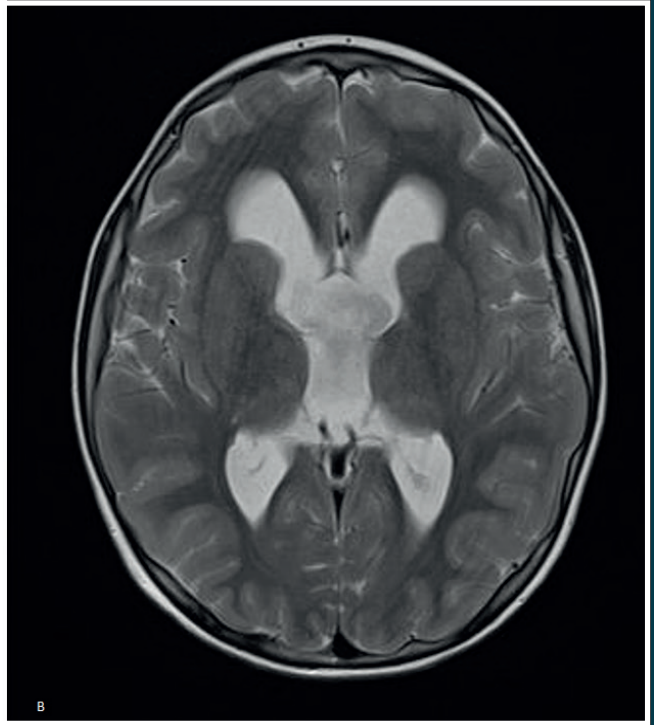
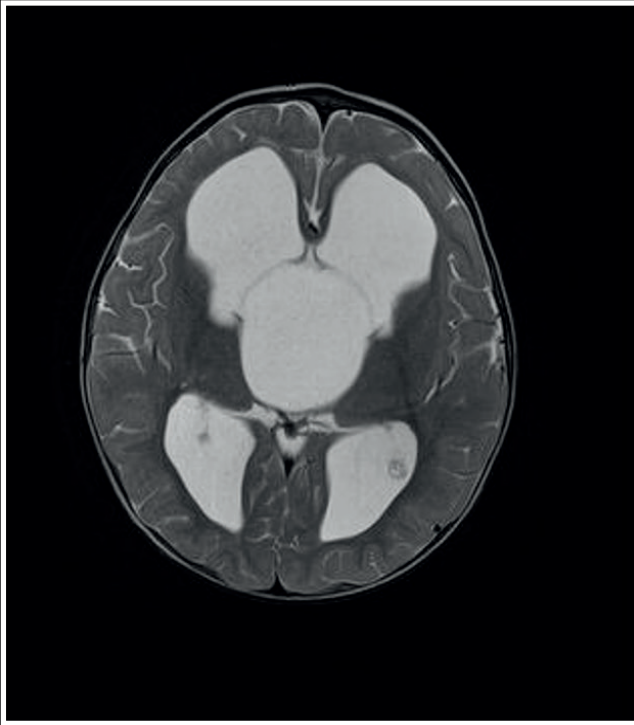


Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi Journal of Nervous System Surgery



İmtiyaz Sahibi / Owner

Sinir Sistemi Cerrahisi Derneği adına /
On Behalf of Nervous System Surgery Society Owner
Prof. Dr. S. Çağatay Önal

Editörler / Editors

Prof. Dr. Serdar Kabataş, PhD (C)
SBÜ Gaziosmanpaşa EAH Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği
E-posta: kabatasserdar@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-2691-6861

Prof. Dr. Erdiñ Civelek, PhD (C)
SBÜ Gaziosmanpaşa EAH Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği
E-posta: civsurgeon@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-3988-4064

Editör Yardımcıları / Associate Editors

Prof. Dr. Ender Köktekir
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi
Kliniği
E-posta: enderkoktekirns@selcuk.edu.tr
ORCID: 0000-0002-6442-6663

Doç. Dr. Necati Kaplan
Reyap Hastanesi Çorlu Beyin ve Sinir Cerrahisi
E-posta: n.kaplan@reyaphastanesi.com.tr
ORCID: 0000-0001-5672-0566

Uzm. Dr. Furkan Diren
SBÜ Gaziosmanpaşa EAH Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği
E-posta: furkandiren@yahoo.com
ORCID: 0000-0001-6169-9722

Uzm. Dr. Ömer Özdemir
SBÜ Gaziosmanpaşa EAH Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği
E-posta: dromerozdemir1982@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3783-0203

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Administrator

Prof. Dr. Serdar Kabataş

Yayının Türü / Publication Type

Yaygın Süreli Yayın / International peer-reviewed journal

Yayıncı / Publisher

Sinir Sistemi Cerrahisi Derneği / Nervous System Surgery
Society

Yayıncı Adres / Publisher Address

Abide-i Hürriyet Cad. No:149 A Kat:7 D:28 Şişli/İstanbul
Türkiye
E-posta: info@sinirsistemicerrahisi.com
Tel: 0212 230 47 55
Web: www.sinirsistemicerrahisi.com

Yayıncılık Hizmetleri / Publishing Services

Akdema Bilişim Yayıncılık ve Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.
E-posta: bilgi@akdema.com
Tel: 0533 166 80 80
Web: www.akdema.com

ISSN 1306-4126

Cilt / Volume: 7 Sayı / Number: 2 Yıl / Year: 2021



Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi
www.sscdergisi.org

Journal of Nervous System Surgery
www.sscdergisi.org

Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi, Sinir Sistemi Cerrahisi
Derneği'nin yayın organıdır.

Dergi dört ayda bir yılda 3 sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) olarak
yayımlanan açık erişim, ücretsiz ve hakemli bir dergidir.

Yayın politikaları ve yazım rehberine
www.sscdergisi.org adreslerinden ulaşılabilir.

Journal of Nervous System Surgery is the publication of
Nervous System Surgery Society.

It is published three times a year (April, August, December)
SSCD is an open access, free and peer-reviewed Journal

You can reach publication policies and writing guide from
www.sscdergisi.org

©Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve
illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve
çoğaltılma hakları Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi'ne aittir. Yazılı ön izin
olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması
yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne uymaktadır.

©All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including
in the electronic media, of all communications, papers, photographs
and illustrations appearing in this journal belong to Journal of Nervous
System Surgery. Reproduction without prior written permission of
part or all of any material is forbidden. The journal complies with the
Professional Principles of the Press.

Danışma Kurulu / Advisory Board



Prof. Dr. Mine ADAŞ

Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Endokrinoloji Kliniği

Prof. Dr. Ziya Cüneyt AKAR

Acıbadem Sağlık Grubu Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç. Dr. Osman AKDEMİR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Tunç AKKOÇ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji ve İmmünoloji BD

Tolga AKKOÇ

TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü

Doç. Dr. Yener AKYUVA

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. İhsan ANIK

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç. Dr. Yavuz ARAS

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç. Dr. Fatih AYDEMİR

Bursa Şehir Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. İsmail Hakkı AYDIN

Emekli Öğretim Üyesi Beyin ve Sinir Cerrahisi

Prof. Dr. Orhan BARLAS

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç. Dr. Yaşar BAYRİ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Mehmet BOZKURT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik ve Rekonstruktif Cerrahisi Kliniği

Doç. Dr. Halil CAN

Medicine Hospital Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç. Dr. Tufan CANSEVER

Serbest Hekim
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç. Dr. Perçin CAŞKAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik ve Rekonstruktif Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Savaş CEYLAN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Evrim COŞKUN

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

Doç. Dr. Burak ÇABUK

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Fatih Ersay DENİZ

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç. Dr. Tolga Turan DÜNDAR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç. Dr. Necati Ömer DEVELİOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Emrah EGEMEN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Reşat Serhat ERBAYRAKTAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Nurperi GAZİOĞLU

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji AD

Prof. Dr. Mustafa Kemal HAMAMCIOĞLU

Emekli Öğretim Üyesi Beyin ve Sinir Cerrahisi

Prof. Dr. Kemal Tanju HEPGÜL

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Ali Nail İZGİ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Hakan KARABAĞLI

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Erdal KARAÖZ

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre ve Doku Mühendisliği Araştırma Uygulama Merkezi

Doç. Dr. Fatma Ela KESKİN

İstanbul Florence Nightingale Hastanesi Endokrinoloji Kliniği

Prof. Dr. Türker KILIÇ

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç. Dr. Alparslan KIRIK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç. Dr. Murat KİRAZ

Hitit Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Cengiz KUDAY

Serbest Hekim
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Murat MÜSLÜMAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Danışma Kurulu / Advisory Board



Prof. Dr. Ali Ender OFLUOĞLU

Serbest Hekim
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Demet OFLUOĞLU

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

Prof. Dr. Metin ORAKDOĞEN

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. M. Bülent ÖNAL

Serbest Hekim
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Selami Çağatay ÖNAL

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Enver ÖZDEMİR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Güzin ÖZDEMİR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Koray ÖZDUMAN

Acıbadem Sağlık Grubu Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Serdar ÖZGEN

Acıbadem Sağlık Grubu Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Erkin ÖZGİRAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Emin ÖZYURT

Serbest Hekim
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. M Necmettin PAMİR

Acıbadem Sağlık Grubu Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç. Dr. Pulat Akın SABANCI

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Altay SENCER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç. Dr. Hikmet Turan SUSLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç. Dr. Mevlüt Özgür TAŞKAPILIOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Zafer TOKTAŞ

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Üzm. Dr. Halil TOPLAMAOĞLU

Serbest Hekim
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Doç. Dr. Bekir TUĞCU

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Cem YILMAZ

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Kemal YÜCESOY

Serbest Hekim
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Prof. Dr. Kasım Zafer YÜKSEL

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

İçindekiler / Contents

Editörden / Editorial

Serdar Kabataş, Erdinç Civelek..... V

Derleme / Review

Cushing hastalığının etyopatogenezinde genomik değişiklikler ve moleküler mekanizmalar

Genomic alterations and molecular mechanisms in the etiopathogenesis of Cushing's Syndrome

Sera Kayacan, Melek Öztürk, Fatma Kaya Dağistanlı, Nurperi Gazioğlu 45-55

Parkinson hastalığının hayvan modelleri ve kök hücre temelli deneysel çalışmalar

Animal models of Parkinson's disease and stem cell-based experimental studies

Gülseli Berivan Sezen, Erdinç Civelek, Serdar Kabataş, Furkan Diren, Tunç Akkoç..... 56-66

Araştırma Makalesi / Research Article

Effectiveness and success rates of endoscopic third ventriculostomy in patients under 2 years old

Endoskopik üçüncü ventrikülostominin 2 yaş altı hastalarda etkinliği ve başarı oranları

Murat Ertaş, Derya Karaoğlu Gündoğdu, Mert Şahinoğlu, Ender Köktekir, Hakan Karabağlı 67-71

Perkütan vertebroplastik uygulanan postmenopozal hastalarda osteoporozla eşlik eden sistemik hastalıklar

Systemic diseases accompanying osteoporosis in postmenopausal patients undergoing percutaneous vertebroplasty

Özkan Özger, Necati Kaplan..... 72-77

Olgu Sunumu / Case Report

Spinal intradural endodermal kist

Spinal intradural endodermal kist

Esin Yiğitbaşı, Nuket Özkavruk Eliyatkin, Varol Aydın, Yelda Özsunar Dayanır 78-82

Sinir Sistemi Cerrahisi Derneği'mize ait dergimizin 2021 yılı ikinci sayısını uzun uğraşlardan ve çabalardan sonra çıkarabildiğimiz için oldukça mutluyuz.

Bu süreçte, başta dernek başkanımız Sn. Prof. Dr. S. Çağatay Önal olmak üzere, dernek yönetim kurulumuza ve dernek olarak çalışmaya yeni başladığımız fakat çalışmalarından dolayı bizlere oldukça ivme katan Akdema Bilişim ve Yayıncılık'a sonsuz teşekkür ederiz.

Saygıdeğer meslektaşlarımızın dergimize ve dolayısıyla derneğimize değerli katkıları; dergimizin yayınının sürdürülebilirliği açısından yadsınamaz öneme sahiptir. Bu katkılarımızın artarak devam etmesini diliyoruz.

Saygılarımızla,
Prof. Dr. Serdar Kabataş
Prof. Dr. Erdinç Civelek



Cushing hastalığının etyopatogenezinde genomik değişiklikler ve moleküler mekanizmalar

Genomic alterations and molecular mechanisms in the etiopathogenesis of Cushing's Syndrome

Sera Kayacan¹*, Melek Öztürk¹*, Fatma Kaya Dağistanlı¹*, Nurperi Gazioğlu²*

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
²İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul.

