektedir. REM uykusu davranış bozukluğu motor bulgular ortaya çıkmadan yıllar önce ortaya çıkabilir (22).

KAYNAKLAR

1. Genç G. Atipik Parkinsonizm Sendromları. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi. 2021;24(1-2):20-34.
2. Hirschbichler ST, Erro R, Ganos C, et al. "Atypical" atypical parkinsonism: Critical appraisal of a cohort. Parkinsonism Relat Disord 2017; 37:36.
3. Yaltkaya K. Demanslar. Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y (Ed), Nöroloji Ders Kitabı içinde. Ankara: Palma Yayıncılık; 2000. p. 327-334
4. Delenclos M, Moussaud S, McLean PJ. Lewy body dementia. Disease-Modifying Targets in Neurodegenerative Disorders. 2017 Elsevier Inc. Pg 175-188.
5. Minami A, Nakanishi A, Matsuda S, et al. Function of α -synuclein and PINK1 in Lewy body dementia (Review). International journal of Molecular Medicine 35: 3-9, 2015.
6. Hanağası H.A., Bilgiç B., Emre M. Oxford Textbook of Cognitive Neurology and Dementia. Masud Husain ve Jonathan M. Schott (Ed.), Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia, Oxford; 2016.
7. Akyürek ve Memiş, 2001: 133.

8. Collins SJ, Ahlskog JE, Parisi JE, et al. Progressive supranuclear palsy: Neuropathologically based diagnostic clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:167-73.
9. Suzuki M, Desmond TJ, Albin RL et al. Cholinergic vesicular transporters in progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2002 Apr 9;58(7):1013-8. doi:10.1212/wnl.58.7.1013.
10. Brown RG, Lacomblez L, Landwehrmeyer BG, et al. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain J Neurol* 2010;133:2382-2393.
11. Bak TH, Crawford LM, Berrios G, et al. Behavioural symptoms in progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1057-1059.
12. Gerstenecker A, Mast B, Duff K, et al. Executive dysfunction is the primary cognitive impairment in progressive supranuclear palsy. *Arch Clin Neuropsychol* 2013;28:104-113.
13. Ghosh BCP, Carpenter RHS, Rowe JB. A longitudinal study of motor, oculomotor and cognitive function in progressive supranuclear palsy. *PloS One* 2013;8:e74486.
14. Esmonde T, Giles E, Gibson M, et al. Neuropsychological performance, disease severity, and depression in progressive supranuclear palsy. *J Neurol* 1996;243:638-643.
15. Rittman T, Ghosh BC, McColgan P, et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination for the differential diagnosis and longitudinal assessment of patients with parkinsonian disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:544-551.
16. Yao S, Helie S. The effect of ostracism on prospective memory in problem solving. *Heliyon* 10 (2024) e24895.
17. Burrell JR, Hodges JR, James B. Cognition in Corticobasal Syndrome and Progressive Supranuclear Palsy: A Review. *Movement Disorders*, Vol. 29, No. 5, 2014.
18. Grijalvo-Perez AM, Litvan I. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol* 2014;34:160-73.
19. B. Bergmans, O. Deryck, R. Bruffaerts Dorsal simultanagnosia as a cortical sign in the tauopathy spectrum. 2016 International Congress.
20. Andersen R, Andersen KN, Hwang EJ, et al. Optic Ataxia: From Balint's Syndrome to the Parietal Reach Region. Volume 81, Issue 5, 5 March 2014, Pages 967-983.
21. Bak TH, D Caine, Hearn VC, et al. Visuospatial functions in atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Apr; 77(4): 454-456. doi: 10.1136/jnnp.2005.068239
22. Palma J, Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton Neurosci*. 2018 May;211:15-25.

Bölüm 3

ALZHEİMER HASTALIĞINDA GÜNCEL TEDAVİLER: YENİ YAKLAŞIMLAR VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Özlem TOTUK¹

GİRİŞ

Demans, birden fazla bilişsel işlevin seçici kaybı ile karakterize, işlevsellik kaybına yol açan, geri dönüşümsüz (irreversibl) ve sıklıkla ilerleyici (progresif) bir semptomlar bütünüdür. Alzheimer hastalığı (AD), ileri yaşta ortaya çıkan, epizodik bellek kusurunun sinsi başlangıç gösterdiği ve yavaş ilerlediği (progresyon) en yaygın demans türüdür.

Dünya genelinde yaklaşık 47 milyon demans hastası olduğu tahmin edilmektedir ¹. AD'nin sıklığı yaşla birlikte artmakta olup, yaşlanan nüfus içinde önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olması nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. Nörodejeneratif hastalıkların yaklaşık %60-80'ini Alzheimer hastalığının oluşturduğu bildirilmektedir ².

Hastalığın patofizyolojisine yönelik çeşitli ilaçlar, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış olmakla birlikte, tedaviye yönelik araştırmalar halen devam etmektedir. Bu bağlamda, son yıllarda Alzheimer hastalığına yönelik farmakolojik çalışmalar büyük bir ivme kazanmıştır.

1. Alzheimer Hastalığının Patogenezi

A. Amiloid Hipotezi: Alzheimer hastalığında (AH) amiloid beta (A β) birikimi, hastalığın erken evrelerinden itibaren başlayan ve sinaptik disfonksiyon ile nöron kaybına yol açan temel patofizyolojik süreçlerden biridir. A β , amiloid prekürsör proteininin (APP) β -sekretaz ve γ -sekretaz enzimleri tarafından kesilmesiyle oluşur. Özellikle A β 42 formu toksik özellik göstererek oligomerleşir ve hücre dışı amiloid plaklarının oluşumuna neden olabilir. Normal yaşlanmada α -sekretaz aktivitesi baskınken, Alzheimer hastalığında β -sekretaz aktivitesinin artması, amiloidojenik yolağı desteklemektedir. A β 'nın etkin bir şekilde temizlenememesi, oligomer, protofibril ve son olarak fibril

¹ Prof. Dr. İlhan Varank SUAM, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, totukozlem@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7274-025X

KAYNAKÇA

1. International AD, Wimo A, Ali GC, et al. World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Published online September 21, 2015. Accessed February 21, 2025. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2015/>
2. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet Lond Engl*. 2020;396(10248):413-446. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6
3. Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*. 2015;52:1-18. doi:10.1016/j.npep.2015.06.008
4. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1(1):a006189. doi:10.1101/cshperspect.a006189
5. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement N Y N*. 2018;4:575-590. doi:10.1016/j.trci.2018.06.014
6. Cai Y, Zhang Y, Leng S, et al. The relationship between inflammation, impaired lymphatic system, and neurodegenerative disorders: A vicious cycle. *Neurobiol Dis*. 2024;192:106426. doi:10.1016/j.nbd.2024.106426
7. Ittner A, Ittner LM. Dendritic Tau in Alzheimer's Disease. *Neuron*. 2018;99(1):13-27. doi:10.1016/j.neuron.2018.06.003
8. Arendt T, Brückner MK, Morawski M, Jäger C, Gertz HJ. Early neurone loss in Alzheimer's disease: cortical or subcortical? *Acta Neuropathol Commun*. 2015;3:10. doi:10.1186/s40478-015-0187-1
9. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain J Neurol*. 2018;141(7):1917-1933. doi:10.1093/brain/awy132
10. Husna Ibrahim N, Yahaya MF, Mohamed W, Teoh SL, Hui CK, Kumar J. Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease: Seeking Clarity in a Time of Uncertainty. *Front Pharmacol*. 2020;11:261. doi:10.3389/fphar.2020.00261
11. Zhang Y, Sun Y, Hu X, Yao Y, Wang J. The value of cholinesterase inhibitors for improving neuropsychiatric and functional assessment scores in patients with Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis of on placebo-controlled RCTs. *Int J Surg Lond Engl*. 2024;110(6):3937-3945. doi:10.1097/JS9.0000000000001381
12. Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6(1):61-67. doi:10.1016/j.coph.2005.09.007
13. Perneczky R, Dom G, Chan A, Falkai P, Bassetti C. Anti-amyloid antibody treatments for Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2024;31(2):e16049. doi:10.1111/ene.16049
14. Hampel H, Elhage A, Cho M, Apostolova LG, Nicoll JAR, Atri A. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. *Brain J Neurol*. 2023;146(11):4414-4424. doi:10.1093/brain/awad188
15. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9(2):197-210. doi:10.14283/jpad.2022.30

16. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948
17. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-527. doi:10.1001/jama.2023.13239
18. Mummery CJ, Börjesson-Hanson A, Blackburn DJ, et al. Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPTRx in mild Alzheimer's disease: a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial. *Nat Med*. 2023;29(6):1437-1447. doi:10.1038/s41591-023-02326-3
19. Wischik CM, Benthall P, Gauthier S, Miller S, Kook K, Schelter BO. Oral Tau Aggregation Inhibitor for Alzheimer's Disease: Design, Progress and Basis for Selection of the 16 mg/day Dose in a Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Hydromethylthionine Mesylate. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9(4):780-790. doi:10.14283/jpad.2022.63
20. Wang ZJ, Li XR, Chai SF, et al. Semaglutide ameliorates cognition and glucose metabolism dysfunction in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease via the GLP-1R/SIRT1/GLUT4 pathway. *Neuropharmacology*. 2023;240:109716. doi:10.1016/j.neuropharm.2023.109716
21. Dubois B, López-Arrieta J, Lipschitz S, et al. Masitinib for mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, placebo-controlled, phase 3, clinical trial. *Alzheimers Res Ther*. 2023;15(1):39. doi:10.1186/s13195-023-01169-x
22. Reading CL, Ahlem CN, Murphy MF. NM101 Phase III study of NE3107 in Alzheimer's disease: rationale, design and therapeutic modulation of neuroinflammation and insulin resistance. *Neurodegener Dis Manag*. 2021;11(4):289-298. doi:10.2217/nmt-2021-0022
23. Xiao S, Chan P, Wang T, et al. A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):62. doi:10.1186/s13195-021-00795-7
24. Lee D, Slomkowski M, Hefting N, et al. Brexpiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023;80(12):1307-1316. doi:10.1001/jamaneurol.2023.3810
25. Cummings J, Zhou Y, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Cheng F. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv*. 2024;10(2):e12465. doi:10.1002/trc2.12465
26. Jia J, Ning Y, Chen M, et al. Biomarker Changes during 20 Years Preceding Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2024;390(8):712-722. doi:10.1056/NEJMoa2310168
27. Nicoll JAR, Barton E, Boche D, et al. Abeta species removal after abeta42 immunization. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65(11):1040-1048. doi:10.1097/01.jnen.0000240466.10758.ce
28. Sperling RA, Jack CR, Aisen PS. Testing the right target and right drug at the right stage. *Sci Transl Med*. 2011;3(111):111cm33. doi:10.1126/scitranslmed.3002609

Bölüm 4

KORTİKOBAZAL DEJENERASYON: TANIDAN TEDAVİYE GÜNCEL VE BÜTÜNCÜL BİR BAKIŞ

Özge GÖNÜL ÖNER¹

1. GİRİŞ

Kortikobazal dejenerasyon, motor bulgular ve bilişsel etkilenim ile seyreden nadir ve ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır. İlk olarak kendine özgü bir klinikopatolojik hastalık olarak tanımlansa da günümüzde ilerleyici supranükleer felç ve frontotemporal lobar dejenerasyon gibi diğer tauopatilerle önemli ortak özellikler taşıdığı anlaşılmıştır. En yaygın klinik tablosu kortikobazal sendromdur. Bu sendrom, asimetrik uzuv sertliği, distoni, myoklonus gibi hareket bozukluklarının yanı sıra apraksi ve duyu kayıpları gibi kortikal işlev bozukluklarını içerir (1, 2). Patolojik olarak nöronlarda ve glial hücrelerde aşırı fosforile olmuş 4-tekrarlı tau proteininin birikimiyle karakterizedir. Bu protein birikimi ilerleyici nöron kaybına neden olur. Ancak, tau proteininin neden olduğu bu dejenerasyonun mekanizmaları ve hastalığın ilerleyişini durdurabilecek herhangi bir tedavi henüz bilinmemektedir (3, 4).