Atf/Cite as: Kayacan S, Öztürk M, Kaya Dağistanlı F, Gazioğlu N. Cushing hastalığının etyopatogenezinde genomik değişiklikler ve moleküler mekanizmalar. J Nervous Sys Surgery 2021;7(2):45-55.

Geliş tarihi/Received: 13.05.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 26.10.2021 **Yayın tarihi/Publication date:** 30.10.2021

ÖZ

Hipofiz bezinin ön bölümü (adenohipofiz) vücudumuzdaki diğer iç salgı bezlerinin çalışmasını kontrol eden, 5-7 mm büyüklüğünde bir salgı bezidir. Adenohipofiz, çeşitli trofik hormonları salgılamak üzere farklılaşmış hücreler içerir. Bu hücrelerin çeşitli genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerle etkileşimi sonucunda çoğunluğu iyi huylu olan hipofiz tümörleri (hipofiz adenomları) ortaya çıkabilir. Hipofiz adenomları arasında tanı ve tedavisi en zor olarak bilinen ACTH-salgilayan adenomlar böbreküstü bezini aşırı uyarak kontrolsüz miktarda kortizol salgılanmasına neden olur. Vücutta yol açtığı değişikliklere Cushing hastalığı adı verilir. Cushing hastalığının USP8, USP48, EGFR, p16, p21 gibi birçok farklı genin işlevinin kaybolmasına bağlı olarak ortaya çıktığı bilinmektedir. Bunun dışında ilgili genlerin metillenmesi ve asetillenmesi gibi çeşitli epigenetik modifikasyonlar ve miRNA'lar gibi çeşitli düzenleyicilere maruz kalması sonucunda da Cushing hastalığı görülmektedir. Bu genlerin ve proteinlerin işlevlerinin belirlenmesi sayesinde yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Cushing, ACTH, Hipofiz Adenomu

ABSTRACT

The pituitary gland is a 5-7 mm-sized gland that controls the secretion of many different hormones in the body. Pituitary tumors, most of which are benign (pituitary adenomas), may occur as a result of the interaction of different types of cells hosted by the pituitary gland with various genetic, epigenetic and environmental factors. Difficult to diagnose and treat of these pituitary adenomas is Cushing's disease, which occurs as a result of excessive secretion of cortisol. It is known that Cushing's disease occurs due to the loss of function of many different genes such as USP8, USP48, EGFR, p16, p21. In addition, Cushing's disease is seen as a result of exposure to various epigenetic modifications such as methylation and acetylation of related genes and various

Sorumlu yazar/Corresponding author: Sera Kayacan, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul. serakayacan@gmail.com / 0000-0002-5582-1135

ORCID:

M. Öztürk 0000-0002-6227-1688, **F. Kaya Dağistanlı** 0000-0002-4672-8721, **N. Gazioğlu** 0000-0001-7785-8628

© Telif hakkı Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi.

Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı (CC-BY) ile lisanslanmıştır.

© Copyright Journal of Nervous System Surgery.

Licensed by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY).

regulators such as miRNAs. By determining the functions of these genes and proteins, new treatment strategies will be developed and diagnosis and treatment of pituitary tumors will be facilitated.

Keywords: Cushing, ACTH, Pituitary Adenoma

GİRİŞ

Hipofiz bezi, oral ektodermin invajinasyonu sonucu oluşan ön hipofiz ve nöroektodermden köken alan arka hipofiz olmak üzere iki bölümden oluşur. Vücudun ihtiyacına göre birçok farklı hormonun salgılanmasını ve düzenlenmesini, merkezi sinir sistemi-hipotalamus-hipofiz aksı üzerinden kontrol eder. Embriyolojik dönemde hipofiz bezi iki farklı yapıdan gelişmektedir. Bu yapılar, bukkofaringeal membran önünde, stomodeum tavanında yer alan ektodermal bir yapı olan Rathke kesesinden hipofiz ön lobu (adenohipofiz) ve diensefalon tabanından gelişen hipofiz arka lobudur (nörohipofiz) ⁽¹⁰⁾.

Hipofiz bezinde hormon sentez ve salgılanmasının yapıldığı esas bölge hipofiz bezinin yaklaşık %80'ini kapsayan adenohipofizdir ve gonadotrop, kortikotrop, laktotrop, somatotrop ve tirotrop olmak üzere beş farklı hücre tipi içerir ⁽¹⁰⁾. Adenohipofizde yer alan bu farklı hücre tipleri, hipofiz bezinin gelişimi sırasında birtakım transkripsiyon faktörlerinin kontrolü altında farklılaşarak meydana gelir. Örneğin, gonadotropların farklılaşması için SF1 transkripsiyon faktörünün ifadesi gerekli iken, gonadotrop ve tirotrop farklılaşması GATA2 kontrolü altındadır. Büyüme hormonu (GH), tiroid uyarıcı hormon (TSH), lüteinleştirici hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH), prolaktinin salınımı *PROP-1* geninin ifadesi ile doğrudan ilişkilidir. *PROP1* geninde meydana gelen mutasyonlara bağlı olarak bu hormonların eksikliği ile karşılaşılabilir. Bu genin ürünü olan PIT-1, somatotrop, laktotrop, tirotrop hücrelerin farklılaşmasında rol oynar. T-pit/Tbx19 ise kortikotropların farklılaşmasını sağlar ⁽¹⁷⁾.

Ön hipofiz bezi, kortizol ve androjen steroidlerin salınmasını kontrol eden Adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid hormonlarının üretimini kontrol eden TSH, FSH ve LH üretimini kontrol eden gonadotropin hormonlar, meme dokusunda süt üretimini başlatan prolaktin, vücutta kemik büyümesi, beyin ve diğer dokuların gelişmesini düzenleyen GH'yi kontrol eder. Arka hipofiz ise, böbreklerdeki su dengesini ve kan basıncını kontrol eden antidiüretik hormon (ADH-vasopressin), doğum esnasında uterus kaslarının kasılmasını sağlayarak doğum sürecini başlatan oksitosinin düzenlenmesini ve salınmasını kontrol eder. Bunun yanında, ön ve arka hipofiz bezleri arasındaki orta hipofiz bezinin hücreleri ise melanin üretimini kontrol eden melanosit uyarıcı hormon (MSH) üretiminde görev alır.

Hipofiz adenomları herediter (kalıtsal), sporadik (kendiliğinden) veya ailesel sendromlar şeklinde ortaya çıkabilir. Hipofiz bezinin genetik, epigenetik ve çevresel koşullar tarafından etkilenmesi sonucunda üç farklı kategoride hastalık ortaya çıkar.

1. Hipofiz bezinin bir veya birden fazla hormonu gereğinden fazla üretmesi sonucu ortaya çıkabilen Cushing hastalığı (ACTH hormonunun fazla salınması sonucu), akromegali (büyüme hormonunun fazla salınması sonucu) ve prolaktinoma (prolaktin hormonunun fazla salınması sonucu), klinik olarak hormon üretmeyen adenomlar (sessiz hipofiz adenomları) olarak tanımlanan fonksiyonel olmayan hipofiz adenomları (NFA-non-functioning pituitary adenoma)

2. Hipofiz bezinin bir veya birden fazla hormonu gereğinden az üretmesi sonucu ortaya çıkabilen

ve yetişkinlerde görülen büyüme hormonu eksikliği, *Diabetes Insipidus* ve hipopitüarizmdir.

3. Hipofiz bezinin büyüklüğünün ve şeklinin değişmesine neden olan boş sella sendromu olarak sınıflandırılabilir.

Hipofiz bezinin iyi huylu tümörleri (hipofiz adenomu) olarak adlandırılan iyi huylu tümörler, beyinde en çok sellar ve parasellar bölgede görülmekte olup, primer beyin tümörlerin yaklaşık %10-15'inden sorumludur⁽¹⁹⁾. Yıllık görülme sıklığı 8,2-14,7/100.000 arasındadır. Hipofiz adenomlarının belirtileri 2 ana grupta toplanabilir: 1. Salgıladıkları hormonun fazlalığına bağlı özel belirtiler, 2. Tümörün kitlesinin komşu anatomik yapılara basısına bağlı baş ağrısı, görme alanı defektleri, görme netliğinin bozulması, gözkapasının düşmesi veya çift görme, halsizlik gibi genel belirtiler. Cushing hastalığında tümörlerin yarısına yakını MR'da gösterilemeyecek kadar küçük veya <5 mm. şüpheli lezyonlardır. Nadiren makroadenom (>1 cm.) görülür. Cushing hastalığının belirtileri arasında gövdesel kilo artışı, kilo verememe, yüzde kızarıklık, şişlik, aydede yüz, sırtta ve boynun yanında yağ birikmesi, mor renkli çatlaklar, kas güçsüzlüğü, saçlarda incelmeye, cildin kolay berelenmesi sayılabilir. Ayrıca hipertansiyon, diyabet eğilimi ve osteoporoz metabolik komplikasyonları arasındadır ve eğer ayırıcı tanısı oldukça zor olan hastalığın tanı ve tedavisi gecikirse kalp ve beyin damarlarında trombo-embolilere bağlı mortalite 5 yılda %50 civarındadır.

HİPOFİZ ADENOMLARININ GENETİK ALT YAPISI

Hipofiz adenomlarının gelişiminde gen kopya sayısı değişimleri (copy number variations-CNV), miRNAlar, genlerin metillenme durumlarındaki değişimler gibi farklı genetik ve

epigenetik etmenler araştırılmıştır⁽³⁵⁾. Hipofiz tümörlerinin nedeni ailesel olabileceği gibi, sporadik de olabilir.

Ailesel izole hipofiz adenomları (*FIPA; Familial Isolated Pituitary Adenoma*), çoklu endokrin neoplazi tip 1 (*MEN1; Multiple Endocrine Neoplasia Type 1*), çoklu endokrin neoplazi tip 2A/2B (*MEN2A/2B; Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A/2B*), çoklu endokrin neoplazi tip 4 (*MEN4; Multiple Endocrine Neoplasia Type 4*), Carney Kompleksi (*CNC – Carney Complex*), McCune-Albright (*MAS*), *DICER1*, Tuberoz skleroz (*TSC - Tuberous Sclerosis*), X'e bağlı akrojigantizm (*X-LAG; X-linked acroigantism*), Nörofibromatozis Tip I (*NF1; Neurofibromatosis Type I*), 3PA (*3P Association*) gibi sendromlar ailesel kalıtım gösterir (Tablo 1)⁽³⁵⁾.

Cushing Hastalığı: Moleküler Temeli

İlk olarak Amerikalı beyin cerrahı Harvey W. Cushing tarafından "Poliglandüler Sendrom" şeklinde tanımlanmış olan Cushing sendromu (CS), kanda yüksek kortizol değerlerinin yol açtığı belirtilere verilen addır. Cushing sendromunun nedenleri arasında hastaya tedavi amacıyla kortikosteroid verilmesi (eksojen CS) olabileceği gibi ACTH bağımlı (hipofiz bezinin bazofil adenomu, nadiren ektopik ACTH veya CRH salgılayan tümörler) veya bağımsız (sürrenal tümörü) endojen nedenler de olabilir. En sık rastlanan nedeni ACTH-salgılayan bazofil hipofiz adenomu olup bu durum Cushing hastalığı olarak tanımlanmıştır^(5,24,32).