Son yıllarda nörogörüntüleme teknikleri, biyobelirteç araştırmaları ve genetik analizlerdeki gelişmeler, kortikobazal dejenerasyonun tanı sürecinde ilerleme sağlamıştır. Ancak, hastalık ilişkili mekanizmaları daha iyi anlamak ve hedefe yönelik tedavi stratejileri geliştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Tau proteinine yönelik immünoterapiler, nöroinflamasyonu modüle eden ajanlar ve sinaptik işlevi korumaya yönelik nöroprotektif yaklaşımlar, gelecekte hastalık yönetiminde umut vadeden alanlar arasında yer almaktadır. Bu bölümde, kortikobazal dejenerasyonun epidemiyolojisi, patogenezi, klinik özellikleri, tanı yöntemleri ve güncel tedavi yaklaşımları kapsamlı bir şekilde ele alınacaktır.

¹ Uzm. Dr., Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, ozgegonl@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4199-442X

ise umut vadetmekte olup, klinik araştırmaların genişletilmesi beklenmektedir (48-54).

SONUÇ

Kortikobazal dejenerasyon hem tanı hem de tedavi açısından önemli zorluklar barındıran bir nörodejeneratif hastalık olmaya devam etmektedir. 4R tau proteini birikimi ile karakterize edilen bu hastalıkta, tau agregasyonu, nöroenflamasyon ve beyaz madde dejenerasyonu gibi patofizyolojik mekanizmalar, devam eden araştırmaların hedefidir. Hastalığın patolojisi ve klinik belirtileri üzerine önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, kortikobazal dejenerasyon hala sıklıkla yanlış tanı almaktadır. Bunun nedeni, diğer tauopatiler ve nörodejeneratif hastalıklarla klinik benzerlik göstermesidir. Mevcut tanısal yöntemler, nörogörüntüleme ve biyobelirteç çalışmaları sayesinde özgüllük artsa da kesin bir tanı koymak hala mümkün değildir. Hastalığın tedavisi ağırlıklı olarak semptomatik ve palyatiftir. Levodopa, botulinum toksini ve fizik tedavi bazı hastalarda kısmi fayda sağlasa da hastalığın ilerleyişini değiştirebilecek kesin bir tedavi bulunmamaktadır. Hastaların yaşam kalitesini en iyi seviyede tutabilmek için multidisipliner bakım yaklaşımı büyük önem taşımaktadır. Motor ve bilişsel bozuklukları ele alacak entegre tedavi yaklaşımları, hastaların günlük yaşam aktivitelerini daha uzun süre sürdürebilmesine katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Ali F, Josephs KA. Corticobasal degeneration: key emerging issues. *J Neurol*. 2018; 265(2):439-445.
2. Grijalvo-Perez AM, Litvan I. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol*. 2014; 34(2):160-73.
3. Saranza GM, Whitwell JL, Kovacs GG et al. Corticobasal degeneration. *Int Rev Neurobiol*. 2019; 149:87-136.
4. Révész T, Lees AJ, Morris R H. Corticobasal degeneration: An update. *Idegyogy Sz*. 2024; 30;77(11-12):379-394.
5. Lyons S, Trépel D, Lynch T et al. The prevalence and incidence of progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2023; 270(9):4451-4465.
6. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64(2):184-9.
7. Constantinides VC, Paraskevas GP, Paraskevas PG et al. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review. *Clin Park Relat Disord*. 2019; 1:66-71.
8. Kompoliti K, Goetz CG, Boeve BF, et al. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch Neurol*. 1998; 55(7):957-61.

9. Murray R, Neumann M, Forman MS, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. *Neurology*. 2007; 17;68(16):1274-83.
10. Witman GB, Cleveland DW, Weingarten MD, et al. Tubulin requires tau for growth onto microtubule initiating sites. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1976; 73(11):4070-4.
11. Ling H, Kovacs GG, Vonsattel JP et al. Astroglipathy predominates the earliest stage of corticobasal degeneration pathology. *Brain*. 2016; 139(12):3237-3252.
12. Boeve BF, Maraganore DM, Parisi JE et al. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology*. 1999; 11;53(4):795-800.
13. Irwin DJ. Tauopathies as clinicopathological entities. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 22 Suppl 1(0 1): S29-33.
14. Querol-Vilaseca M, Colom-Cadena M, Pegueroles J, et al. YKL-40 (Chitinase 3-like I) is expressed in a subset of astrocytes in Alzheimer's disease and other tauopathies. *J Neuroinflammation*. 2017; 09;14(1):118.
15. Ferrer I, López-González I, Carmona M et al. Glial and neuronal tau pathology in tauopathies: characterization of disease-specific phenotypes and tau pathology progression. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014; 73(1):81-97.
16. Murray ME, Kouri N, Lin WL et al. Clinicopathologic assessment and imaging of tauopathies in neurodegenerative dementias. *Alzheimers Res Ther*. 2014; 6(1):1.
17. Dickson DW, Bergeron C, Chin SS et al. Office of Rare Diseases of the National Institutes of Health. Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002; 61(11):935-46.
18. Koga S, Josephs KA, Aiba I et al. Neuropathology and emerging biomarkers in corticobasal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022; 13;93(9):919-29.
19. Kouri N, Ross OA, Dombroski B et al. Genome-wide association study of corticobasal degeneration identifies risk variants shared with progressive supranuclear palsy. *Nat Commun*. 2015; 16; 6:7247.
20. Robinson JL, Yan N, Caswell C et al. Primary Tau Pathology, Not Copathology, Correlates With Clinical Symptoms in PSP and CBD. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2020; 01;79(3):296-304.
21. Forrest SL, Kril JJ, Stevens CH et al. Retiring the term FTDP-17 as MAPT mutations are genetic forms of sporadic frontotemporal tauopathies. *Brain*. 2018; 01;141(2):521-534.
22. Ghetti B, Oblak AL, Boeve BF et al. Invited review: Frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) mutations: a chameleon for neuropathology and neuroimaging. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015; 41(1):24-46.
23. Yokoyama JS, Karch CM, Fan CC et al. Shared genetic risk between corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, and frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol*. 2017; 133(5):825-837.
24. Broce I, Karch CM, Wen N, et al. Immune-related genetic enrichment in frontotemporal dementia: An analysis of genome-wide association studies. *PLoS Med*. 2018; 15(1): e1002487.
25. Fekete R, Bainbridge M, Baizabal-Carvallo JF et al. Exome sequencing in familial corticobasal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013; 19(11):1049-52.
26. Hassan A, Whitwell JL, Boeve BF. Symmetric corticobasal degeneration (S-CBD). *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(3):208-214. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.11.013.

27. Stamelou M, Alonso-Canovas A, Bhatia KP. Dystonia in corticobasal degeneration: a review of the literature on 404 pathologically proven cases. *Mov Disord.* 2012;27(6):696–702. doi: 10.1002/mds.24992.
28. Notturmo F, Zappasodi F, Maruotti V et al. Cortical origin of myoclonus in early stages of corticobasal degeneration. *Mov Disord.* 2011;26(8):1567–1569. doi: 10.1002/mds.23612.
29. Pharr VL, Uttl B, Stark M et al. Comparison of apraxia in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2001;56(7):957–963. doi: 10.1212/wnl.56.7.957.
30. Soliveri P, Piacentini S, Girotti F. Limb apraxia in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2005;64(3):448–453. doi: 10.1212/01.WNL.0000150900.90592.3D.
31. Constantinides VC, Paraskevas GP, Potagas C et al. Quantifying apraxia and oculomotor abnormalities in patients with atypical parkinsonism: a new avenue for differential diagnosis? *Parkinsonism Relat Disord.* 2019; 61:39–44. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2018.12.006.
32. Bundick T Jr, Spinella M. Subjective experience, involuntary movement, and posterior alien hand syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68(1):83–85. doi: 10.1136/jnnp.68.1.83.
33. Aboitiz F, Carrasco X, Schröter C, et al. The alien hand syndrome: classification of forms reported and discussion of a new condition. *Neurol Sci.* 2003;24(4):252–257. doi: 10.1007/s10072-003-0149-4.
34. Fitzgerald DB, Drago V, Jeong Y et al. Asymmetric alien hands in corticobasal degeneration. *Mov Disord.* 2007;22(4):581–584. doi: 10.1002/mds.21337.
35. Constantinides VC, Paraskevas GP, Paraskevas PG et al. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review. *Clin Park Relat Disord.* 2019 Aug 30; 1:66-71. doi: 10.1016/j.prdoa.2019.08.005.
36. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2013 Jan 29;80(5):496-503.
37. Horie K, Barthélemy NR, Spina S et al. CSF tau microtubule-binding region identifies pathological changes in primary tauopathies. *Nat Med.* 2022 Dec;28(12):2547-2554.
38. Mattsson N, Insel PS, Donohue M et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Predicting Reduction of Cerebrospinal Fluid β -Amyloid 42 in Cognitively Healthy Controls. *JAMA Neurol.* 2015 May;72(5):554-60.
39. Whitwell JL, Jack CR, Boeve BF et al. Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology.* 2010 Nov 23;75(21):1879-87.
40. Carlos AF, Tosakulwong N, Weigand SD et al. Histologic lesion type correlates of magnetic resonance imaging biomarkers in four-repeat tauopathies. *Brain Commun.* 2022;4(3): fcac108.
41. Teune LK, Bartels AL, de Jong BM et al. Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. *Mov Disord.* 2010 Oct 30;25(14):2395-404.
42. Niethammer M, Tang CC, Feigin A et al. A disease-specific metabolic brain network associated with corticobasal degeneration. *Brain.* 2014 Nov;137(Pt 11):3036-46.
43. Pardini M, Huey ED, Spina S et al. FDG-PET patterns associated with underlying pathology in corticobasal syndrome. *Neurology.* 2019 Mar 05;92(10): e1121-e1135.