Cushing Sendromunun Karakteristik Özellikleri

Kırmızı yüz, yüz ve gövdede yağlanmış bölgeler, vücutta stria adı verilen mor çizgilenmeler, kol ve bacaklarda cilt altı yağ dokusunun azalmasına bağlı olarak incelmeye, kol ve bacaklar, dokularda ödem, yüksek tansiyon, yüksek kolesterol seviyeleri, osteoporoz ve kırık riskinde artış,

Tablo 1. Hipofiz adenomları ile ilişkili ailesel sendromlar⁽³⁵⁾

Ailesel sendrom	İlgili gen	Kromozomal yerleşim	Hipofiz tümörlerinin oluşumdaki görevi
3 P ilişkisi	<i>SDHx, VHL, MEN1, RET ve MAX</i>	5p15.33 (<i>SDHA</i>) 1p36.13 (<i>SDHB</i>) 11q23.1 (<i>SDHD</i>) 11q12.2 (<i>SDHAF2</i>) 3p25.3 (<i>VHL</i>) 11q13.1 (<i>MEN1</i>) 11q13.1 (<i>RET</i>) 14q23.3 (<i>MAX</i>)	Genin türüne göre farklı işlevleri bulunur. SDHx: mitokondriyal kompleks II'de işlevseldir, Krebs döngüsü ile enerji üretiminde işlevseldir, electron transferi vasıtasıyla solunum zincirine katılır VHL: tümör baskılayıcı, MAX: Myc ile ilişkili faktör X, hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozda rol oynar
Ailesel izole hipofiz adenom (FIPA)	<i>AIP</i>	11q13.2	cAMP sentezinde işlev
Carney kompleksi	<i>PRKARIA</i>	17q24.2	PKA'nın alfa alt düzenleyici birimidir, etkinliğini kaybederse düzenleyici alt birim katalitik alt birimden ayrılır ve PKA etkinliği çok artar.
Çoklu endokrin neoplazi tip 1	<i>MEN1</i>	11q13.1	Tümör baskılayıcı; hücre çoğalması, genom stabilitesi ve gen transkripsiyonunda yer alır.
Çoklu endokrin neoplazi Tip 2A/2B	<i>RET</i>	10q11.21	Proto-onkogen; tirozin kinaz aktivitesi olan transmembran reseptördür
Çoklu endokrin neoplazi tip 4	<i>CDKN1B</i>	12p13.1	Tümör baskılayıcı, hücre döngüsünün düzenlenmesinde.
DICER1	<i>DICER1</i>	14q32.13	Çift iplikli RNA'yı küçük enterferans RNA haline getiren RNA endoribonükleazdır.
McCune-Albright	<i>GNAS</i>	20q13.32	cAMP-düzenleyici protein; etkin hale gelmesi sonucunda cAMP seviyeleri artar ve protein kinaz A'yı (PKA) etkin hale gelir
Nörofibromatöz tip 1	<i>NF1</i>	17q11.2	Ras ile ilişkili (Ras/Raf/MEK and Ras/PI3K/TSC/mTOR) yolaklarda Ras-GTPaz etkinleştirici protein.
Tüberoz skleroz	<i>TSC1, TSC2</i>	9q34.13 (<i>TSC1</i>) 16p13.3 (<i>TSC2</i>)	PI3K/Akt etkinleşmesine katılır, mTOR inhibisyonunda görevi vardır.
X'e bağlı akrogigantizm	<i>GPR101</i>	Xq26.3	G-proteine eşlenik almaçtır, mutasyonu sonucunda cAMP/PKA yoluyla devamlı etkin hale geçerek sürekli hücre çoğalmasına neden olur.

sırt ve boynun arkasında yağ birikimi (bufalo boyun), jinekolojik sorunlar, kadınlarda yüz, meme, karın ve bel bölgelerinde tüylenmenin artması, erkeklerde azalmış libido ve fertilitate, cinsel, ruhsal ve kardiyovasküler problemler sayılabilir. Ancak her hastada bu semptomlar görülmeyeceğinden, hastalığı teşhis etmek güç olabilir^(5,32).

Hasta hikayesi, fiziksel muayene ve laboratuvar sonuçlarına göre yapılmaktadır. En sık kullanılan laboratuvar testleri 24 saatlik idrarda serbest kortizol ve gece saatlerinde tükürükte kortizol seviyelerinin ölçülmesidir. Her iki testte de kortizol seviyelerinin yüksek olması Cushing hastalığını düşündürmektedir. Bunlara ek olarak düşük doz deksametazon baskılama testi (Low-dose dexamethasone suppression test -LDDST) ve deksametazon-CRH (kortikotropin salgılayan

hormon) testleri de kortizol seviyelerinin ölçülmesinde kullanılan temel tarama testleridir⁽²⁴⁾. Cushing sendromun ortaya çıkmasına neden olan etmenlerin (hipofizer, ektoptik veya adrenal köken) tespit edilmesi için kanda ACTH seviyeleri ölçülür. Düşük ACTH seviyeleri, sebebin olasılıkla adrenal tümör kaynaklı olduğunu gösterir. ACTH seviyelerinin normal veya yüksek çıkması ise problemin hipofiz bezi kaynaklı olduğunu düşündürür. Ektoptik tümörlerde ise çok yüksek ACTH düzeyleri dikkat çekicidir.

Kortizol ve ACTH (Adrenokortikotropik hormon)

Cushing hastalığının ortaya çıkmasındaki en büyük etkenlerden biri kanda kortizol seviyelerinin çok yükselmesidir. Sıklıkla

“stres hormonu” olarak adlandırılan kortizol (*11 β ,17 α ,21-Trihydroxypregn-4-ene-3,20-dione*), glukokortikoid sınıfına ait olan ve kolesterolden sentezlenen, immün sistem, metabolizma ve strese karşı verilen cevapta etkin bir rolü olan steroid yapıda bir hormondur. İnsan da dahil olmak üzere birçok memeli hayvanda özellikle adrenal bezin *zona fasciculata* bölgesinde üretilse de, diğer dokularda da az miktarda üretilir. Neredeyse her hücre üzerinde kortizole özgü reseptörler bulunur ve etki ettiği hücre tipine bağlı olarak farklı görevleri bulunabilir ⁽³⁶⁾. Kortizol salınımı vücutta birbirileri ile ilişkili olan üç temel bölge ile kontrol edilir. Bunlar; beyinde hipotalamus, hipofiz bezi ve adrenal bezlerdir. Buna hipotalamik-hipofiz-adrenal aks (hypothalamic-pituitary-adrenal axis-HPA) adı verilir. Kanda kortizol seviyeleri düştüğünde, hipotalamus’tan kortikotropin salgılayan hormon (corticotropin releasing hormone-CRH) salınması komşu adenohipofizden adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salınmasını tetikler. ACTH vasküler sistem vasıtasıyla adrenal kortekse taşınır. ACTH kortizol sentezini ve diğer glukokortikoidlerin, mineralokortikoid aldosteron ve dehidroepiandrosteron sentezini uyarır. Gece-gündüz ayırımının yapıldığı diüurnal döngü esnasında üretilir ve kan şekeri konstantrasyonu düştüğünde ve stres miktarı arttığı zaman salgılanır. Bu nedenle kortizol seviyesi 24 saatlik bir süre içerisinde büyük oranda değişiklik gösterir ⁽¹⁴⁾.

Kanda kortizol seviyeleri yükseldiğinde, hipotalamustan CRH’ın ve hipofizden de ACTH’ın salgılanması baskılanır. Böylece, ACTH seviyeleri düşerek kortizol seviyelerinin de azalması sağlanır. Kortizol sirkadyen ritmi takip eder ve tükürükten ölçüm yapılması halinde sağlıklı sonuçlar elde edilebilir ⁽³²⁾. Viral enfeksiyonlar sitokinler ile HPA ekseninin aktivasyonu ile kortizol seviyesini yükseltebilir. Uzun süreli yoğun aerobik egzersiz kortizol

seviyelerini geçici olarak yükseltebilir ve glukoneogenezi, dolayısıyla kan şekeri seviyelerini arttırabilir. Ancak bu yükseliş geçici olup, yemek yedikten sonra normal seviyelerine düşer. Artışın sürekli olması halinde ise insülinin etkisini yok eder ve karaciğerde, ayrıca böbrek ve ince bağırsakta glukoneogenezi uyararak hiperglisemiye neden olabilir ⁽¹⁵⁾. Ayrıca glukoz taşıyıcılarından (transporter) özellikle GLUT4 hücre membranına taşınmasını azaltarak glukozun kullanımını da engeller ve insülin direncine neden olur ⁽²⁷⁾.

Ağır travma veya stres de kortizol seviyelerini arttırabilir ⁽¹⁸⁾. Enflamasyona neden olan maddelerin salınımını engelleyerek immün sistemi baskılar, yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmasında görev yapar. Kortizol dolaylı olarak karaciğer ve kastaki glikojenolizi detetikler. Kortizolün seviyesinin uzun süre boyunca yüksek miktarlarda kalması kas hücrelerinin yıkılmasına ve proteolize (proteinlerin parçalanması) neden olabilir. Kortizol seviyesindeki artışlar lipid metabolizmasını ciddi oranda etkileyebilir ⁽³⁶⁾.

CUSHİNG SENDROMU VE İMMÜNİTE

Kortizolün ilaç formundaki hali olan hidrokortizon, enflamatuvar ve romatoid hastalıklar ayrıca allerji gibi B-hücre aracılı antikor cevabının aşırı olmasına bağlı olarak ortaya çıkan durumların tedavisinde kullanılabilir. Devamlı yüksek miktarda kortizole maruz kalmak vücutta allostatik yükü arttırarak immün sistemi zayıflatabilir ⁽²⁾. Antijen sunan hücrelerin ve yardımcı T1 (T helper-Th1) hücreler tarafından üretilen interlökin (IL)-12, interferon (IFN)-gama, IFN- α , ve TNF- α ’nın üretilmesini baskılamak, Th2 hücreler tarafından IL-4, IL-10 ve IL-13’ün üretilmesini tetikler. Bu durum genel bir immün baskılama yerine Th2 hücreli immün cevabın başlamasını sağlar ⁽¹⁾. Kortizol kemik oluşumunu azaltır, uzun vadede osteoporozu neden olur.

Kortizol glomerular filtrasyon seviyesini artırır, böbreklerden renal plazma akışını artırır bu da fosfat atımını hızlandırır, sodyum ve su geri alımını ve potasyum atımını artırır. Adrenalinle birlikte çalışarak kısa süreli hafıza oluşumunda iş görür. Ancak uzun süre yüksek kortizol seviyesi hipokampusu zarar vererek öğrenme seviyesini düşürebilir.

GENETİK VE EPİGENETİK

Cushing hastalığının oluşumunda birçok çevresel, genetik ve epigenetik etmenler rol oynayabilir. Çevresel etmenler arasında çevre kirliliği, alkol, stres ve UV ışınlar uzun süreli maruziyet sayılabilirken, genetik etmenler DNA'daki nokta mutasyonları, gen ifadesinde meydana gelen değişimler, DNA hasarı ve kırıkları, DNA tamir mekanizmasında bozukluklar, kromozomal delesyonlar sayılabilir. DNA'nın yapısını değiştirmemekle birlikte işlevini değiştiren metillenme, asetillenme, histon modifikasyonları gibi epigenetik değişiklikler de sendromun ortaya çıkmasında önemli bir rol oynayabilir ⁽⁶⁾.

Hipofiz tümörlerinin gelişiminde *CABLES1*, *p16*, *p18*, *p21*, *p27*, *USP8*, *BRAF*, *USP48*, *GNAS*, *p53* gibi hipofiz adenomları ile ilişkili olan bazı genler tanımlanmıştır (Tablo 2).

***CABLES1* (CDK5 ve ABL enzim substrat 1 / CDK5 and ABL enzyme substrate 1)**

18q11.2-q12.1 kromozom bölgesinde lokalize olan ve siklin bağımlı kinazları reseptör olmayan tirozin kinazlar ile bağlayabilen, siklin bağımlı kinazların aktivitesini arttırarak hücre çoğalmasını ve büyümesini kontrol eden bir genidir. Cables1 proteini p53 ailesi proteinleri olan 14-3-3 ve β -katenin ile ilişkiye girerek hücre döngüsünde ve birçok farklı kanser türünün gelişiminde rol oynamaktadır ⁽¹⁶⁾.

***AIP* (Aryl hidrokarbon reseptör etkileşimli protein / Aryl hydrocarbon receptor interacting protein)**

11q13.2 kromozom bölgesinde yerleşik olan bir genidir. Her ne kadar genin ürünü olan proteinin işlevi tam bilinmese de, aril hidrokarbon reseptörü de dahil olmak üzere birçok farklı protein ile etkileştiği ve kompleksler yaptığı gösterilmiştir. Bu sayede hücre büyümesi, bölünmesi, çoğalması gibi görevler yapmakta, ayrıca tümör baskılayıcı olarak da işlev yapmaktadır. FIPA'lı hastaların en az %20'sinde AIP geninin mutasyonun bulunduğu bildirilmiştir ⁽⁴⁾. Ayrıca Cushing hastalığı olan bireylerde de *AIP* geninin mutasyonları olduğu rapor edilmiştir ^(8,25,26).

***P16* (CDKN2A, siklin-bağımlı kinaz inhibitörü 2A / cyclin-dependent kinase inhibitor 2A)**

9p21.3 bölgesinde bulunan ve *p53* ve *RB1* gibi iki kritik hücre döngüsünü düzenleyen bir genidir. *CDKN2A*, okuma çerçevesindeki değişikliğe bağlı olarak siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p16(INK4) ve p53'ü stabilize eden protein olan p14(ARF) proteinlerini kodlar. *P53*'ten son en sık görülen tümör baskılayıcı genidir. Gendeki mutasyon sonucu melanoma, hipofiz tümörleri, meme kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser türü görülmektedir ⁽³¹⁾.

***P18* (CDKN2C, siklin-bağımlı kinaz inhibitörü 2C / cyclin-dependent kinase inhibitor 2C)**

1p32.3 bölgesinde yerleşik olan ve ürünü aynı p16 gibi siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan bir genidir. *CDKN2C* de *INK4* gen ailesinin bir üyesi olup, bu genin ürünü olan protein CDK4 ve CDK6 ile bağlanarak siklin bağımlı kinazların aktivitesini baskılar ve böylece hücre büyümesini kontrol altına alarak tümör baskılayıcı bir rol üstlenir. *P18* geninin mutasyonu sonucunda farklı kanser türleri görülebilmektedir ⁽⁴⁰⁾.

Tablo 2. Hipofiz adenomları ile ilişkili genler ⁽³⁵⁾

Gen	Kromozomal yerleşim	Hipofiz tümörlerinin oluşumundaki rolü
<i>AIP</i>	11q13.2	cAMP sentezinde işlevseldir.
<i>BRAF</i>	7q34	Tirozin kinaz aktivitesi olan proto-onkogendir. MAPK etkinleşmesinde ve POMC ifadesinin artmasında görevi vardır.
<i>GNAS</i>	20q13.32	cAMP- düzenleyici protein, etkinleşmesi sonucu cAMP seviyeleri artar ve protein kinaz A etkin hale geçer.
<i>PIK3CA</i>	3q26.32	PI3K/AKT yolağında görevlidir, hücre yaşamı, büyümesi, çoğalması ve metabolizmasında işlevseldir.
<i>TP53</i>	17p13.1	Tümör baskılayıcıdır, hücre döngüsü, apoptoz ve genomic stabilitede işlevi vardır.
<i>USP48</i>	1p36.12	Deubikütinlenmede, MAPK etkinleşmesinde ve POMC ifadesinin artmasında görevi vardır.
<i>USP8</i>	15q21.2	EGFR'nin deubikütinleşmesinde görevlidir, işlev kazandıran mutasyonlar sonucunda EGFR ve POMC gen ifadeleri artar.

P21 (CDKN1A, siklin-bağımlı kinaz inhibitörü 1C / cyclin dependent kinase inhibitor 1C)

6p21.2 bölgesinde lokalize olan bir gen dir. Ürünü olan protein (CIP1/WAF1) siklin bağımlı kinaz inhibitörüdür ve DNA hasarında ifadesini arttırarak CDK2, CDK1 ve CDK4/6'ya bağlanır ve hücre döngüsünün durmasını sağlar. *P53* ile birlikte bilinen en etkin tümör baskılayıcı genlerden biridir. *P21* seviyelerinin prolaktinomalı hastalarda arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle prolaktinoma tedavisinde p21'i hedeflemek hastalığın tedavisi için kullanılabilir ⁽⁹⁾.

P27 (CDKN1B, siklin-bağımlı kinaz inhibitörü 1B / cyclin dependent kinase inhibitor 1B)

12p13.1 bölgesinde lokalize olan bir gen dir. Ürünü olan protein (KIP1) siklin bağımlı kinaz inhibitörü ve bir tümör baskılayıcıdır. Siklin E/CDK2 veya siklin D/CDK4 komplekslerine bağlanarak hücre döngüsünün durdurulmasında işlevseldir. *P21* ile birlikte prolaktinomalı hastalarda ifadesinin arttığı ⁽⁹⁾, bu gende meydana gelen mutasyonlar sonucunda MEN4 sendromunun ortaya çıktığı gösterilmiştir ⁽³⁷⁾.

USP8 (Ubikutin spesifik proteaz 8 / Ubiquitin specific protease 8)

15q21.2 kromozom bölgesinde yerleşik olan ve ubikutine özgü proteaz kodlayan bir gen dir. *USP8* geninin 14. eksonunda meydana gelen heterozigot somatik mutasyonların adrenokortikotrop hormon

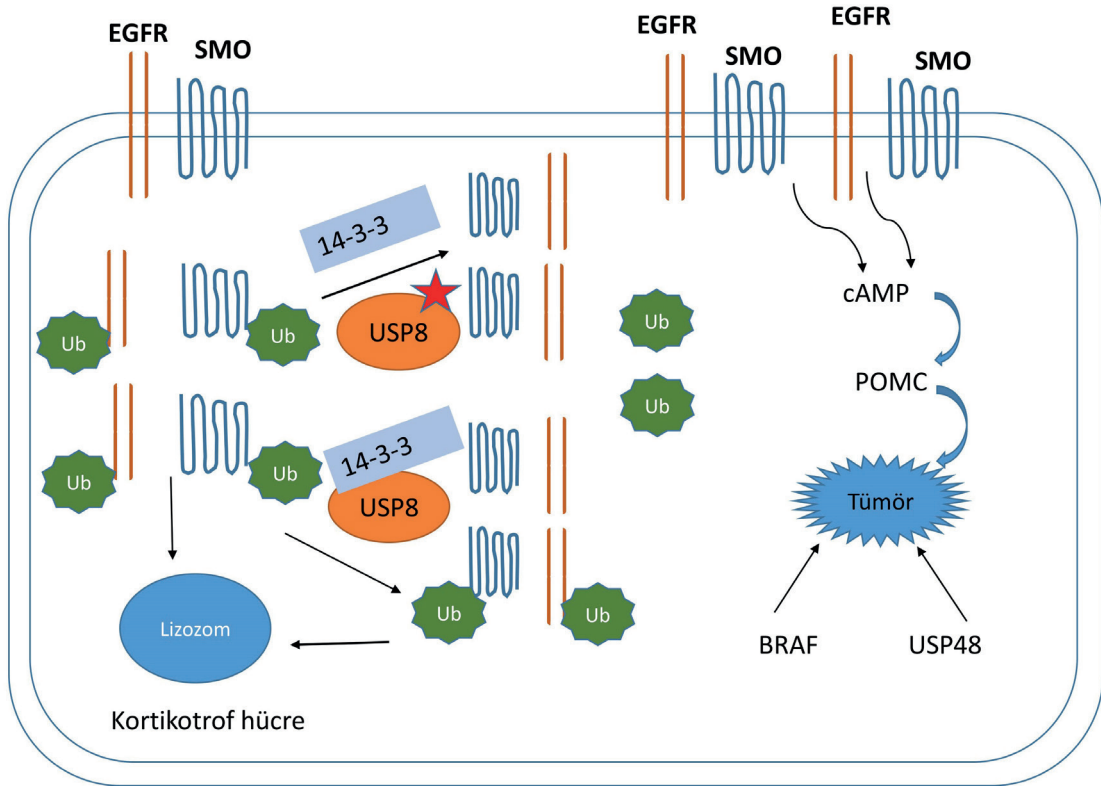
salgılayan (ACTH) hipofiz tümöründe (Cushing hastalığında) etkin rol oynadığı gösterilmiştir (Resim 1). Buna göre, *USP8* geninde mutasyon olan hastalarda EGFR proteininin ve ACTH'nin öncülü olan Pro-opiomelanokortin (POMC) seviyelerinin arttığı, bunun da bir hipofiz adenomu olan Cushing hastalığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir ^(6,21). *USP8* geninin mutasyonları kortikotrop adenomlu hastaların %35-62'sinde tespit edilmiştir ^(21,28).

BRAF (B-raf proto onkogen, serin treonin kinaz / B-Raf proto oncogene, serine threonine kinase)

7q.34 bölgesinde yerleşik olan ve B-raf adlı bir protein kodlayan bir proto-onkogendir. Protein esas olarak bir serin-treonin protein kinaz olup, MAPK/ERK sinyal yolağında görev alır ve hücre büyümesinde doğrudan görevlidir. Bilinen 30'dan fazla *BRAF* mutasyonu bulunmakla birlikte, özellikle *BRAF* V600E beyin tümörü de dahil olmak üzere meme, over, kolon gibi birçok farklı kanser türünde görülmektedir ⁽³⁴⁾. Bu mutasyonu taşıyan kanser türlerinin tedavisinde kullanılmak üzere özellikle *BRAF* inhibitörleri (Vemurafenib, Sorafenib, Dabrafenib) geliştirilmektedir ^(20,30).

USP48 (Ubikutin spesifik peptidaz 48 / Ubiquitin specific peptidase 48)

1p36.12 bölgesinde yerleşik olan bir gen olup, ürünü olan protein ubikutine özgü bir proteazdır ve hücre büyümesi, farklılaşma ve genomun



Resim 1. USP8'in hipofiz tümörogenezindeki rolü

Kortikotrop hücrelerdeki tümörojenik mekanizma. USP8, EGFR ve Smoothened (SMO) gibi hedef proteinlerden ubikutinleri çıkarır, böylece hücrelerin proteazomda degradasyonunu engeller ve hücre yüzeyine geri dönmelerini sağlar. EGFR ve SMO'nun etkinliği artınca cAMP ve POMC seviyeleri arttırır. USP8 mutasyona uğradığı zaman ise 14-3-3 proteinine bağlanamaz ve EGFR ile SMO'nun deubikutinlenmesi, dolayısıyla da bu proteinlerin hücre yüzeyinde ifadesi artar. BRAF'ın işlev kazandıran ve USP48'in mutasyonları da USP8'inkine benzer bir ol oynar (Chang'dan modifiye edilerek) ⁽⁶⁾.

bütünlüğünün korunmasında önemli rolleri olan bir gendir. USP48 proteini de, USP8 ve BRAF proteinlerinin yaptığı gibi ACTH'ın öncül molekülü olan POMC'yi üreten genin promotörüne bağlanarak genin ifadesini ve transkripsiyonunu arttırmakta, bu da Cushing dahil olmak üzere ACTH salgılayan tümör oluşumunu hızlandırmaktadır ⁽⁷⁾.

GNAS1 (Guanin Nükleotid Bağlayıcı Protein, Alfa Uyarıcı Aktivite Polipeptidi 1 / Guanine Nucleotide-Binding Protein, Alpha-Stimulating Activity Polypeptide 1)

20q13.32 kromozom bölgesinde yerleşik olan ve farklı promotörlerde ve alternatif kırılımda kullanılabilecek olan transkriptler üreten kompleks bir lokustur. Bu bölgeden

üretile en bilinen ürün G protein olarak da bilinen Guanin nükleotid bağlayıcı proteinin alfa altbirimini kodlayan Gs- α 'dır. GNAS'ın aktivitesini kaybetmesi sonucunda psödohipoparatiroidizm Ia, Ib ve Ic (PHP-Ia, -Ib, -Ic), psödopsödohipoparatiroidizm (PPHP), ilerleyici kemik heteroplazisi (progressive osseous heteroplasia-POH), ve osteoma kütis (osteoma cutis-OC) gibi hastalıklar, ayrıca çeşitli kanser türleri görülebilir ^(12,23).

P53

17p13.1 kromozom bölgesinde kalıtılan ve insan kanser türlerinde belki en çok çalışılan tümör baskılayıcı gendir. Normal bir hücrede p53 bir ubikutin ligaz olan MDM2 ile ilişkisi sayesinde inaktif durumdadır ve transkripsiyonu

baskılanmış haldedir. Ancak fosforillenme ve asetillenme gibi posttranslasyonel aktiviteler sayesinde p53 aktivitesini kazanarak hücre döngüsünde kritik bir rol oynar. Hücre döngüsünün durdurulması, DNA tamirinin başlatılması, apoptozun başlatılması gibi son derece kritik bir göreve sahip olup, genin mutasyonu sonucunda üretilen p53 proteini hatalı olacağından tüm bu süreçler sekteye uğrayabilmekte, bu da hücrenin kaderini ciddi oranda etkileyebilmektedir ⁽³³⁾. MDM2'nin hipofiz tümörlerinde doğrudan p53 ile etkileşerek hücre çoğalmasını arttırdığı, apoptozu baskıladığı gösterilmiştir. Bu nedenle, hipofiz tümörlerinin tedavisinde MDM2-p53 birlikteliği hedeflenebilir ⁽³⁸⁾. Ayrıca, MDM2/p53 kompleksinin mir-219a-2-3p tarafından baskılanabildiği düşünüldüğünde, miRNA'ların da hipofiz tümörlerinin tanısında bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülebilir. Ayrıca, hipofiz adenomlarının patolojik incelemesinde p53'ün genellikle negatif olduğu, çok nadir görülen hipofiz karsinomlarının tümünde pozitif olduğu gözlenmiştir. Bundan dolayı, 2004 DSÖ sınıflamasında hipofiz tümörlerinin p53 pozitifliğinin agresif seyir kriteri olarak belirtilmiş olduğu görülmektedir, ancak yeni sınıflamada yer almamaktadır ^(22,29,39).

miRNAlar

Hipofiz adenomlarının gelişmesinde bazı miRNA'ların da etkin bir rol oynadıkları gösterilmiştir. miRNAlar tek zincirli 20-22 nükleotid uzunlukta olan küçük düzenleyici moleküllerdir. Etkilerini hedef genin 3'UTR bölgesine bağlanıp genin etkinliğini artırarak veya baskılayarak gösterebilirler ⁽³⁾. Bazı miRNAlar onkogenleri veya tümör baskılayıcı genleri hedefleyerek hücre farklılaşmasını ve apoptozu doğrudan etkilemektedir. Örneğin miR-410-3p gonadotrop ve kortikotrop hipofiz tümörlerinde bir onkomir olarak, ancak somatotrop hipofiz tümörlerinde tümör baskılayıcı olarak görev

yaptığı gösterilmiştir ⁽¹¹⁾. Benzer olarak, miR-524-5p'nin PTTG genini hedefleyerek fonksiyonel olmayan hipofiz adenomunda (NFA), miR-424 ve miR-503'ün *CDC25A*'yı hedefleyerek NFA'da, miR-34'ün *AIP* genini hedefleyerek büyüme hormonu salgılayan adenomda, miR-410'un *CCNBI* genini hedefleyerek folikül stimulan hormon/lüteinleştirici hormon adenomunda, miR26a'nın *PLAG1*, miR23b'nin *HMG2*, miR-130b'nin *CCNA2* genlerini hedefleyerek NFA, GH, FSH, LH tipi hipofiz adenomlarında etkin olduğu belirtilmiştir ⁽³⁾.