44. Murugan NA, Chiotis K, Rodriguez-Vieitez E et al. Cross-interaction of tau PET tracers with monoamine oxidase B: evidence from in silico modelling and in vivo imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Jun;46(6):1369-1382.
45. Mena AM, Strafella AP. Imaging pathological tau in atypical parkinsonisms: A review. *Clin Park Relat Disord*. 2022; 7:100155.
46. Murugan NA, Nordberg A, Ågren H. Cryptic Sites in Tau Fibrils Explain the Preferential Binding of the AV-1451 PET Tracer toward Alzheimer's Tauopathy. *ACS Chem Neurosci*. 2021 Jul 07;12(13):2437-2447.
47. Bluett B, Pantelyat AY, Litvan I et al. Best Practices in the Clinical Management of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome: A Consensus Statement of the CurePSP Centers of Care. *Front Neurol*. 2021; 12:694872.
48. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 05;388(1):9-21.
49. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD et al. TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Aug 08;330(6):512-527.
50. Dam T, Boxer AL, Golbe LI et al. PASSPORT Study Group. Safety and efficacy of anti-tau monoclonal antibody gosuranemab in progressive supranuclear palsy: a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *Nat Med*. 2021 Aug;27(8):1451-1457.
51. Khanna MR, Kovalevich J, Lee VM et al. Therapeutic strategies for the treatment of tauopathies: Hopes and challenges. *Alzheimers Dement*. 2016 Oct;12(10):1051-1065.
52. VandeVrede L, Ljubenkova PA, Rojas JC et al. Four-Repeat Tauopathies: Current Management and Future Treatments. *Neurotherapeutics*. 2020 Oct;17(4):1563-1581.
53. Mummery CJ, Börjesson-Hanson A, Blackburn DJ, et al. Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPT_{Rx} in mild Alzheimer's disease: a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial. *Nat Med*. 2023 Jun;29(6):1437-1447.
54. DeVos SL, Miller RL, Schoch KM et al. Tau reduction prevents neuronal loss and reverses pathological tau deposition and seeding in mice with tauopathy. *Sci Transl Med*. 2017 Jan 25;9(374)

Bölüm 5

BEYİN KANSERİNDE NANOTEKNOLOJİ UYGULAMALARI

Hatice BASHİR¹
Nigar Sahra KARABUL²
Sude Naz ÇATALTEPE³
Yağmur KIRBAYIR⁴
Yusuf ŞEFLEKÇİ⁵
Murat IHLAMUR⁶

GİRİŞ

Beyin tümörleri hem teşhis hem de tedavi açısından oldukça zorlayıcı olabilen ve yaşamı tehdit eden ciddi sağlık sorunları arasındadır. Beyin tümörleri yaygın kanser türü olarak karşımıza çıkmaktadır. Beyin tümörleri iyi huylu veya kötü huylu olabilmektedir. İyi huylu tümörler bile bulundukları yere bağlı olarak ölümcül olabilmekte ve bazıları zamanla kötü huylu hale dönüşebilmektedir. Hastanın yaşı, genel sağlık durumu, bilişsel işlevleri, tümörün büyüklüğü ve tipi gibi faktörler, hayatta kalma süresini ve komplikasyon riskini önemli ölçüde etkilemektedir (1).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), beyin tümörlerini derece I ila IV arasında değişen bir sistemle sınıflandırmaktadır. Derece III ve IV tümörler malign veya yüksek dereceli olarak kabul edilmektedir. Beyin tümörleri, primer beyin tümörleri veya metastatik kanserden oluşabilen çeşitli neoplazmlar grubudur. En sık görülen malign beyin tümörü, glial hücrelerden köken alan glioblastomadır. Yetişkinlerde beyin tümörlerinin çoğunluğunu metastatik beyin tümörleri (MBT'ler) oluşturmaktadır. Primer malign tümör tanısı alan hastaların yaklaşık üçte biri hayatlarının bir döneminde merkezi sinir sisteminde metastaz geliştirme

¹ Moleküler Biyolog, Biruni Üniversitesi, htcbshr@gmail.com, ORCID iD: 0009-0007-3495-4629

² Moleküler Biyolog, Biruni Üniversitesi, nigarsaharakarabul@gmail.com, ORCID iD: 0009-0009-5188-3986

³ Moleküler Biyolog, Biruni Üniversitesi, sudenazcattaltepe1@gmail.com, ORCID iD: 0009-0009-0441-5696

⁴ Moleküler Biyolog, Biruni Üniversitesi, yagmurkrbyr@gmail.com, ORCID iD: 0009-0007-0240-7284

⁵ Arş. Gör., Biruni Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, yseflekci@biruni.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5990-9628

⁶ Öğr. Gör., Biruni Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, mihlamur@biruni.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-0458-5638

Gelecek Görünümü: Nanoteknoloji, beyin kanserinin tedavisinde devrim yaratma potansiyeline sahiptir. Gelecekte, nanoteknolojinin kullanımıyla: Beyin tümörlerinin teşhisi daha erken ve daha doğru bir şekilde yapılabilecektir. Daha etkili ve daha az yan etkisi olan tedaviler geliştirilebilecektir. Ameliyatlar daha hassas ve güvenli hale gelebilecektir. Nanoteknoloji araştırmacıları, beyin kanserini yenmek için bu teknolojinin potansiyelini kullanmaya devam etmektedir. Yeni atılımlar ve gelişmeler, bu hastalığa karşı mücadelede önemli ilerlemeler kaydedilmesine yardımcı olacaktır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Nanoteknoloji, tıp alanında devrim yaratma potansiyeline sahip bir alandır. Teşhis, ilaç dağıtımı, görüntüleme ve cerrahi gibi birçok alanda yeni ve umut verici uygulamalar sunmaktadır. Nanopartiküllerin benzersiz özellikleri sayesinde, ilaçlar doğrudan hastalıklı bölgelere taşınabilmekte sağlıklı dokulara zarar vermeden daha etkili tedaviler sağlanabilmektedir. Görüntüleme teknikleri geliştirilerek hastalıkların daha erken ve daha doğru teşhis edilmesi mümkün olabilmektedir. Ameliyatlar daha hassas ve güvenli hale getirilebilmekte, cerrahlar tümörleri daha iyi görebilmekte ve ameliyat sırasında gerçek zamanlı olarak tespit edebilmektedir.

Beyin kanseri gibi zorlu hastalıkların tedavisinde de nanoteknoloji umut vadetmektedir. Nanopartiküller, beyin tümörlerine ilaç taşımak, tümörleri görüntülemeyi geliştirmek ve ameliyatları daha hassas hale getirmek için kullanılabilir. Nanoteknolojinin tıptaki uygulamaları hala gelişmekte olan bir alandır. Gelecekte, nanoteknolojinin kullanımıyla birçok hastalığın teşhisi ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmesi beklenmektedir. Yeni atılımlar ve gelişmeler, bu teknolojinin insan sağlığını iyileştirmede önemli bir rol oynamasını sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Arli SK, Gurkan A. Validity and Reliability of Turkish Version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain Questionnaire. *Cancer Nurs.* 2017;40(3):224-9.
2. Pichaivel M, Anbumani G, Theivendren P, Gopal M. An Overview of Brain Tumor. 2022.
3. Khan AU, Mahjabeen I, Malik MA, Hussain MZ, Khan S, Kayani MA. Modulation of brain tumor risk by genetic SNPs in PARP1 gene: Hospital based case control study. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223882.
4. Gilman JJ. Nanotechnology. *Material Research Innovations.* 2001;5(1):12-4.
5. Salam S, Bilal T, Dar P. Nanotechnology: An Overview. 2020. p. 1-14.

6. Tewari S, Goyal P, Rastogi A, Agarwal A, Singh PK. Anesthetic challenges of extrinsic trachea-bronchial compression due to posterior mediastinal mass: Our experience with a large esophageal mucocele. *Ann Card Anaesth*. 2017;20(3):359-61.
7. G ST, Biswas M, O GK, Tiwari A, H SS, Turk M, et al. A Review on a Deep Learning Perspective in Brain Cancer Classification. *Cancers (Basel)*. 2019;11(1).
8. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):12-49.
9. Lamrani D, Cherradi B, el Gannour O, Bouqentar M, Bahatti L. Brain Tumor Detection using MRI Images and Convolutional Neural Network. *International Journal of Advanced Computer Science and Applications*. 2022;13.
10. Barbaro M, Fine HA, Magge RS. Scientific and Clinical Challenges within Neuro-Oncology. *World Neurosurg*. 2021;151:402-10.
11. Ullah S, Qureshi AZ, Rathore FA, Sami W, Moukais IS, Alibrahim FS, et al. Functional Outcomes of Patients with Primary Brain Tumors Undergoing Inpatient Rehabilitation at a Tertiary Care Rehabilitation Facility in Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(6).
12. Ale Y, Nidhi N. Progress and Challenges in the Diagnosis and Treatment of Brain Cancer Using Nanotechnology. *Molecular pharmaceutics*. 2023;20.
13. Tarafdar J, Sharma S, Raliya R. Nanotechnology: Interdisciplinary science of applications. *AFRICAN JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY*. 2013;12:219-26.
14. De A, Bose R, Kumar A, Mozumdar S. A Brief Overview of Nanotechnology. In: De A, Bose R, Kumar A, Mozumdar S, editors. *Targeted Delivery of Pesticides Using Biodegradable Polymeric Nanoparticles*. New Delhi: Springer India; 2014. p. 35-6.
15. Hunis A. Nanomedicine and Cancer. *Journal of Rehabilitation and Pain Medicine*. 2023.
16. Perez AP. Nanomedicine in Focus. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Science*. 2023;1.
17. Naki T, Aderibigbe BA. Efficacy of Polymer-Based Nanomedicine for the Treatment of Brain Cancer. *Pharmaceutics*. 2022;14(5).
18. Abousalman-Rezvani Z, Refaat A, Dehghankelishadi P, Roghani-Mamaqani H, Esser L, Voelcker NH. Insights into Targeted and Stimulus-Responsive Nanocarriers for Brain Cancer Treatment. *Adv Healthc Mater*. 2024;13(12):e2302902.
19. Zottel A, Videtič Paska A, Jovčevska I. Nanotechnology Meets Oncology: Nanomaterials in Brain Cancer Research, Diagnosis and Therapy. *Materials (Basel)*. 2019;12(10).
20. Mainardes RM, Silva LP. Drug delivery systems: past, present, and future. *Curr Drug Targets*. 2004;5(5):449-55.
21. Tiwari G, Tiwari R, Sriwastawa B, Bhati L, Pandey S, Pandey P, et al. Drug delivery systems: An updated review. *Int J Pharm Investig*. 2012;2(1):2-11.
22. Hoque M, Hossain M, Akram T, Das S. Advancing healthcare: Exploring recent innovations in drug delivery systems. *International Journal of Multidisciplinary Research and Growth Evaluation*. 2023;4.
23. Marangoz Ö, Yavuz O. Nano-ilaç Taşıyıcı Sistemler. 2022. p. 11-20.
24. Silva AC, Amaral MH, Lobo JM, Lopes CM. Lipid nanoparticles for the delivery of biopharmaceuticals. *Curr Pharm Biotechnol*. 2015;16(4):291-302.
25. Samad A, Sultana Y, Aqil M. Liposomal drug delivery systems: an update review. *Curr Drug Deliv*. 2007;4(4):297-305.

26. Lincha VR, Zhao J, Wen X, Xiong C, D SLC, Li C. A polymeric micellar drug delivery system developed through a design of Experiment approach improves pancreatic tumor accumulation of calcipotriol and paclitaxel. *Int J Pharm.* 2021;601:120523.
27. Uhrich KE, Cannizzaro SM, Langer RS, Shakesheff KM. Polymeric systems for controlled drug release. *Chem Rev.* 1999;99(11):3181-98.
28. Sherje AP, Jadhav M, Dravyakar BR, Kadam D. Dendrimers: A versatile nanocarrier for drug delivery and targeting. *Int J Pharm.* 2018;548(1):707-20.
29. Sen Karaman D, Kettiger H. Silica-based nanoparticles as drug delivery systems. 2018. p. 1-40.
30. Tietze R, Zaloga J, Unterweger H, Lyer S, Friedrich RP, Janko C, et al. Magnetic nanoparticle-based drug delivery for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;468(3):463-70.
31. Alhalili Z. Metal Oxides Nanoparticles: General Structural Description, Chemical, Physical, and Biological Synthesis Methods, Role in Pesticides and Heavy Metal Removal through Wastewater Treatment. *Molecules.* 2023;28(7).
32. Ma J, Wang G, Ding X, Wang F, Zhu C, Rong Y. Carbon-Based Nanomaterials as Drug Delivery Agents for Colorectal Cancer: Clinical Preface to Colorectal Cancer Citing Their Markers and Existing Theranostic Approaches. *ACS Omega.* 2023;8(12):10656-68.
33. Rajabi T. Application of Nanomaterials in Brain Cancers Diagnosis and Treatment: A Mini-Review. *American Journal of Biomedical Science & Research.* 2020;11:83-6.
34. Nair BG, Varghese SH, Nair R, Yoshida Y, Maekawa T, Kumar DS. Nanotechnology platforms; an innovative approach to brain tumor therapy. *Med Chem.* 2011;7(5):488-503.
35. Caruso G, Raudino G, Caffo M. Patented nanomedicines for the treatment of brain tumors. *Pharm Pat Anal.* 2013;2(6):745-54.
36. Odom T, LeBroc H, Callmann C. Biomacromolecule-Tagged Nanoscale Constructs for Crossing the Blood-Brain Barrier. *Nanoscale.* 2024;16.
37. Jena L, McErlean E, McCarthy H. Delivery across the blood-brain barrier: nanomedicine for glioblastoma multiforme. *Drug Deliv Transl Res.* 2020;10(2):304-18.
38. Gulati N, Nagaich U, Saraf SA. Intranasal delivery of chitosan nanoparticles for migraine therapy. *Sci Pharm.* 2013;81(3):843-54.
39. Sriramoju B, Kanwar RK, Kanwar JR. Nanomedicine based nanoparticles for neurological disorders. *Curr Med Chem.* 2014;21(36):4154-68.
40. Pampaloni NP, Giugliano M, Scaini D, Ballerini L, Rauti R. Advances in Nano Neuroscience: From Nanomaterials to Nanotools. *Front Neurosci.* 2018;12:953.
41. Santos T, Boto C, Saraiva CM, Bernardino L, Ferreira L. Nanomedicine Approaches to Modulate Neural Stem Cells in Brain Repair. *Trends Biotechnol.* 2016;34(6):437-9.
42. Malarkey EB, Parpura V. Carbon nanotubes in neuroscience. *Acta Neurochir Suppl.* 2010;106:337-41.
43. Omietimi H, Afolalu A, Kayode J, Monye S, Lawal L, Emetere M. An overview of nanotechnology and its application. *E3S Web of Conferences.* 2023;391.
44. Silva GA. Introduction to nanotechnology and its applications to medicine. *Surg Neurol.* 2004;61(3):216-20.

45. Taran M, Safaei M, Karimi N, Almasi A. Benefits and Application of Nanotechnology in Environmental Science: an Overview. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2021;11:7860-70.
46. Ratemi E, Shaik A, Al Faraj A, Halwani R. Alternative Approaches for the Treatment of Airway Diseases: Focus on Nanoparticle Medicine. *Clinical & Experimental Allergy*. 2016;46.
47. Nehra M, Uthappa UT, Kumar V, Kumar R, Dixit C, Dilbaghi N, et al. Nanobiotechnology-assisted therapies to manage brain cancer in personalized manner. *J Control Release*. 2021;338:224-43.

Bölüm 6

BROMELAINİN NÖROLOJİK VE NÖROPSİKİYATRİK HASTALIKLAR ÜZERİNE ETKİNLİĞİ

Emre ADIGÜZEL¹
İlyas ÜN²

GİRİŞ

Nöroloji, psikiyatri, kardiyoloji, mikrobiyoloji gibi birçok tıbbi alanda tedavi stratejileri önemli ölçüde gelişmesine rağmen, hala kullanılan bileşiklerin seçiciliği gibi ciddi bir sorunla mücadele edilmektedir. Buradaki en büyük problem yeni ilaçların normal hücrelere karşı yüksek toksisitesidir. Bu nedenle minimum yan etkiye, yüksek biyolojik aktiviteye ve geniş bir etki yelpazesine sahip biyoaktif bileşenlerin keşfi modern farmakolojinin en başat hedefidir. Bu biyoaktif bileşenlerin keşfedilme arzusu bilim insanlarını herbal ürünlerde bulunan kimyasalları incelemeye teşvik etmiştir. Yeterli ve dengeli beslenmek için insan diyetinin vazgeçilmezi olan bitkilerin bu biyoaktif bileşenlerin en önemli kaynağı olduğu aşikardır. Farmakoloji endüstrisinin son zamanlarda en fazla odaklandığı üretim alanı medikal amaçlı olarak da kullanılan çeşitli bitkisel ürünlerdir (1). Bitkilerden elde edilen kimyasallar üzerine son zamanlarda yapılan yoğun çalışmalar ilaç sektörünün gelişmesine önemli bir katkı sunmuştur. Bitkisel biyoaktif bileşenlerin bazı hastalıklarda farmakolojik etken maddeler kadar biyolojik etkinlik göstermesi kronik ilaç kullanımının azaltılması açısından iyi bir alternatif olarak görülmektedir (2).

Ananas (*Ananas comosus*) en yaygın tüketilen Güney Asya kökenli tropikal meyvelerden biridir. Kendine has tadı ve lezzeti birçok farklı toplumun damak kültüründe yer edinmesini sağlamıştır. Düşük enerji ve zengin besin ögesi içeriği nedeniyle başta obezite olmak üzere birçok hastalıkta koruyucu ve tedavi edici olarak tercih edilen bir meyve olmuştur (3). Ananasın yaklaşık %25'i gıda endüstrisinde pazarlanabilir bir ürün olarak kullanılabilir. Buna karşın %75'i

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, adiguzlemre@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9041-8990

² Öğr. Gör. Dr., Trabzon Üniversitesi, Tonya Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, ilyasun@trabzon.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-6561-8886

monomerlerini parçaladığı ve uzamsal bellek bozukluğunu hafiflettiği, depresyon ve şizofreni modellerinde bazı davranışsal parametreleri iyileştirdiği, nöropatik ağrı modelinde siyatik sinir fonksiyonunu artırdığı ve Parkinson modelinde anksiyete ile ilişkili davranışsal semptomları düzelttiği rapor edilmiştir. Nöroprotektif ve nöroterapötik etkileri açısından bromelain umut vadeden bir biyoaktif bileşendir ve daha fazla araştırmaya konu olması gerekir. Bromelain müdahalesi için bildirilen potansiyel etki mekanizmaları deneysel çalışmalara dayanmaktadır. Nörolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklardaki klinik faydalarını değerlendirmek için iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç vardı.

KAYNAKÇA

1. Majolo, F., Delwing, L. K. D. O. B., Marmitt, D. J., et al. Medicinal plants and bioactive natural compounds for cancer treatment: Important advances for drug discovery. *Phytochemistry Letters*. 2019; 31, 196-207.
2. Che, C.-T., & Zhang, H. Plant natural products for human health. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(4), 830.
3. Colletti, A., Li, S., Marengo, M., et al. Recent advances and insights into bromelain processing, pharmacokinetics and therapeutic uses. *Applied Sciences*. 2021; 11(18), 8428.
4. Ramli, A. N. M., Manas, N. H. A., Hamid, A. A. A., et al. Comparative structural analysis of fruit and stem bromelain from *Ananas comosus*. *Food Chemistry*. 2018; 266, 183-191.
5. Hikisz, P., & Bernasinska-Slomczewska, J. Beneficial properties of bromelain. *Nutrients*. 2021; 13(12), 4313.
6. Ramli, A. N. M., Aznan, T. N. T., & Illias, R. M. Bromelain: from production to commercialisation. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2017; 97(5), 1386-1395.
7. Zhou, W., Ye, C., Geng, L., et al. Purification and characterization of bromelain from pineapple (*Ananas comosus* L.) peel waste. *Journal of Food Science*. 2021; 86(2), 385-393.
8. Eraky, S. M., Ramadan, N. M., & El-Magd, N. F. A. Ameliorative effects of bromelain on aluminum-induced Alzheimer's disease in rats through modulation of TXNIP pathway. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023; 227, 1119-1131.
9. Kumar, R., Kumar, R., Sharma, N., et al. Pharmacological evaluation of bromelain in mouse model of Alzheimer's disease. *Neurotoxicology*. 2022; 90, 19-34.
10. Sancesario, G. M., Nuccetelli, M., Cerri, A., et al. Bromelain degrades A β 1-42 monomers and soluble aggregates: an in vitro study in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Current Alzheimer Research*. 2018; 15(7), 628-636.
11. Bertha, E. A., & Balázs, J. Subthreshold depression in adolescence: a systematic review. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2013; 22, 589-603.
12. Thapar, A., Eyre, O., Patel, V., et al. Depression in young people. *The Lancet*. 2022; 400(10352), 617-631.
13. Parasuraman, R., Jayamurali, D., Manoharan, N., et al. Neuroprotective effect of bromelain on BDNF-TRKB signalling pathway in chronic unpredictable stress-induced depression model. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 2024; 13(1), 1-19.