EPİGENETİK

DNA'nın yapısını değiştirmeyen, ancak işlevini önemli ölçüde etkileyen epigenetik değişiklikler de hipofiz tümörlerinin oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Örneğin DNA'ya metil gruplarının taşınmasını sağlayan DNA metil transferazlar (DNMTler) genlerin ilgili bölgelerini sessizleştirerek gen ifadesini azaltmakta, histon asetilazlar (HATlar) ve histon deasetilazlar (HDAC) devamlı ilgili genlerin histonlarını asetilleyip deasetilleyerek transkripsiyonel işlemleri ve gen ifadelerini değiştirmektedir. Ayrıca histon sitrillenmeleri de kromatin ifadesi üzerinde rol oynamaktadır ⁽¹³⁾. Bu değişikliklere ek olarak, *CDK1*, *P16*, *P18*, *P21*, *RBI*, *ZAC1*, *GADD45*, *FGFR2*, *WIF1*, *BMP4*, *MEG3A*, *PTAG*, *PTTG1*, *RASSF1A*, gibi birçok birçok farklı genin promotör bölgesinde meydana gelen metillenmenin de hipofiz tümörlerinde etkin rol oynayabileceği kanıtlanmıştır ^(13,37).

SONUÇ

Hipofiz adenom tümörogenezi, genetik ve epigenetik değişikliklerin rol oynadığı karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte pek çok tümör baskılayıcı gen, onkogen, hücre döngüsü genleri, transkripsiyon faktörleri, çeşitli mutasyonlar, epigenetik düzenleyicileri ve

mikroRNA'ların yer aldığı tanımlanmış olsa da halen Cushing hastalığının moleküler temelinde aydınlatılamamış noktalar bulunmaktadır.

Cushing hastalığının tanı ve tedavisi için yeni yaklaşımların geliştirilmesi amacıyla, hipofiz adenomu patogenezinde yer alan moleküler olayların aydınlatılması ve bunun için ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çıkar çatışması: Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal destek: Çalışmamızda finansal destek alınmamıştır.

Conflict of interest: There is no conflict of interest in our study.

Funding: No financial support was received in our study.

KAYNAKÇA

1. Assaf AM, Al-Abbassi R, Al-Binni M. Academic stress-induced changes in Th1- and Th2-cytokine response. *Saudi Pharm J* 2017; 25(8): 1237-1247. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.09.009>
2. Berger M, Taylor S, Harriss L, Campbell S, Thompson F, Jones S, et al. Hair cortisol, allostatic load, and depressive symptoms in Australian Aboriginal and Torres Strait Islander people. *Stress* 2019; 22(3): 312-320. <https://doi.org/10.1080/10253890.2019.1572745>
3. Beylerli O, Beeraka NM, Gareev I, Pavlov V, Yang G, Liang Y, et al. MiRNAs as noninvasive biomarkers and therapeutic agents of pituitary adenomas. *Int J Mol Sci* 2020; 21(19). <https://doi.org/10.3390/ijms21197287>
4. Bilbao Garay I, Daly AF, Egaña Zunzunegi N, Beckers A. Pituitary disease in AIP mutation-positive Familial Isolated Pituitary Adenoma (FIPA): A kindred-based overview. *J Clin Med* 2020; 9(6). <https://doi.org/10.3390/jcm9062003>
5. Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, Brue T. Cushing's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 41. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-41>
6. Chang M, Yang C, Bao X, Wang R. Genetic and epigenetic causes of pituitary adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 596554. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.596554>
7. Chen J, Jian X, Deng S, Ma Z, Shou X, Shen Y, et al. Identification of recurrent USP48 and BRAF mutations in Cushing's disease. *Nat Commun* 2018; 9(1): 3171. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05275-5>
8. Dinesen PT, Dal J, Gabrovská P, Gaustadnes M, Gravholt CH, Stals K, et al. An unusual case of an ACTH-secreting macroadenoma with a germline variant in the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP) gene. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015; 2015: 140105. <https://doi.org/10.1530/edm-14-0105>
9. Dong W, Li J, Liu Q, Liu C, Li C, Song G, et al. P21(Waf1/Cip1) and p27(Kip1) are correlated with the development and invasion of prolactinoma. *J Neurooncol* 2018; 136(3): 485-494. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2683-6>
10. El Sayed S A, Fahmy MW, Schwartz J, Physiology, Pituitary Gland, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
11. Grzywa T M, Klicka K, Rak B, Mehlich D, Garbicz F, Zieliński G, et al. Lineage-dependent role of miR-410-3p as oncomiR in gonadotroph and corticotroph pituitary adenomas or tumor suppressor miR in somatotroph adenomas via MAPK, PTEN/AKT, and STAT3 signaling pathways. *Endocrine* 2019; 65(3): 646-655. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01960-7>
12. Haldeman-Englert CR, Hurst CE, Levine MA. Disorders of GNAS Inactivation, in *GeneReviews*(®), M P Adam, et al., Editors. 1993, University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.: Seattle (WA).
13. Hauser BM, Lau A, Gupta S, Bi WL, Dunn IF. The Epigenomics of Pituitary Adenoma. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 290. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00290>
14. Hewagalamulage SD, Lee TK, Clarke IJ, Henry BA. Stress, cortisol, and obesity: a role for cortisol responsiveness in identifying individuals prone to obesity. *Domest Anim Endocrinol* 2016; 56 Suppl: S112-20. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2016.03.004>
15. Hill EE, Zack E, Battaglini C, Viru M, Viru AHackney AC. Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest* 2008 31(7): 587-91. <https://doi.org/10.1007/bf03345606>
16. Huang JR, Tan GM, Li Y, Shi Z. The emerging role of Cables1 in cancer and other diseases. *Mol Pharmacol* 2017; 92(3): 240-245. <https://doi.org/10.1124/mol.116.107730>
17. Ilahi S, Ilahi TB. Anatomy, Adenohypophysis (Pars Anterior, Anterior Pituitary), in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
18. Kotozaki Y, Kawashima R. Effects of the Higashi-Nihon earthquake: posttraumatic stress, psychological changes, and cortisol levels of survivors. *PLoS One* 2012; 7(4): e34612. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034612>
19. Lim CT, Korbonits M. Update on the clinicopathology of pituitary adenomas. *Endocr Pract* 2018; 24(5): 473-488. <https://doi.org/10.4158/ep-2018-0034>

20. Liu H, Nazmun N, Hassan S, Liu X, Yang J. BRAF mutation and its inhibitors in sarcoma treatment. *Cancer Med* 2020; 9(14): 4881-4896. <https://doi.org/10.1002/cam4.3103>
21. Ma ZY, Song ZJ, Chen JH, Wang YF, Li SQ, Zhou LF, et al. Recurrent gain-of-function USP8 mutations in Cushing's disease. *Cell Res* 2015; 25(3): 306-17. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.20>
22. Miermeister CP, Petersenn S, Buchfelder M, Fahlbusch R, Lüdecke DK, Hölsken A, et al. Histological criteria for atypical pituitary adenomas - data from the German pituitary adenoma registry suggests modifications. *Acta Neuropathol Commun* 2015; 3: 50. <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0229-8>
23. Möhlendick B, Schmid KW, Siffert W. The GNAS SNP c.393C>T (rs7121) as a marker for disease progression and survival in cancer. *Pharmacogenomics* 2019; 20(7): 553-562. <https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0199>
24. Nishioka H, Yamada S. Cushing's Disease. *J Clin Med* 2019; 8(11). <https://doi.org/10.3390/jcm8111951>
25. Niyazoglu M, Sayitoglu M, Firtina S, Hatipoglu E, Gazioglu N, Kadioglu P. Familial acromegaly due to aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP) gene mutation in a Turkish cohort. *Pituitary* 2014; 17(3): 220-6. <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0493-1>
26. Ozkaya HM, Comunoglu N, Sayitoglu M, Keskin FE, Firtina S, Khodzhaev K, et al. Germline mutations of aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP) gene and somatostatin receptor 1-5 and AIP immunostaining in patients with sporadic acromegaly with poor versus good response to somatostatin analogues. *Pituitary* 2018; 21(4): 335-346. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0876-4>
27. Piroli GG, Grillo CA, Reznikov LR, Adams S, McEwen BS, Charron MJ, et al. Corticosterone impairs insulin-stimulated translocation of GLUT4 in the rat hippocampus. *Neuroendocrinology* 2007; 85(2): 71-80. <https://doi.org/10.1159/000101694>
28. Reincke M, Sbierra S, Hayakawa A, Theodoropoulou M, Osswald A, Beuschlein F, et al. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease. *Nat Genet* 2015; 47(1): 31-8. <https://doi.org/10.1038/ng.3166>
29. Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol* 2007; 156(2): 203-16. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02326>
30. Schreck KC, Grossman SA, Pratilas CA. BRAF mutations and the utility of RAF and MEK inhibitors in primary brain tumors. *Cancers (Basel)* 2019; 11(9). <https://doi.org/10.3390/cancers11091262>
31. Serra S, Chetty R. p16. *J Clin Pathol* 2018 71(10): 853-858. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2018-205216>
32. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol* 2015; 7: 281-93. <https://doi.org/10.2147/cep.S44336>
33. Stein Y, Rotter V, Aloni-Grinstein R. Gain-of-function mutant p53: All the roads lead to tumorigenesis. *Int J Mol Sci* 2019; 20(24). <https://doi.org/10.3390/ijms20246197>
34. Tan YH, Liu Y, Eu KW, Ang PW, Li WQ, Salto-Tellez M, et al. Detection of BRAF V600E mutation by pyrosequencing. *Pathology* 2008; 40(3): 295-8. <https://doi.org/10.1080/00313020801911512>
35. Tatsi C, Stratakis CA. The Genetics of Pituitary Adenomas. *J Clin Med* 2019; 9(1). <https://doi.org/10.3390/jcm9010030>
36. Thau L, Gandhi J, Sharma S, Physiology, Cortisol, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
37. Vandeva S, Jaffrain-Rea ML, Daly AF, Tichomirowa M, Zacharieva S, Beckers A. The genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24(3): 461-76. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.03.001>
38. Wang Y, Zhao J, Zhang C, Wang P, Huang C, Peng H. MDM2 promotes the proliferation and inhibits the apoptosis of pituitary adenoma cells by directly interacting with p53. *Endokrynol Pol* 2020; 71(5): 425-431. <https://doi.org/10.5603/EP.a2020.0053>
39. Wang Y, Zhao J, Zhang C, Wang P, Huang C, Peng H. MiR-219a-2-3p suppresses cell proliferation and promotes apoptosis by targeting MDM2/p53 in pituitary adenomas cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2020; 84(5): 911-918. <https://doi.org/10.1080/09168451.2020.1715780>
40. Zhu S, Cao J, Sun H, Liu K, Li Y, Zhao T. p18 inhibits reprogramming through inactivation of Cdk4/6. *Sci Rep* 2016; 6: 31085. <https://doi.org/10.1038/srep31085>



Parkinson hastalığının hayvan modelleri ve kök hücre temelli deneysel çalışmalar

Animal models of Parkinson's disease and stem cell-based experimental studies

Gülseli Berivan Sezen¹*, Erdiñ Civelek¹*, Serdar Kabataş¹*, Furkan Diren¹*, Tunç Akkoç²*

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, İstanbul.
²Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Pediatrik Alerji-İmmünoloji, İstanbul.