14. Jauhar, S., Johnstone, M., & McKenna, P. J. Schizophrenia. *Lancet*. 2022; 399(10323), 473–486.
15. Van Os, J., Kenis, G., & Rutten, B. The environment and schizophrenia. *Nature*. 2010; 468, 203–212.
16. Karakuş G, Kocal Y, Sert D. Şizofreni: Etiyoloji, klinik özellikler ve tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2017; 26(2), 251-267.
17. Ayilara, G. O., & Owoyele, B. V. Bromelain prevented the onset of psychotic behaviours in social-isolation model of schizophrenia by inhibiting astroglialosis and oxido-inflammatory damage in male and female mice. *Nutrire*. 2024; 49(2), 39.
18. Bayo-Olugbami, A. A., Oyewale, T. O., Akintoye, O. O., et al. Bromelain modulates behaviour, oxido-inflammation and cholinergic transmission in ketamine-induced schizophrenia-like model in female wistar rats. *Pacific Journal of Medical Sciences*. 2024; 25(2), 18-30.
19. Ay, S. & Evcik, D. Nöropatik ağrı ve tedavisi. *Yeni Tıp Dergisi*. 2007; 24(2), 70-74.
20. Top Kartı D, Seçil Y. (2024). Aile Hekimliğinde Nörolojik Hastalıklar. (1. Baskı). Ankara: Türkiye Klinikleri.
21. Bakare, A. O., & Owoyele, B. V. Antinociceptive and neuroprotective effects of bromelain in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in Wistar rats. *The Korean Journal of Pain*. 2020; 33(1), 13-22.
22. Bakare, A. O., & Owoyele, B. V. Bromelain reversed electrolyte imbalance in the chronically constricted sciatic nerve of Wistar rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2020; 393(3), 457-467.
23. Bakare, A. O., & Owoyele, B. V. Bromelain reduced pro-inflammatory mediators as a common pathway that mediate antinociceptive and anti-anxiety effects in sciatic nerve ligated Wistar rats. *Scientific Reports*. 2021; 11(1), 289.
24. Akbayır, E., Şen, M., Ay, U., et al. Parkinson hastalığının etyopatogenezi. *Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*. 2017; 7(13), 1-23.
25. Akbulut, G. Parkinson hastalığı ve tıbbi beslenme tedavisi. *Dirim Tıp Dergisi*. 2009; 84(2), 51-58.
26. Okkay, I. F., Okkay, U., Cicek, B., et al. Neuroprotective effect of bromelain in 6-hydroxydopamine induced in vitro model of Parkinson's disease. *Molecular Biology Reports*. 2021; 48, 7711-7717.
27. Adu, T. S., & Mabandla, M. V. Effects of bromelain on motor responses following intra-medial forebrain bundle 6-OHDA injection in rat model of parkinsonism. *Metabolic Brain Disease*. 2019; 34, 1557-1564.
28. Adu, T. S., & Mabandla, M. V. Effects of bromelain on striatal neuroinflammation in rat model of parkinsonism. *Brain Disorders*. 2021; 3, 100018.
29. Adu, T., Adu, O. T., & Mabandla, M. Effects of bromelain on noradrenaline release during anxiety-like behaviour following intra-medial forebrain bundle 6-OHDA injection in rat model of parkinsonism. *Surgical Research*. 2022; 4(2): 1-7.
30. Adu, T. S., & Mabandla, M. V. Effect of bromelain on BDNF level and memory deficit following intra-medial forebrain bundle 6-OHDA injection in rat model of Parkinsonism. *Journal of Neurology & Neurophysiology*. 2020; 11(7), 1-5.

Bölüm 7

İLAÇ AŞIRI KULLANIM BAŞ AĞRISI

Gülcan TAŞÇATAN¹

Nöroloji polikliğine başvuru nedenleri arasında ilk sırada yer alan şikayet baş ağrısıdır (1). Baş ağrısı şikayeti hastalarda kısıtlılık yaratarak yaşam kalitesini etkilemektedir. Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflamasına (ICHD-3) göre baş ağrıları primer baş ağrıları, sekonder baş ağrıları, nöropatiler ve fasial ağrılar olarak üç ana gruba ayrılmaktadır (2). Primer baş ağrıları grubunda; migren, gerilim tipi baş ağrısı, trigeminal otonomik baş ağrıları ve diğer primer baş ağrıları yer almaktadır. Sekonder baş ağrıları grubunda; baş ve/veya boyun travmasına bağlı baş ağrısı, kraniyal veya servikal damarsal bozukluklara bağlı baş ağrısı, damarsal olmayan intrakraniyel bozukluklara bağlı baş ağrıları, madde kullanımı veya kesilmesine bağlı baş ağrısı, enfeksiyona bağlı baş ağrısı, homeostaz bozukluğuna bağlı baş ağrısı, kraniyum, boyun, gözler, kulaklar, burun, sinüsler, ağız ya da diğer yüz veya kraniyal yapıların bozukluklarına bağlı baş ağrısı ya da yüz ağrısı, psikiyatrik bozukluklara bağlı baş ağrısı yer almaktadır. Ağrılı kraniyal nöropatiler, diğer yüz ağrıları ve diğer baş ağrıları ise üçüncü grubu oluşturmaktadır.

Migren ve gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda ergo alkaloidlerinin fazla kullanılmasına bağlı görülen kronik baş ağrısı olarak tanımlanan ilaç aşırı kullanım baş ağrısı ilk kez 1951 yılında ‘ergotamin baş ağrısı’ olarak adlandırılmıştır (3). Farklı dönemlerde ‘ilaç kötü kullanım baş ağrısı’, ‘ilacın oluşturduğu baş ağrısı’, rebound-tepki baş ağrısı’ gibi isimlerle de anılmıştır (4). Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflaması’nın 2004 yılındaki sınıflandırmasında ‘ilaç aşırı kullanım baş ağrısı’ olarak sınıflandırılmıştır. ICHD-3 sınıflamasında sekonder baş ağrıları grubunun 8.bölümünde “Bir madde kullanımı veya kesilmesine bağlı baş ağrısı” başlığı içinde 2. maddede sınıflandırılan ilaç aşırı kullanım baş ağrısı (medication-overuse headache) genellikle gerilim tipi baş ağrısı ya da migreni tedavi edebilmek için kullanılan ilaçların fazla alınması nedeni ile oluşur (5).

¹ Uzm.Dr., Alaplı Devlet Hastanesi, gulcan_kalayci@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2046-6759

olup ikinci enjeksiyondan sonra etkinliğin daha çok arttığı gösterilmiştir (4). Bu tedavi ile birlikte profilaksi tedavisi de aynı anda yapılabilmektedir.

Anti-CGRP Monoklonal Antikor Enjeksiyonu

Yapılan çalışmalarda 6 aylık sürecin sonunda ilaç aşırı kullanımı olan hastalarda da ilaç aşırı kullanımı olmayan migren hastalarına benzer şekilde Anti-CGRP Monoklonal Antikor enjeksiyonunun etkinliği gösterilmiştir. Her iki grupta da migren atak sayısı %50'den fazla oranda azalmıştır (24). Bu tedavi ile baş ağrısı sıklığının ve atak sırasında ilaç alımı sıklığının azaldığı gösterilmiştir (24). Yine yapılan başka bir çalışmada 3 aylık süre sonunda aylık baş ağrısı gün sayısının ve ilaç kullanımının azaldığı, %64 oranında ilaç aşırı kullanımı olmadan epizodik migrene dönüş olduğu gösterilmiştir (25). Monoklonal antikorların oral profilaksi ilaçlarına göre avantajı etkisinin ilk haftalardan başlaması sebebi ile köprü tedavisine ihtiyaç duyulmamasıdır (4).

İlaç aşırı kullanım baş ağrısı tanısını koyabilmek ve hastaları etkin şekilde tedavi edebilmek için bu tanıyı aklımızın bir köşesinde bulundurmalı ve baş ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların analjezik kullanımlarını, atak sayılarını, atak sürelerini ayrıntılı bir şekilde sorgulamalıyız.

KAYNAKÇA

1. İdman F. Başağrılarında Son Kırk Yıl. Bıçakçı Ş., Öztürk M., Üçler S., Karlı N., Siva A. (ed.). *Baş Ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar* içinde. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2015. p. 9–22.
2. İdman F. Başağrılarında Son Kırkbeş Yıl. Öztürk M., Bıçakçı Ş., Dora B., Gökçay F., Karlı N., Uludüz D., Saip S. (ed.). *Tanıdan Tedaviye Başağrısı* içinde. Ankara: Akademisyen Kitapevi; 2022. p.1-16.
3. Gökçay F. İlaç Aşırı Kullanım Baş Ağrısı Tanı ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji - Özel Konular*, 2018; 11: 8–84.
4. Ertas M. İlaç Aşırı Kullanım Başağrısı. Öztürk M., Bıçakçı Ş., Dora B., Gökçay F., Karlı N., Uludüz D., Saip S. (ed.). *Tanıdan Tedaviye Başağrısı* içinde. Ankara: Akademisyen Kitapevi; 2022. p.452-460.
5. Munksgaard SB, Madsen SK, Wienecke T. Treatment of medication overuse headache-A review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2019;139(5): 405–414. doi: 10.1111/ane.13074.
6. Meskunas CA, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD, Bigal ME. Medications associated with probable medication overuse headache reported in a tertiary care headache center over a 15-year period. *Headache*, 2006; 46: 766–772. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00442.x.
7. Diener HC, Holle D, Solbach K, Gaul C. Medication-overuse headache: Risk factors, pathophysiology and management. *Nature Reviews Neurology*, 2016; 12: 575–583. doi: 10.1038/nrneurol.2016.124.

8. Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, et al. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology*, 2002; 59(7): 1011–1014. doi: 10.1212/wnl.59.7.1011.
9. Atasoy HT, Unal AE, Atasoy N, et al. Low income and education levels may cause medication overuse and chronicity in migraine patients. *Headache*, 2005; 45(1): 25–31. doi: 10.1111/j.1526-4610.2005.05006.x
10. Atasoy HT, Atasoy N, Unal AE, et al. Psychiatric comorbidity in medication overuse headache patients with pre-existing headache type of episodic tension-type headache. *European Journal of Pain*, 2005; 9(3): 285–291. Doi: 10.1016/j.ejpain.2004.07.006
11. Chen PK, Wang SJ. Medication Overuse and Medication Overuse Headache: Risk Factors, Comorbidities, Associated Burdens and Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatment Approaches. *Current Pain and Headache Reports*, 2019; 23(8):60. doi: 10.1007/s11916-019-0796-7.
12. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: A documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 2007; 27(3): 193–210. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x.
13. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: Epidemiology, diagnosis and treatment. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 2014; 5(2) : 87–99. doi: 10.1177/2042098614522683
14. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *The Lancet Neurology*, 2010; 9(4): 391–401. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70008-9.
15. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: The Eurolight project. *European Journal of Neurology*, 2012; 19(5): 703–711. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x.
16. Autret A, Roux S, Rimbaut-Lepage S, et al. Psychopathology and quality of life burden in chronic daily headache: influence of migraine symptoms. *The Journal of Headache and Pain*, 2010; 11(3): 247–253. doi: 10.1007/s10194-010-0208-1.
17. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, et al. Risk factors for medication-overuse headache: An 11-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Studies. *Pain*, 2012; 153(1): 56–61. doi: 10.1016/j.pain.2011.08.018.
18. Diener HC, Dodick D, Evers S, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *The Lancet Neurology*. 2019; 18(9): 891–902. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30146-2.
19. Schwedt TJ, Alam A, Reed ML, et al. Factors associated with acute medication overuse in people with migraine: results from the 2017 migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *The Journal of Headache and Pain*, 2018; 19: 38. doi: 10.1186/s10194-018-0865-z
20. Ertaş M. İlaç Aşırı Kullanım Baş ağrısı. In: Bıçakçı Ş., Öztürk M., Üçler S., Karlı N., Siva A. (ed). *Baş Ağrısı Tanı ve Tedavi Güncel Yaklaşımlar* içinde. 2015. p. 228–237.
21. Cargnin S, Viana M, Sances G, et al. A systematic review and critical appraisal of gene polymorphism association studies in medication-overuse headache. *Cephalalgia*, 2018; 38(7): 1361–1373. doi: 10.1177/0333102417728244.
22. Ferraro S, Grazzi L, Muffatti R, et al. In medication-overuse headache, fMRI shows long-lasting dysfunction in midbrain areas. *Headache*, 2012; 52(10): 1520–1534. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02276.x.

23. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain*, 2006; 129(2): 543–550. doi: 10.1093/brain/awh691.
24. Caronna E, Gallardo VJ, Alpuente A, et al. Anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine with medication overuse: real-life effectiveness and predictors of response at 6 months. *The Journal of Headache and Pain*, 2021;22(1):120. doi: 10.1186/s10194-021-01328-1.
25. Pensato U, Baraldi C, Favoni V, et al. Real-life assessment of erenumab in refractory chronic migraine with medication overuse headache. *Neurological Sciences*, 2021;43:1273-1280.doi: 10.1007/s10072-021-05426-5.

Bölüm 8

MERALGİA PARESTETİKA ETYOLOJİSİNDE TRAVMATİK NEDENLER

Esra ERUYAR¹

GİRİŞ

Meralgia parestetika (MP) lateral femoral kutanöz sinirin (LFKS) ağrılı bir mononöropatisidir. LFKS'nin sıkışmasına bağlı anterolateral uylukta parestezi, nöropatik ağrı ve duysal değişikliklerle karakterizedir. MP kasık tüneli sendromu veya bir tür daralma sendromudur. İlk olarak 1880 yılı sonlarında Bernhardt ve Roth tarafından bağımsız yayınlar yapılmıştır ve Bernhardt-Roth sendromu olarak anılmıştır. Bir süre sonra Roth tarafından uyluk ve ağrı anlamına gelen Yunanca meros ve algos kelimelerinin biraraya getirilmesi ile oluşan Meralgia parestetika ismi benimsenmiştir.

MP çocukluk döneminde dahil olmak üzere yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilse de en sık yaşamın beşinci on yılında ve erkeklerde daha fazla görülür. Hastaların başvuru şikayetleri çok tipiktir; genellikle subakut uyluk anterolateralinde hafif dokunmakla bile artan yanma, batma ve karıncalanma şeklindedir. Tanı klinik öykü yanında görüntüleme ve sinir iletim çalışmaları ile konulur. Tedavisi konservatif olup yaşam tarzı değişikliği, analjezikler ve enjeksiyonlarla tedavi edilir. Dirençli vakalarda cerrahi tedavi yapılmaktadır. Her ne kadar cerrahi en sık idiyopatik MP için yapılsa da, MP hastalarının değerlendirilmesinde daha önce travma veya kitle lezyonu tarafından sıkışma olasılığını göz önünde bulundurmak ve travmatik bir nedene veya kitle lezyonu tarafından sıkışmaya işaret edebilecek olası belirtileri kontrol etmek önemlidir.

1. MERALGİA PARESTETİKA

1.1. Fizyopatoloji

MP, L2 ve L3 spinal sinirlerinin anterior ramuslarının posterior bölümlerinden çıkan tamamen duysal bir sinir dalı olan LFKS sıkışması ile oluşmaktadır. Sinir

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Lokman Hekim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, dr.esrayetkin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1666-0084

Her durumda, LFKS yaralanması olasılığını tanımak ve tercihen ameliyattan önce US ile ek analiz yapmak, ayrıca olası hematoma, kas yırtığı ve/veya ASIS parçasının kopmasını araştırmak önemlidir. LFKS'nin travmatik yaralanmaları sıklıkla gözden kaçırılabilir ve bu hastaların sevk gecikir. Alışılmadık vakalarda hastalara çok sayıda tetkik yapıldıktan sonra sevk edilmektedir. Bu vakalarda LFKS hasarını tespit etmek için ve nöroma, hematoma veya fibroz olasılığını araştırmak için US ile analiz yapmak faydalıdır. Ek olarak, yaralanma alanı üzerinde US probu ile basınç uygulamak semptomları (sonopalpasyon) tetikleyebilir ve bunun da travmatik bir yaralanma mekanizmasına işaret edebileceği unutulmamalıdır.

SONUÇ

MP için birden fazla iatrojenik ve diğer travmatik nedenler vardır. Bazen travma mekanizması açıktır, ancak bazen (özellikle kapalı yaralanmalarda) travma mekanizması tanınmaz ve hastalar geç sevk edilir. Cerrahi operasyonlarda pozisyonlamadan sonra MP gelişimi konusunda daha fazla farkındalık yaratılmalıdır. LFKS varyasyonlarının riskli ameliyatlara öncesinde US ile tespiti ile bu komplikasyon azaltılabilir.

Ne yazık ki, LFKS, muhtemelen düşük insidans ve genellikle kendi kendini sınırlayan bir gerçek olması nedeniyle Perioperatif Periferik Nöropatilerin önlenmesi uygulama tavsiyesinde belirtilmemiştir. Bununla birlikte, hem hasta eğitimi hem de yeterli konservatif tedavi için farklı cerrahi prosedürler için pozisyonlandırmadan sonra MP'nin olası komplikasyonu konusunda sağlık personelinde daha fazla farkındalık yaratılması gerekir.

KAYNAKÇA

1. Gomez YC, Remotti E, Momah DU, et al. Meralgia Paresthetica Review: Update on Presentation, Pathophysiology, and Treatment. *Health Psychology Research*. 2023; 11: 71454. doi: 10.52965/001c.71454. eCollection 2023.
2. Yoshida S, Oya S, Matsui T. Risk factors of meralgia paresthetica after prone position surgery: Possible influence of operating position, laminectomy level, and preoperative thoracic kyphosis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2021; 89: 292-296. doi:10.1016/j.jocn.2021.05.022
3. Harney D, Patijn J. Meralgia paresthetica: Diagnosis and management strategies. *Pain Medicine*. 2007;8(8):669-677. doi:10.1111/j.1526-4637.2006.00227.x
4. Brandt L, Albert S, Brandt KL. Meralgia paraesthetica as complication of patient positioning: A not fully controllable risk. *Anaesthesiology*. 2022; 71(11): 858-864. doi: 10.1007/s00101-022-01213-9
5. Al-Ajmi A, Rousseff RT, Khuraibet AJ. Iatrogenic femoral neuropathy: two cases and literature update. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2010; 12(2): 66-75. doi:10.1097/CND.0b013e3181f3dbe7.

6. Woischneck D, Bardenheuer M, Antoniadis G. Operative Nervenläsionen bei orthopädischen und unfallchirurgischen Eingriffen. *Orthopäd Unfallchirurgie Up2date* 4; 2009; 181–192
7. Shi X, Liu F, Liu F, et al. Sonographic features of the lateral femoral cutaneous nerve in meralgia paresthetica. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2021;11(10):4269-4274. doi:10.21037/qims-21-209
8. Powell GM, Baffour FI, Erie AJ, et al. Sonographic evaluation of the lateral femoral cutaneous nerve in meralgia paresthetica. *Skeletal Radiology*. 2020; 49(7):1135-1140. doi:10.1007/s00256-020-03399-8
9. Ally RM, Velleman MD, Suleman FE. Meralgia paresthetica: Now showing on 3T magnetic resonance neurography. *South African Journal of Radiology*. 2019; 23(1):1745. doi:10.4102/sajr.v23i1.1745
10. Berini SE, Spinner RJ, Jentoft ME, et al. Chronic meralgia paresthetica and neurectomy: a clinical pathologic study. *Neurology*. 2014; 82(17): 1551-1555. doi:10.1212/WNL.0000000000000367
11. Weng WC, Wei YC, Huang WY, et al. Risk factor analysis for meralgia paresthetica: A hospital-based study in Taiwan. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2017;43:192-195. doi:10.1016/j.jocn.2017.04.024
12. Payne RA, Harbaugh K, Specht CS, et al. Correlation of Histopathology and Clinical Symptoms in Meralgia Paresthetica. *Cureus*. 2017; 9(10): e1789. doi:10.7759/cureus.1789.
13. Dureja GP, Gulaya V, Jayalakshmi TS, et al. Management of Meralgia Paresthetica: A Multimodality Regimen. *Anesthesia&Analgesia*. 1995;80(5):1060-1061. doi:10.1213/00000539-199505000-00043
14. Van Slobbe AM, Bernsen RMD, Bohnen AM, et al. Incidence rates and determinants in meralgia paresthetica in general practice. *Journal of Neurology*. 2004; 251(3): 294-297. doi:10.1007/s00415-004-0310-x
15. Richer LP, Shevell MI, Stewart J, et al. Pediatric meralgiaparesthetica. *Pediatric Neurology*. 2002; 26(4): 321-323. doi: 10.1016/s0887-8994(01)00397-6.
16. Parisi TJ, Mandrekar J, Dyck PJB, et al. Meralgia paresthetica. *Neurology*. 2011;77(16):1538-1542. doi:10.1212/wnl.0b013e318233b356
17. Cheatham SW, Kolber MJ, Salamh PA. Meralgia paresthetica: a review of the literature. *International Journal of Sports Physical Therapy [Internet]*. 2013;8(6):883–893.
18. Kho KH, Blijham PJ, Zwarts MJ. Meralgia paresthetica after strenuous exercise. *Muscle Nerve*. 2005; 31(6): 761–763. [https:// doi.org/10.1002/mus.20271](https://doi.org/10.1002/mus.20271)
19. Szewczyk J, Hoffmann M, Kabelis J (1994) Meralgia paraesthesia in a body-builder. *Sportverletz Sportschaden*. 1994; 8(1): 43–45. [https:// doi.org/10.1055/s-2007-993452](https://doi.org/10.1055/s-2007-993452)
20. Mondelli M, Rossi S, Romano C. Body mass index in meralgia paresthetica: a case control study. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2007;116(2):118-123. doi:10.1111/j.1600-0404.2007.00814.x
21. Baldini M, Raimondi PL, Princi L. Meralgia paraesthesia following weight loss. Case report. *Neurosurgical Review*. 1982; 5(2): 45–47. doi: 10.1007/BF0179363.
22. Almasi J, Ambrus R, Steno B. Meralgia Paresthetica—An Approach Specific Neurological Complication in Patients Undergoing DAA Total Hip Replacement: Anatomical and Clinical Considerations. *Life (Basel)*. 2024; 14(1): 151. doi: 10.3390/life14010151.

23. Tomaszewski KA, Popieluszko P, Henry BM, et al. The surgical anatomy of the lateral femoral cutaneous nerve in the inguinal region: a meta-analysis. *Hernia*. 2016;20:649-657. doi: 10.1007/s10029-016-1493-7
24. Grothaus MC, Holt M, Mekhail AO, et al. Lateral femoral cutaneous nerve: an anatomic study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2005; 437:164-168. doi: 10.1097/01.blo.0000164526.08610.97
25. Majkrzak A, Johnston J, Kacey D, et al. Variability of the Lateral Femoral Cutaneous Nerve: An Anatomic Basis for Planning Safe Surgical Approaches. *Clinical Anatomy*. 2010; 23(3), 304–311. doi: 10.1002/ca.20943.
26. Carai A, Fenu G, Sechi E, et al. Anatomical Variability of the Lateral Femoral Cutaneous Nerve: Findings from a Surgical Series. *Clinical Anatomy*. 2009; 22(3), 365–370. doi: 10.1002/ca.20766.
27. Moritz T, Prosch H, Berzaczky D, et al. Common Anatomical Variation in Patients with Idiopathic Meralgia Paresthetica: A High Resolution Ultrasound Case-Control Study. *Pain Physician*. 2013; 16(3): E287–E293.
28. Standring, S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice, 41st ed.; Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2015.
29. Seror P, Seror R. Meralgia paresthetica: clinical and electrophysiological diagnosis in 120 cases. *Muscle & Nerve*. 2006; 33(5): 650-654. doi:10.1002/mus.20507
30. Kesserwani H. Meralgia Paresthetica: A Case Report With an Update on Anatomy, Pathology, and Therapy. *Cureus*. 2021;13(3):e13937. doi: 10.7759/cureus.13937.
31. Krause KH, Flemming M, Scheglmann K. Alopecia in meralgia paraesthetica. *Hautarzt*. 1987; 38(8): 474–476.
32. Zhou L, Siao P. Lateral femoral cutaneous neuropathy caused by prone positioning to treat COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Muscle&Nerve*. 2021;63(6):E50-E52. doi:10.1002/mus.27202
33. Nouraei SAR, Anand B, Spink G, et al. A novel approach to the diagnosis and management of meralgia paresthetica. *Neurosurgery*. 2007; 60(4): 696–700. doi:10.1227/01.NEU.0000255392.69914.F7.
34. Butler DS. The neurodynamic techniques. *Orthopedic Physical Therapy Products*; 2005.
35. Parmar MS. Hip huggers' tingling thighs. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* [Internet]. 2003; 168(1): 16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC139307/>
36. Craig A. Entrapment Neuropathies of the Lower Extremity. *Physical Medicine & Rehabilitation Journal*. 2013; 5(5): S31-S40. doi:10.1016/j.pmrj.2013.03.029.
37. Boon AJ, Bailey PW, Smith J, et al. Utility of ultrasound-guided surface electrode placement in lateral femoral cutaneous nerve conduction studies. *Muscle & Nerve*. 2011;44(4):525–530. doi:10.1002/mus.22102.
38. Ahmed MS, Varrassi G, Hadjiconstanti D, et al. The Diagnosis and Management of Meralgia Paresthetica: A Narrative Review. *Pain and Therapy*. 2025; 14(1): 103-119. doi:10.1007/s40122-024-00693-4.
39. Tataroglu C, Coban A, Sair A, et al. Inguinal segmental nerve conduction of the lateral femoral cutaneous nerve in healthy controls and in patients with meralgia paresthetica. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019; 67: 40–45. doi: 10.1016/j.jocn.2019.06.027

40. Po HL, Mei SN. Meralgia paresthetica: the diagnostic value of somatosensory evoked potentials. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1992; 73(1): 70–72.
41. Seror P. Lateral femoral cutaneous nerve conduction V somatosensory evoked potentials for electrodiagnosis of meralgia paresthetica. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 1999; 78(4): 313–316. doi:10.1097/00002060-199907000-00004.
42. Seror P. Somatosensory evoked potentials for the electrodiagnosis of meralgia paresthetica. *Muscle & Nerve*. 2004; 29(2): 309–312. doi:10.1002/mus.10536.
43. Wongmek A, Shin S, Zhou L. Skin biopsy in assessing meralgia paresthetica: short report. *Muscle & Nerve*. 2016; 53(4): 641–643. doi: 10.1002/mus.25044
44. Bollinger A. Meralgia paraesthetica: Clinical picture and pathogenesis based on 158 personal cases [German]. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*. 1961; 87:58-102
45. Becciolini M, Pivec C, Riegler G. Ultrasound of the lateral femoral cutaneous nerve: a review of the literature and pictorial essay. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2022; 41(5): 1273–1284. doi: 10.1002/jum.15809.
46. Aravindakannan T, Wilder-Smith EP. High-resolution ultrasonography in the assessment of meralgia paresthetica. *Muscle & Nerve*. 2012;45(3):434–435. doi: 10.1002/mus.22328.
47. Suh DH, Kim DH, Park JW, et al. Sonographic and electrophysiologic findings in patients with meralgia paresthetica. *Clinical Neurophysiology*. 2013;124(7):1460–1464. doi: 10.1016/j.clinph.2013.02.003
48. Chhabra A, Del Grande F, Soldatos T, et al. Meralgia paresthetica: 3-Tesla magnetic resonance neurography. *Skeletal Radiology*. 2013; 42(6): 803–808. doi: 10.1007/s00256-012-1557-4.
49. Schönberg B, Huscher D, Temaj E, et al. In-patient treatment of meralgia paresthetica in Germany between 2005 and 2018— prevalence, patient characteristics and types of interventions. 72 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) 2021; Joint Meeting mit der Polnischen Gesellschaft für Neurochirurgie.
50. Ruiter GCW, Oosterhuis JWA, Vissers ThFH, et al. Unusual causes for meralgia paresthetica: systematic review of the literature and single center experience. *Neurosurgical Review*. 2023; 46(1): 107. doi: 10.1007/s10143-023-02023-2.
51. Kitchen C, Simpson J. Meralgia paresthetica. A review of 67 patients. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1972;48(5):547-555. doi:10.1111/j.160 0-0404.1972.tb07575.x.
52. Massey E. Sensory Mononeuropathies. *Seminars in Neurology*. 1998;18(02):177-183. doi:10.1055/s-2008-104 0871
53. Fisher AP, Hanna M. Transcutaneous electrical nerve stimulation in meralgia paresthetica of pregnancy. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology (BJOG)*. 1987;94(6):603-605. doi:10.1111/j.1 471-0528.1987.tb03161.x
54. Tagliafico A, Serafini G, Lacelli F, et al. Ultrasound-guided treatment of meralgia paresthetica (lateral femoral cutaneous neuropathy): Technical description and results of treatment in 20 consecutive patients. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2011;30(10):1341-1346. doi:1 0.7863/jum.2011.30.10.1341
55. Haim A, Pritsch T, Ben-Galim P, et al. Meralgia paresthetica: A retrospective analysis of 79 patients evaluated and treated according to a standard algorithm. *Acta Orthopaedica*. 2006;77(3):482-486. doi:10.1 080/17453670610046433

56. Philip CN, Candido KD, Joseph NJ, et al. Successful treatment of meralgia paresthetica with pulsed radiofrequency of the lateral femoral cutaneous nerve. *Pain Physician*. 2009;12(5):881-885.
57. Dalmau-Carolà J. Treatment of meralgia paresthetica with pulsed radiofrequency of the lateral femoral cutaneous nerve. *Pain Physician*. 2009;12(6):1025-1026. doi:10.36076/ppj.2009/12/1025
58. Lee JJ, Sohn JH, Choi HJ, et al. Clinical Efficacy of Pulsed Radiofrequency Neuromodulation for Intractable Meralgia Paresthetica. *Pain Physician*. 2016;19(3):173-179.
59. Yektaş A, Balkan B. Clinical efficacy of pulsed radiofrequency, methylprednisolone and pulsed radiofrequency+methylprednisolone neuromodulation for intractable meralgia paresthetica. *Pamukkale Medical Journal*. 2018; 11(1):33-41. Doi: 10.5505/ptd.2017.65002
60. Barna SA, Hu MM, Buxo C, et al. Spinal cord stimulation for treatment of meralgia paresthetica. *Pain Physician*. 2005; 8(3): 315-318. doi:10.36076/ppj.2005/8/315
61. Dalal S, Berger AA, Orhurhu V, et al. Peripheral nerve stimulation for the treatment of meralgia paresthetica. *Orthopedic Reviews(pavia)*. 2021; 13(2): 24437. doi: 10.52965/001c.24437.
62. Langford B, Mauck WD. Peripheral nerve stimulation: a new treatment for meralgia paresthetica. *Pain Medicine*. 2021; 22(1): 213–216. Doi: 10.1093/pm/pnaa326.
63. de Ruiter GCW, Kloet A. Comparison of effectiveness of different surgical treatments for meralgia paresthetica: Results of a prospective observational study and protocol for a randomized controlled trial. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2015;134:7-11. doi:10.1016/j.clineuro.2015.04.007.
64. Emamhadi M. Surgery for Meralgia Paresthetica: neurolysis versus nerve resection. *Turkish Neurosurgery*. 2012; 22(6): 758-762. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.6068-12.4.
65. Khalil N, Nicotra A, Rakowicz W. Treatment for meralgia paraesthetica. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 12(12): CD004159. doi: 10.1002/14651858.CD004159.pub3.
66. Lu VM, Burks SS, Heath RN, et al. Meralgia paresthetica treated by injection, decompression, and neurectomy: a systematic review and meta-analysis of pain and operative outcomes. *Journal of Neurosurgery*. 2021; 135(3): 912–922. doi: 10.3171/2020.7.JNS202191.
67. Tagliafico AS, Torri L, Signori A. Treatment of meralgia paresthetica (Lateral Femoral Cutaneous Neuropathy): A meta-analysis of ultrasound-guided injection versus surgery. *European Journal of Radiology*. 2021;139:109736. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109736
68. Dhull P, Tewari AK, Upreti V, et al. Botulinum toxin for meralgia paresthetica in type 2 diabetes. *Diabetes&Metabolic Syndrome*. 2013; 7(1): 1–2. Doi: 10.1016/j.dsx.2013.02.028.
69. Alexander RE. Clinical effectiveness of electroacupuncture in meralgia paraesthetica: a case series. *Acupuncture in Medicine*. 2013;31(4):435–439. doi: 10.1136/acup-med-2013-010395.
70. Kalichman L, Vered E, Volchek L. Relieving symptoms of meralgia paresthetica using kinesio taping: a pilot study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2010;91(7):1137–1139. doi: 10.1016/j.apmr.2010.03.013.