Atıf/Cite as: Berivan Sezen G, Civelek E, Kabataş S, Diren F, Akkoç T. Parkinson hastalığının hayvan modelleri ve kök hücre temelli deneysel çalışmalar. J Nervous Sys Surgery 2021;7(2):56-66.

Geliş tarihi/Received: 07.05.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 16.10.2021 **Yayın tarihi/Publication date:** 30.10.2021

ÖZ

Parkinson hastalığı (PH) ikinci en yaygın ilerleyici nörodejeneratif olup, genetik vakalar azınlıkta olup, altta yatan etyopatofizyoloji hala bilinmemektedir. Halen, kanıtlanmış ve kesin bir tedavi mevcut değildir. Yeni terapötik stratejilerin taranması ve test edilmesi için kullanılacak güvenilir hayvan modelleri geliştirmek çok önemlidir, mesela, sadece semptomatik tedaviler geliştirmek yerine gerçek patojenik süreci hedefleyen kök hücre tedavileri gibi. Burada, PH'nin güncellenmiş in vivo ve in vitro modellerini özetledik ve bu modelleri kullanarak kök hücre temelli deneysel çalışmalarını gözden geçirdik.

Anahtar Kelimeler: Hayvan modeli, Parkinson hastalığı, kök hücre nakli

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is the second most common progressive neurodegenerative, besides a minority of genetic cases, underlying etiopathophysiology is still unknown. Currently, no proven and exact treatment has existed. It is crucially important to develop reliable animal models that might be used for the screening and testing of new therapeutic strategies e.g., stem cell transplantation targeting the actual pathogenic process as opposed to merely developing symptomatic therapies. Here, we summarized the updated in vivo and in vitro models of PD and reviewed the stem cell-based experimental studies by using these models.

Keywords: Animal model, Parkinson's disease, stem cell transplantation

Sorumlu yazar/Corresponding author: Furkan Diren, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, İstanbul.
furkandiren@yahoo.com / 0000-0001-6169-9722

ORCID:

G. Berivan Sezen 0000-0001-9129-5470, **E. Civelek** 0000-0002-3988-4064, **S. Kabataş** 0000-0003-2691-6861, **T. Akkoç** 0000-0001-9179-2805

GİRİŞ

Parkinson Hastalığı Alzheimer'dan sonra görülen en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalıktır. Diğer nörodejeneratif hastalıklardan farklı olarak Lewy cisimcikleri ve Lewy nöriti Parkinson hastalığı için ayırt edici spesifik özelliklerdir. A-sinüklein (SNCA), ubikitin, synbphilin-1, sinaptik ilişkili proteinler eozinofilik sitoplazmik inklüzyon cisimleri olup oksidatif stres için belirteçler olarak ortaya çıkmaktadır.

PH, temel olarak substantia nigra'daki dopaminerjik nöronların kaybı ile ortaya çıkmaktadır. Striatum'da dopamin ve dopamin metabolitleri olan homovanilik asit 3,4-dihidroksifenilasetat reseptör kaybı söz konudur^(36,45). Bu hastalığın kesin etiolojisi hala bilinmemektedir. PH'da ince motor becerilerin kontrolünde görevli olan nigrostriatal yolda hasar mevcuttur. Bununla birlikte, genetik ve çevresel etkileşim PH'nın pato-mekanizmasında rol oynar. 7 ailesel gen PH'dan sorumlu tutulmuştur. PH'da incelenen genetik çalışmalarda otozomal dominant geçişli a-sinüklein ve ubikitin karboksi-terminal hidrokstile L1'i kodlayan genlerde mutasyon ve otozomal resesif geçişli parkin mutasyonları Parkinsonizm tablosu ortaya çıkardığı gösterilmiştir⁽³⁵⁾. Ailesel PH keşfinden bu yana genetik PH modelleri geliştirilmiştir. Ek olarak epidemiyolojik çalışmalarda pestisit maruziyeti spodik PH gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmüştür^(22,44). Ayrıca nörotoksine maruz kalan olgularda yeni PH modelleri bildirilmiştir⁽²⁶⁾.

Hernesebeple olursa olsun dopaminerjik nöronların zamanla kaybolması bireylerde akinezi, rijidite, postural ve yürümede anomalilikler ve dopamin seviyesi %20 eşik değerinin altına düştüğünde PH klasik belirtisi olan istirahat tremoru ortaya çıkmaktadır. Günümüzde hastalığı durdurmak veya ilerlemesini yavaşlatmak amacıyla aktif bir

tedavi bulunamamıştır. Dopamin takviyesi şu an için PH'da substantia nigranın pars kompakta bölgesinde azalan dopaminerjik uyarının yerini alması amacıyla sadece motor disfonksiyon üzerine etkili olmakla birlikte hastalığın ilerleyen dönemlerinde belirgin fayda sağlamamaktadır. Redmon DE, dopamin konsantrasyonunun normalin %15'inden %25'ine artırılması durumunda ki değişikliğin Parkinsonizmin ağır semptomlarından hastayı asemptomatik hale getirebileceği sonucuna varmıştır⁽⁵³⁾.

1979'da Bjorklund, Stenevi, Perlow ve ark. farelerde dopamin eksikliği modeli yaratarak fetal hücre replasmanı ile tedavi edilebileceği gösterip, PH olan hastalarda benzer uygulama ile tedavi edilebileceğine dair umut verdiler^(6,52). Hayvan modelleri yalnızca semptomatik tedaviler geliştirmek yerine gerçek patojenik süreci hedefleyen yeni terapötik tedavilerin (nöral kök hücre (NKH) transplantasyonu dahil) taranması ve test edilmesi için kullanılabilir uygun hayvan modellerinin geliştirilmesi de çok önemlidir. Bu nedenle, ideal bir PH modelinin ileri özelliklere sahip olması gerekir⁽²⁶⁾: kolayca saptanabilen parkinson motor defisitleri⁽⁶⁰⁾ yaşla birlikte gelişen PH nöronlarının seçici ve kademeli olarak kaybı⁽²³⁾; ve Lewy cisimciği benzeri sitoplazmik inklüzyonların üretimi gibi⁽⁶²⁾. Bu derlemede, PH'nın in vivo ve in vitro modellerini özetledik ve kök hücre temelli deneysel çalışmaları inceledik.

Nörotoksin ile İndüklenmiş Hayvan Modelleri

İn vivo nörotoksin modelleri

6-hidroksidopamin (6-OHDA) veya 1-etil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) gibi nörotoksinler ve tarımsal kimyasallar (örneğin rotenon) sistemik olarak canlı organizmaya uygulandığında PH'nın spesifik özelliklerini canlıda görülmesine sebep olur. İn vivo sıçan beyinlerindeki bu nörotoksisitenin mekanizması

tam olarak anlaşılammıştır. Bu bileşiklerin olası mekanizmasından biri, kimyasalların kompleks I' i inhibe ederek nigral nöronların mitokondrilerini etkilemektir. Mitokondriyal disfonksiyon ve protein yıkım sisteminin bozulması, kimyasal bileşikler kullanan hayvan modellemelerini oluşturmak için kullanılan yaygın yöntemlerdir. Yalnızca MPTP belirgin olarak insanlarda görülen Parkinsonizm ile bağlantılıdır bu sebeple en yaygın olarak modelleme amacıyla kullanılmaktadır. Bu nörotoksinlerin intranigral enjeksiyonlarının in vivo olarak kullanıldığında sıçanlarda farklı derecelerde dopaminerjik nörotoksisite oluşturduğu ve 6-OHDA'nın sıçanlarda in vivo hemiparkinson modeli oluşturmak için en etkili materyal olabileceği sonucuna varılmıştır ^(60, 23).

MPTP

Oldukça lipofilik ve kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer. Sistemik MPTP intoksikasyonlu hayvan modeli akut gelişir ve ilerleyici değildir. MPTP, sporadik PH'ninkilerden ayırt edilemeyen geri dönüşsüz ve ağır parkinson hastalığı semptomlarına neden olur. Nigral dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna bağlı a-sinüklein agregasyonları (ancak tipik Lewy cisimciği şeklinde değil) mikro eozinofilik inklüzyonlar elektromikroskopik olarak halo şeklinde yayılan filamentler şeklinde gözükmemektedir ^(26, 62). MPTP verilen primatlar, L-3,4-dihidroksifenilalanin (L_DOPA) ve dopamin reseptör antagonistlerine iyi yanıt verirler ^(34, 25). Bununla birlikte PH modelinde MPTP toksisitesinin temel zorluğu mevcut modelin gelişimde akut ve subakut bir süreç oluşturması oysa PH yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Hayvan modellerinde düşük dozlarda MPTP'nin kronik uygulanması insanlarda gözlemlenen PH'nın tüm klinik semptomlarının görülmesini sağlar. Bu nedenle MPTP primat modellemeleri nöro-fonksiyonel cerrahi veya tıbbi tedavilerin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır.

Glia'da monoamin oksidaz B (MAO-B) MPTP'yi dopamin transporter yoluyla alarak 1-metil-4-fenilpiridinyum (MPP) 'a dönüştürerek dopaminerjik nöronda birikimine yol açar. Absorbe edilmiş MPP elektron taşıma kompleksi I' i inhibe ettiği için mitokondride birikmeye başlar. Azalmış olan ATP üretimi ve reaktif oksijen ürünleri (ROS)'nin üretimi dopaminerjik nöronların apoptozuna neden olur ^(32, 64). Substantia nigra'da hayatta kalan dopaminerjik nöronların MPTP'ye maruz kaldıktan sonra küçülür ve işlev kapasitesinde azalma gözlemlenir.

Sıçanlar ve fare gibi kemirgenler MPTP'nin nörotoksisitesine primatlardan daha az duyarlıdır. MPTP'nin neden olduğu dopamin eksikliği için daha yüksek bir doz gereklidir ve Parkinsonizmin kalıcı davranışsal semptomları nadiren ortaya çıkar. Kemirgenlerde Parkinson tablosunun ortaya çıkması için dopamin uyarımının dopamin D2-reseptör antagonistleri tarafından tamamen bloke edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle sporadik PH modeli oluşturmak için MPTP'nin maymunlar üzerinde kullanılması daha uygundur ^(34, 38). Bununla birlikte C57BL/6 suşlu fareler Lewy cisimcik oluşum eksikliği açısından MPTP'ye en duyarlı kemirgenlerdir ^(33, 55, 61, 62).

OHDA

PH'lı bir hayvan modeli oluşturmak için kullanılan ilk ajandır. 2 kemirgen modeli üzerinden tanımlanmıştır. En yaygın olanı akut MPTP modeline benzer bir zaman sürecinde hızlı hücre apoptozuna yol açan ve substantia nigra veya medial ön beyin bölümüne tek taraflı yapılan enjeksiyonu ile ortaya çıkmaktadır. Diğer 6-OHDA ile elde edilen modelde ise substantia nigradaki nöronların retrograd dejenerasyonuna neden olmak için toksini doğrudan striatuma enjekte edilmesiyle meydana gelmektedir. Bu 4 hafta boyunca enjekte edildiği bölgedeki nöronların yavaş ve kısmi lezyonuna neden olur ve PH'nın yavaş ilerleyişini taklit etmesi

amacıyla kullanılmıştır^(4, 13). Temel olarak 6-OHDA sıçanlarda, farelerde, kedilerde ve primatlarda etkili bir toksin olup ağırlıklı olarak tek taraflı lezyon oluşturulmak için uygulanmıştır. Sıçanlarda dopamin tükenmesinin boyutu daha sonra amfetamin ve apomorfine karşı verdiği yanıtla ilgili olarak değerlendirilebilir. Ancak bu lezyonlar substantia nigra'da Lewy cisimciği oluşumuna neden olmaz ve diğer nöronlarda spesifik olmayan hasara neden olabilir. Bununla birlikte, bu modelin önemli bir avantajı motor defisit ölçülebilir olması ve bu nedenle dopamin ve reseptörleri üzerinde etkili olan ajanların farmakolojik olarak taranmasında yararlı olduğu kanıtlanmış olmasıdır^(4, 13, 62, 67).