71. Gupta A, Muzumdar D, Ramani PS. Meralgia paraesthetica following lumbar spine surgery: A study in 110 consecutive surgically treated cases. *Neurology India*. 2004;52(1): 64-66.
72. Ercan S, Ataizi ZS, Ertılav K. The Correlation of Meralgia Paresthetica and Spinal Surgery in Prone Position. *Turkish Neurosurgery*. 2020;30(1): 89-93. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.26919-19.3.
73. Zhou L, Siao P. Lateral femoral cutaneous neuropathy caused by prone positioning to treat COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Muscle&Nerve*. 2021;63(6):E50-E52. doi:10.1002/mus.27202.
74. Bellinghausen AL, LaBuzetta JN, Chu F, et al. Lessons from an ICU recovery clinic: two cases of meralgia paresthetica after prone positioning to treat COVID-19-associated ARDS and modification of unit practices. *Critical Care*. 2020;24(1):580. doi:10.1186/s13054-020-03289-4.
75. Juhl CS, Ballegaard M, Bestle MH, et al. Meralgia Paresthetica after Prone Positioning Ventilation in the Intensive Care Unit. *Case Reports in Critical Care*. 2016; 2016:7263201. doi:10.1155/2016/7263201.
76. Ellis J, Schneider JR, Cloney M, et al. Lateral Femoral Cutaneous Nerve Decompression Guided by Preoperative Ultrasound Mapping. *Cureus*. 2018;10(11): e3652. doi:10.7759/cureus.3652.
77. Kurz LT, Garfin SR, Booth RE. Harvesting autogenous iliac bone grafts: A review of complications and techniques. *Spine*. 1989; 14(12):1324-1331. doi: 10.1097/00007632-198912000-00009.
78. Mirovsky Y, Neuwirth M. Injuries to the lateral femoral cutaneous nerve during spine surgery. *Spine*. 2000; 25(10):1266-1269. doi: 10.1097/00007632-200005150-00011.
79. Hutchins FL Jr, Huggins J, Delaney ML. Laparoscopic myomectomy-an unusual cause of meralgia paresthetica. *Journal of the American Association Gynecologic Laparoscopists*. 1998; 5(3): 309-311. doi: 10.1016/s1074-3804(98)80039-x.
80. Ivins GK. Meralgia paresthetica, the elusive diagnosis: Clinical experience with 14 adult patients. *Annals of Surgery*. 2000; 232(2):281-286. doi: 10.1097/00000658-200008000-00019.
81. Peters G, Larner AJ. Meralgia Paresthetica Following Gynecologic and Obstetric Surgery. *International Journal of Gynecology&Obstetrics*. 2006; 95(1):42-43. doi: 10.1016/j.ijgo.2006.05.025.
82. Kavanagh D, Connolly S, Fleming F, et al. Meralgia Paraesthetica Following Open Appendectomy. *Irish Medical Journal*. 2005; 98(6): 183-185.
83. Peters G, Larner AJ. Meralgia paresthetica following gynecologic and obstetric surgery. *International Journal of Gynecology&Obstetrics*. 2006; 95(1): 42-43. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.05.025>
84. Rajabally YA, Farrell D. Bilateral meralgia paraesthetica following repeated laparotomies. *European Journal of Neurology*. 2003; 10(3): 330-331. doi: 10.1046/j.1468-1331.2003.00581.x.
85. Paul F, Zipp F. Bilateral meralgia paresthetica after cesarian section with epidural analgesia. *Journal of Peripheral Nervous System*. 2006; 11(1): 98-99. doi: 10.1111/j.1085-9489.2006.00073.x
86. Grace DM. Meralgia paresthetica after gastropasty for morbid obesity. *Canadian Journal of Surgery*. 1987; 30(1):64-65.

87. Polidori L, Magarelli M, Tramutoli R (2003) Meralgia paresthetica as a complication of laparoscopic appendectomy. *Surgical Endoscopy*. 2003;17(5):832. doi: 10.1007/s00464-002-4279-1
88. Stöhr M (1996) Iatrogene Nervenläsionen, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 42
89. Berlit P, Stöhr M (2019) Periphere Nervenläsionen an der unteren Extremität. In: Berlit P (Hrsg) Klinische Neurologie, 4. Aufl. Springer, Berlin, S 484–485.
90. Heidenreich W, Lorenzoni E. Injury of the lateral cutaneous nerve of the thigh. A rare complication following gynecologic surgery. *Geburtshilfe Frauenheilkd*.1983; 43(12):766–768. doi: 10.1055/s-2008-1036749.
91. Hohenfellner R. Nerve injuries in urological surgery. *Georgian Medical News*. 2007; 143:7–11
92. Lukojanova A (2007): Iatrogene Nervenläsionen in der Gynäkologie. Dissertation MHH
93. Warner MA, Martin JT, Schroeder DR, et al. Lower-extremity motor neuropathy associated with surgery performed on patients in a lithotomy position. *Anesthesiology*. 1994; 81(1):6–12. doi: 10.1097/00000542-199407000-00004.
94. Warner MA, Warner DO, Harper CM, et al. Lower extremity neuropathies associated with lithotomy positions. *Anesthesiology*. 2000; 93(4):938–942. doi: 10.1097/00000542-200010000-00010.
95. Peker S, Ay B, Sun I, et al. Meralgia paresthetica: complication of prone position during lumbar disc surgery. *Internet Journal of Anesthesiology*. 2003; 8:1–4. doi:10.5580/233f
96. Levy BJ, Tauberg BM, Holtzman AJ, et al. Reducing lateral femoral cutaneous nerve palsy in obese patients in the beach chair position: effect of a standardized positioning and padding protocol. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgery*. 2019; 27(12): 437–443. doi: 10.5435/JAAOS-D-17-00624.
97. Christie F, Quasim T, Cowan R, et al. Meralgia paraesthetica in intensive care unit survivors of COVID 19. *Anaesthesia*. 2021; 76(5): 712–713. doi: 10.1111/anae.15355.
98. Diamond KB, Weisberg MD, Ng MK, et al. COVID-19 peripheral neuropathy: a report of three cases. *Cureus*. 2021; 13(9): e18132. doi: 10.7759/cureus.18132.
99. Marinelli L, Mori L, Avanti C, et al. Meralgia paraesthetica after prone position ventilation in a patient with COVID-19. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2020; 7(12): 002039. doi: 10.12890/2020_002039.
100. Nersesjan V, Amiri M, Lebech AM, et al. Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. *Journal of Neurology*. 2021; 268(9): 3086–3104. doi: 10.1007/s00415-020-10380-x.
101. Müller-Vahl H. Lagerungsbedingte Nerven- schäden. *Anaesthesiologie&Intensivmedizin*. 2010; 51:664–678
102. Ziaie J. Meralgia paresthetica syndrome as a complication of transfemoral coronary angiography. *Archives of Iranian Medicine*. 2002, 5:122-123.
103. Auriacombe M, Dhopes V, Yagnik P. Meralgia pares- thetica syringectica. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 1991; 265(21):2807–2808. doi:10.1001/jama.1991.03460210053015
104. Schnatz P, Wax JR, Steinfeld JD, et al. Meralgia paresthetica: an unusual complication of post-cesarean analgesia. *Journal of Clinical Anesthesia*. 1999;11(5): 416–418. doi:10.1016/ s0952-8180(99)00066-5

105. Laguey A, Ouallet JC. Meralgia paresthetica after subcutaneous injection of glatiramer acetate. *Muscle&Nerve*. 2015; 52(1):150–151. doi:10.1002/mus.24614
106. Arends S, Wirtz PW. Meralgia paresthetica in subcutaneous interferon alpha treatment. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2016; 18(1):44. doi: 10.1097/CND.0000000000000125.
107. Butler R, Webster MW. Meralgia paresthetica: an unusual complication of cardiac catheterization via the femoral artery. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2002; 56(1):69–71. doi: 10. 1002/ccd.10149
108. Oh SI, Kim EG, Kim SJ. An unusual case of bilateral meralgia paresthetica following femoral cannulations. *Neurointervention*. 2017; 12(2):122–124. doi: 10.5469/neuroint. 2017.12.2.122.
109. Otschi K, Itoh Y, Tsujino A, Kikuchi S. Case report: meralgia paresthetica in a baseball pitcher. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2008; 466(9): 2268–2270. doi: 10.1007/s11999-008-0307-3
110. Massey EW. Meralgia paraesthetica. An unusual case. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*.1977; 237(11):1125–1126.
111. Ulkar B, Yildiz Y, Kunduracioglu B. Meralgia paresthetica: a long-standing performance-limiting cause of anterior thigh pain in a soccer player. *The American Journal of Sports Medicine*. 2003; 31(5): 787–789. doi: 10.1177/03635465030310052601
112. Park JW, Kim DH, Hwang M, et al. Meralgia paresthetica caused by hip-huggers in a patient with aberrant course of the lateral femoral cutaneous nerve. *Muscle&Nerve*. 2007; 35(5):678–680. doi: 10.1002/mus.20721
113. de Guerre LEVM, Sadiqi S, Leenen LPH, et al. Injuries related to bicycle accidents: an epidemiological study in The Netherlands. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2020; 46(2):413– 418. doi: 10.1007/s00068-018-1033-5