ROTENON

Rotenon bir pestisit ve mitokondriyal kompleks I'in yüksek afiniteli spesifik bir inhibitörü olduğu bilinmektedir. Sıçanın jugular veninden kanülasyon yolu ile rotenon uygulanarak kronik sistemik maruziyetin nigrostriatal dopaminerjik dejenerasyonu ve buna bağlı PH'nın bir çok semptomunu hayvan modeli üzerinde oluşturduğu, nigral dopaminin nöronlarda sitoplazmik inklüzyonlar oluşturduğu gösterilmiştir⁽⁵⁾. Rotenon modelinin ilerleyici seyrinde ubikitin ve a-sinüklein için immünreaktif inklüzyonlar oluşturur. Bu modelde klinik PH'ndaki semptomlara çok benzerdir. Sıçanlar, bradikinezi, postüral dengesizlik, tremor gibi belirtiler göstermektedir ancak bu semptomlar dopamin reseptör agonisti apomorfine ile tedavi sonrası düzeldiği gözlemlenmiştir. Ancak bu model yüksek mortalite oranı nedeniyle patogenezi için uygun değildir^(5, 26).

İn vitro nörotoksin modelleri

MPP ve 6-OHDA kan beyin bariyerini geçemez. Bu nedenle in vitro nöronal kültürlerinde kullanımları uygundur. Özellikle glutamata bağlı nörotoksisite endojen oksidatif stres için popüler farmakolojik modeldir. Çünkü nitrik oksit gibi ROS

üretimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu tür in vitro kültürler kullanılarak dopamin nöronlarının non-dopamin nöronlara kıyasla nitrik oksite nispeten dirençli olduğu gösterilmiştir^(57, 62). Dopamin nöronlarının oksidatif strese karşı dayanıksızlığı endojen veya eksojen nörotoksik ajanların (örneğin MPP) neden olabileceği mitokondriyal kompleks I inhibisyonu ile bağlantılıdır. Epidemiyolojik çalışmalarda PH prevalansı erkeklerde kadınlara göre daha fazla görüldüğü gösterilmiştir^(3, 41). Bu cinsiyete göre farklılığın sebebi net bilinmemekle birlikte östrojen seviyesi veya östrojen reseptörlerinin ekspresyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Östrojenin dopamin nöronlarından oluşan kültürde anti-apoptotik etkisi⁽⁵⁹⁾ olduğu gözlemlenmiş olup bunda östrojen reseptörünün yeni bir alt tipi etkili⁽⁵⁸⁾ olduğu görülmüştür.

Özetle PH semptomatolojisini azaltmak için klinikte kullanılan dopamin reseptör agonistinin etkinliğinin gösterilmesi amacıyla MPTP, 6-OHDA ve rotenon modelleri kullanılmıştır. Ek olarak akut in-vivo PH modelleri (örneğin MPTP ve nigral 6-OHDA modelleri) ve in vitro modeller nikotin, östrojen, NO sentaz inhibitörleri ve antioksidanlar gibi nöroprotektif maddeleri incelemek amacıyla başarıyla kullanılmıştır.

Parkinson Hastalığı için Genetik Hayvan Modelleri

PH vakalarının çoğu sporadik olsa da ailesel PH formlarına neden olan genlerdeki spesifik mutasyonların keşfi PH çalışmalarında yeni bir yaklaşımın önünü açmıştır. A-sinüklein, parkin, DJ1, UCHL1, Pink1 ve son zamanlarda LRRK2 gibi çeşitli genlerin ailesel PH'da rol oynadığı ortaya çıkmıştır^(71, 72).

Park 1 (SNCA)

SNCA, otozomal dominant geçişli PH yapan bir gen olarak tanımlanmıştır. A30P, E46K

ve A53T gibi genlerde missens mutasyonlar bildirilmiştir. Bu tip mutasyonların sıklığı çok nadirdir. Bununla beraber SNCA geni Lewy cisimciklerinin ana bileşenlerinden biri olarak kabul edilmiştir. İnsanlarda görülen SNCA'nın (wild tip, A30P, A53T veya A30P+A53T) baskılanması veya aşırı ekspresyonu dahil olmak üzere bir çok transgenik formasyonlar oluşturulmuştur. Bu modellerden sadece ikisinde dopaminerjik sistemde striatal tirozin hidroksilaz immünoreaktivite veya dopamin seviyelerinde düşüşler gösterilmektedir. Bununla birlikte PH oluşturulmuş fare modellerinde hiçbir nöron kaybı gözlemlenmemiştir. SNCA baskılı farelerde mevcut azalmış olan dopamin üretim aktivitesi striatumda belirgin azalmış dopamin içeriğini ve hipokampustaki vezikül içinde rezerv dopaminin azaldığını gösterir. A ve B sinüklein ile baskılandığında dopaminde benzer bir azalma gözlemlenmektedir. SNCA aşırı eksprese eden farelerin omurilik ve nöromusküler kavşakta patoloji saptanırken nigrostriatal yolda patoloji saptanmaz ^(21, 69). SNCA eksprese eden bir çok fareden sadece birkaçında nigrostriatal dopamin sisteminde değişiklik gözlemlenir. Bu fareler, baskılanmış lokomotor aktivite ve yaşa bağlı artan motor bozukluklar saptanmıştır ⁽⁵⁴⁾. Ek olarak dopaminerjik agonistler, apomorfın ve amfetamine karşı da azalmış yanıt gösterirler ^(54, 65).

Thy 1 promotörü insan vahşi tip (human wild type) SNCA'yı aşırı ekprese eden farelerde substantia nigra, subtoksik MPTP dozlarına karşı savunmasızdır ve azalmış spontan aktivite duyuşal uyarılara yanıt ve ince motor becerilerdeki bozulmalar dahil olmak üzere çok çeşitli provizyon gösteren sensöromotor bozukluklar ortaya çıkarmaktadır. Bu bozukluklar yaşla birlikte giderek kötüleşir ve 2 ay gibi erken bir zamanda tespit edilebilir. Nörostriatal dopamin nöronlarında büyük bir kayıp olmasına rağmen, nigrostriatal sistemde SNC aşırı eksprese edilmiş

fareler PH için uygun farelerdir. Çünkü bu farelerde ailesel PH ile benzer PH mutasyonları mevcuttur. Fare modellerinin aksine insan wild veya mutant tip SNCA'yı aşırı eksprese eden drosophilia da dopaminerjik nöronların alt tiplerinde yaşa bağlı nöron kaybı ortaya çıkmaktadır. Drosophila modeli, yaygın bir PH formunun patogenezinin anlaşılmasında belirgin bir yol sağlayabilir ⁽⁶³⁾.

PH'nın resesif formu (PARK 2)

Parkin otozomal resesif geçişli juvenil Parkinsonizm (OR-JP) ile ilişkili gendir. OR-JP'nin nedeni ve altında yatan mekanizma net bir şekilde tanımlanamamıştır. Çünkü şu ana kadar bildirilen parkin ile ilişkili substratların çoğu parkinden bağımsız olarak değişmeden kalmaktadır ^(19, 51). Parkin genindeki mutasyona bağlı olarak parkin substratlarında anormal birikime neden olduğu ortaya konmuştur. Bu substratlar hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Parkin-null farelerde dopamin metabolizmasındaki patoloji haricinde fenotipik açıdan bir patoloji ortaya çıkmaz. Parkin-null farelerde striatumdaki D1 ve D2 dopamin reseptörlerine karşı afinitede önemli artış gözlemlenir. Farelerde parkin geninin aşağı regüle edilmesi parkin genindeki ekzon 3 ^(20, 29), ekzon 7 ⁽⁷⁰⁾, ekzon 2 ⁽⁵⁰⁾ alanlarının delesyonu görülmektedir. PH'nın etyolojisi ve erken aşamalarında tanı konmasında, hastalıkla bağlantılı çevresel ve genetik faktörlerin incelenmesinde hem ekzon 3 delesyonu ve hem de ekzon 7 delesyonu olan parkin aşağı regüle fareler kullanılması yararlı olacaktır. Buna ek olarak, ekzon 3 delesyonu olan parkin aşağı regüle farelerin, hücre dışı striatal dopamin düzeyi artmış, striatal orta dikenli nöronlarda sinaptik uyarılabilirliği azalmıştır, bunun sonucunda progresif sensorimotor bozukluklar, kilo alımında azalma, mitokondriyal solunumda azalma, antioksidan kapasitesi azalma ve ventral orta beyinde oksidatif hasarın arttığı gözlemlenmiştir

(20, 29). Parkin geninin ekzon 7'deki hedeflenen delesyona bağlı hasarı parkinin işlevinin kaybına neden olur (70). Ekzon 3 delesyonlu fareler gibi nigrostriatal dopamin nöronlarında kayıp yoktur, bununla birlikte, daha önce bahsedilen parkin işlev dışı bırakılmış farelerden farklı olarak, ekzon 2 delesyonlu farelerde, locus coeruleus'ta hiçbir nöron kaybı, katekolamin seviyelerinde hiçbir değişiklik ve saptanabilir davranış bozukluğu görülmez (16, 50).

DJ-1 devre dışı fareler

DJ-1'deki delesyon (ekson 1-5) veya nokta mutasyonu, son zamanlarda iki ailede OR erken başlangıçlı parkinsonizm ile ilişkilendirilmiştir (16) ve DJ-1 (Park 7) genindeki diğer mutasyonlar birkaç vakada erken başlangıçlı parkinsonizm olarak tanımlanmıştır (1, 27). Bununla birlikte, DJ-1 mutasyonları parkin mutasyonlarından daha az sıklıkta görülmektedir. DJ-1'de Lewy cisimcikleri nadiren tespit edilir (2). PH'nın patofizyolojisinde oksidatif stres rol oynayabilir. A-sinüklein ve parkin baskılanmış farelerine benzer şekilde, DJ-1 devre dışı farelerde nigrostriatal dopamin nöronlarını kaybetmez. SNCA aşırı ekspresyonu ve parkin baskılanmış farelerinde de benzer şekilde, DJ-1 baskılanmış farelerinde de iyi yapıya sahiptir. Bu model, DJ-1'in in vivo işlevini ve sporadik PD ile potansiyel ilişkisini keşfetmek için ilgi çekici olmaktadır (16).

NURR1 ve PITX3-APHKIA fareleri

Nurr1, nigrostriatal dopamin nöronlarının farklılaşmasında ve gelişiminde rol oynar. Nurr1'deki mutasyonlar, tirozin hidroksilazı kodlayan genin transkripsiyonunu ve dopamin taşıyıcısının transkripsiyonunu değiştirir ve Nurr1'deki değişiklikler, PH'na duyarlılığı artırabilecek kronik dopaminerjik değişikliklere neden olabilir (30, 39, 56). Homozigot Nurr1 baskılanmış farelerde substantia nigra dopamin nöronları gelişmez ve doğumdan sonra fareler

ölürler. Heterozigot Nurr1 baskılanmış fareler hayatta kalır ve normal seviyelerde nigrostriatal dopamin nöronlar üretilir, ancak MPTP gibi nörotoksinlere karşı bir hassasiyet gösterirler. Pitx3, nigrostriatal dopamin nöronlarının moleküler gelişiminde rol oynar (46). Bu modeller sınırlıdır çünkü PH'da görülen geniş patolojiyi ortaya çıkaramaz sadece nigrostriatal yolda patoloji gösterirler. Nurr1 ve Pitx3-afakia fareleri, hastalığın ilerleyen aşamalarını ve PH için daha iyi semptomatik tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olacak dopamin nöron kaybını incelemek için iyi modeller sağlarlar.

TARTIŞMA

Fonksiyonel transplantasyon çalışmalarının çoğu, medial ön beyin demetine tek taraflı olarak enjekte edilen nörotoksin 6-OHDA kullanılarak yapılmıştır, dopamin eksikliği ve postsinaptik duyarlılık değişiklikleri meydana gelir, ancak parkinsonizmin karakteristik veya spesifik belirtileri yoktur (66). Buna karşılık, insanlarda ve maymunlarda neredeyse aynı parkinsonizme neden olan MPTP nörotoksini, kemirgenlerde dopaminde azalma veya parkinson belirtileri oluşmasına sebebiyet vermez. Beyin biyokimyasında, farmakolojisinde, gelişiminde, boyutunda, organizasyonunda, karmaşıklığında ve davranışsal işlevinde, primatların beyinleri, kemirgenlerden çok insan beyin yapısına benzemektedir. Kök hücre temelli deneysel çalışmalarda, kemirgenlerin daha sınırlı yaşam süreleri nedeniyle, uzun (+25 yıl) yaşam süresine sahip maymunların kullanımı uygundur. Bu sebeple daha uzun süreli deneyler kemirgenlerde gerçekleştirilemez (53). 6-OHDA ve MPTP "modelleri", idiyopatik parkinson hastalığının etyolojisinin araştırılması açısından uygun modeller olmadığı görülmüştür. Bu bağlamda, mutant SNCA'ya dayalı yeni modeller, gelecekteki çalışmalar için daha öngörülebilir modeller sağlayabilir.

Transplante edilen dopamin nöronlarının çoğunun (~% 90-95) greftlemeden hemen sonra ölmüş olması, parkinson hastalığı için nöral transplantasyon tedavisinin başarısını belirgin olarak sınırlandırmıştır. Yetişkin beyindeki büyüme faktörlerinin yetersizliği, erken hücre ölümünün ve matür striatuma yerleştirilen fetal greftlerin sınırlı büyümesinin başlıca nedeni olabilir. Glia kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF), dopamin nöronlarının gelişimi, hayatta kalması ve büyümesi için çok önemli olan güçlü bir nörotrofik faktördür ve bu nedenle aşılınmış fetal dopamin nöronlarını korumak için iyi bir adaydır. NCS'ler, fetal santral sinir sisteminin pluripotent hücrelerdir. In vitro olarak NSC, glia ve nöronlara farklılaşma potansiyeline sahiptir. In vivo çalışmalar, implante edilmiş NSC'nin yerel beyin dokusuna bağlı olarak migrasyon, farklılaşma ve diğer işlevsel özelliklere yanıt verdiği gözlemlenmiştir. Bu hipotezi desteklemek için, farklılaşmamış NSC'nin, dopaminerjik nöronların hayatta kalması ve idamesi için önemli bir faktör olan GDNF2'yi yüksek seviyelerde ürettiği keşfedilmiştir (42, 48).

Bjugstad ve arkadaşları, insan nöral kök hücrelerinin (hNSC) neredeyse tamamının (~% 80) parkinson maymunlarına transplantasyondan 4-7 ay sonra nigrostriatal yol boyunca ve substantia nigra içerisine rastgele dağıldığı tespit etmişlerdir. hNSC'ler substantia nigraya tek taraflı olarak implante edilmiş olsalar da, 4 veya 7 ay sonra, SN'da iki taraflı olarak hNSC'ler bulunmuştur. Bu veriler ışığında, hNSC'nin maymunda MPTP uygulamasından sonra tercihen hücresel kayıp veya dejenerasyon olan bölgelerine göç ettiğini göstermektedir (8). Literatür, en migretuar (ve potansiyel olarak terapötik açıdan etkili) hücrelerin, transplantasyon sırasında en az farklılaşan hücreler olduğunu desteklemektedir. Putamen, kaudat nukleusa kıyasla önemli ölçüde daha az tirozin hidroksilaz (TH +) üreten hücreye sahipti ve substantia nigraya

yakınlığı ile putamen veya dopamin yolları ile, MPTP'den daha uzaktaki kaudat nukleusa göre daha az etkilenebilir. Bjugstad, NSC'nin primat beyinde 7 aya kadar hayatta kaldığı ve muhtemelen implante edilmemiş NSC'nin substantia nigrada varlığı ile aslında mevcut NSC'nin substantia nigraya göç ettiği sonucuna vardı. Bu da NSC'nin kaudat nukleusta endojen tirozin hidroksilaz üreten hücrelerine etki ettiğine dair bir kanıt oluşturmaktadır (51). Merkezi sinir sistemindeki lezyonlar veya dejenerasyondan sonra hasar gören beyin fonksiyonlarının eski haline getirmek için nöral greftlerin kullanımı rapor edilmiştir. Son yirmi yılda, fetal nöral greftlerin transplantasyonu deneyimlendi (7, 42, 48). Etik tartışmalar, bağışıklık reddi, zayıf doku sağ kalımı ve fetal donör eksikliği başlıca problemlerdi.

Embriyonik ve fetal kök hücreler tartışmalıdır, çünkü olgunlaştıklarında reddedilme olasılıkları daha yüksektir ve implantasyondan sonra çok sayıda dopamin nöronu üretmede başarısız olurlar. Tümör oluşumu riski söz konusu olabilir. Sınırlı bir proliferasyon yeteneğine sahip olduğu gösterilen yetişkin beyin hücrelerinin ototransplantasyonu, bu potansiyel sorunların çoğunu atlamak ve nöral onarım mekanizmalarını aydınlatmak için ilginç bir alternatiftir. Ototransplante edilmiş hücrelerin, donör farelerin korteksine yeniden implante edildikten sonra zamanla hayatta kalabileceği, göç edebileceği ve olgun nöronal özellikler edinebildiği gösterilmiştir. Geçtiğimiz birkaç yıl içinde uzun vadeli yetişkin insan beyin hücrelerinin primer kültürleri epilepsi veya travma sonrası nöroşirurjikal girişimler sırasında toplanan taze veya dondurulmuş dokulardan elde edilerek çalışıldı (9). Yapılan bir çalışmada, bu hücrelerin in vivo en az 4 ay yaşayabildiği gösterildi. Şimdiye kadar genetik PH modelleri ve nörotoksin modelleri geliştirildi. PH modelleri, insan parkinson hastalarının kesin klinik özelliklerini göstermese de, bize monojenik

olarak indüklenen patogenez ve yaygın PH formu hakkında güçlü bilgiler sağlamaktadır. PH patogenezinin anlaşılmasında iki keşif önemlidir. İlk olarak MPTP kaynaklı PH'nın keşfi ve MPTP'nin neden olduğu nörodejenerasyonun moleküler temelini araştırılması sonrası araştırmalarda mitokondrial fonksiyon, oksidatif stres ve nörodejenerasyon arasındaki bağlantıların saptanması, ikincisi, PH'nın genetik nedenlerinin keşfi ve bu genlerdeki disfonksiyonun muhtemel sporadik PH'da bir rol oynadığının gösterilmesi, nörodejenerasyonda temel olarak proteinin yanlış katlanmasına bağlı toksisitenin öneminin vurgulanmasıdır. Dauer ve arkadaşları bu modellerin hiçbirinin göreceli olarak seçici dopaminerjik nöron dejenerasyonu sağlamadığı sonucuna varmıştır ⁽¹²⁾. Bu, dopaminerjik nöronların benzersiz özelliklerini anlamada ve yeni ilaçları keşfetmede önemli bir sınırlamadır. Son gen teknolojisi birkaç parkinson modelinin geliştirilmesine yol açsa da, kemirgenlerin yaşam süresi insanlardan çok daha kısadır. Bu nedenle, yaşa bağlı bozukluklar için model olarak kullanımları açısından sınırlıdır.

PH araştırmaları için yeni hayvan modelleri bulmak önemli olacaktır bu sebeple yeni modeller geliştirmek için araştırmalar devam etmektedir. Son zamanlarda PH araştırmalarında yeni teknikler kullanılmaya başlandı. PINK1 mutasyonunun fonksiyonunu açıklığa kavuşturmak için maymunlara CRISPER/CAS9 tekniği uygulandı. Halorhodopsin, PH'nın çeşitli aşamalarını taklit etmek amacıyla sıçanların substantia nigrasına enjekte edildi. Bu çalışmalar, gelecekte, özellikle kök hücre temelli çalışmalarla iki veya daha fazla hayvan modelinin kombinasyonu ile parkinson hastalığının etyopatogenezi ve tedavi yöntemlerinin derinlemesine anlaşılmasına yardımcı olabilir ⁽³¹⁾. Bununla birlikte, kolayca tespit edilebilen parkinsonian motor defisitleri, yaşlanmayla birlikte PH nöronlarının selektif ve kademeli kaybını ve Lewy-cisimcikleri benzeri

sitoplazmik inklüzyonları gösteren optimal PH modelini yapmak için daha ileri araştırmalar gereklidir. Çok sayıda çalışma, özellikle parkinson hastalığının hayvan modellerinde, nöral transplantasyonu takiben belirgin fonksiyonel iyileşme göstermiştir. Bilimsel ve etik tartışmalar, öncelikle nakil için hücre kaynağına ve bunların nasıl elde edildiğine odaklanmaya devam ediyor. Günümüzde, hücre kültürü, izolasyon, farklılaşma süreci ve daha verimli hücresel transplantasyon protokollerindeki gelişmeler, bu terapötik yaklaşımdan elde edilen faydaların iyileştirilmesine katkıda bulunmuş, üstün motor yanıtı hayvan modellerinde ve PH hastalarında çok çeşitli yararlı sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca, uzun vadeli hücre transplantasyonu, Parkinson hastalarının ve PH hayvan modellerinin motor fonksiyonlarında başarılı sonuçları teşvik etmektedir. Ancak yetişkin dokusundan izole edilen kök hücrelerden transplante edilecek hücrelerin türü, hücre sayısı, kullanılan doku kaynağı, aşılama işlemlerinin etkinliği ve donörlerin yaşı gibi faktörler; bu terapinin başarısında etkilidir ⁽²⁸⁾.

Bu nedenle, farklı hayvan modellerinde nörotransplantasyon çalışmalarının ve sonuçlarının karşılaştırılması, kök hücre temelli deneysel tedavi çalışmalarının etkinliğinin anlaşılmasında daha yararlı olacaktır.

Sonuç olarak, PH, çeşitli moleküler ve hücresel patogenez mekanizmalarıyla ilişkili, az sayıda genetik olgunun yanı sıra karmaşık bir progresif nörodejeneratif sendromdur.

Çıkar çatışması: Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal destek: Çalışmamızda finansal destek alınmamıştır.

Conflict of interest: There is no conflict of interest in our study.

Funding: No financial support was received in our study.

KAYNAKÇA

1. Abou-Sleiman PM, Healy DG, Quinn N, Lees AJ, Wood NW. The role of pathogenic DJ-1 mutations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54: 283-286. <https://doi.org/10.1002/ana.10675>
2. Bandopadhyay R, Kingsbury AE, Cookson MR, Reid AR, Evans IM, Hope AD, et al. The expression of DJ-1 (PARK7) in normal human CNS and idiopathic Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127: 420-430. <https://doi.org/10.1093/brain/awh054>
3. Bauer RB, Stevens C, Reveno WS, Rosenbaum H. L-dopa treatment of Parkinson's disease: a ten-year follow up study. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30(5): 322-325. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1982.tb05621.x>
4. Beal MF. Experimental models of Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 325-332. <https://doi.org/10.1038/35072550>
5. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2000; 3: 1301-1306. <https://doi.org/10.1038/81834>
6. Bjorklund A, Stenevi U. Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants. *Brain Res* 1979; 177(3): 555-60. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90472-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90472-4)
7. Bjugstad KB, Redmond DE Jr., Teng YD, Elsworth JD, Roth RH, Blanchard BC, et al. Neural Stem Cells Implanted Into MPTP-Treated Monkeys Increase the Size of Endogenous Tyrosine Hydroxylase-Positive Cells Found in the Striatum: A Return to Control Measures. *Cell Transplantation* 2005; 14: 183-192. <https://doi.org/10.3727/000000005783983098>
8. Bjugstad KB, Teng YD, Redmond DE, Elsworth JD, Roth RH, Cornelius SK, et al. Human neural stem cells migrate along the Nigrostriatal pathway in a primate model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2008; 211(2): 362-369. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.01.025>
9. Brunet JF, Rouiller E, Wannier T, Villemure JG, Bloch J. Primate adult brain cell autotransplantation, a new tool for brain repair? *Exp. Neurol* 2005; 196(1): 195-198. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2005.04.005>
10. Cabin DE, Shimazu K, Murphy D, Cole NB, Gottschalk W, McIlwain KL, et al. Synaptic vesicle depletion correlates with attenuated synaptic responses to prolonged repetitive stimulation in mice lacking α -synuclein. *J Neurosci* 2002; 22: 8797- 8807. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-20-08797.2002>
11. Chandra S, Fornai F, Kwon HB, Yazdani U, Atasoy D, Liu X, et al. Double-knockout mice for α - and β -synucleins: effect on synaptic functions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 14966 -14971. <https://doi.org/10.1073/pnas.0406283101>
12. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: Mechanisms and Models. *Neuron* 2003; 39: 889-909. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00568-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00568-3)
13. Deumens R, Blokland A, Prickaerts J. Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Exp Neurol*. 2002; 175(2): 303-317. <https://doi.org/10.1006/exnr.2002.7891>
14. Dunnett SB, Bjorklund A. Prospects for new restorative and neuroprotective treatments in Parkinson's disease. *Nature* 1999; 399(supple): 32-39. <https://doi.org/10.1038/399a032>
15. Feany MB, Bender WW. A Drosophila model of Parkinson's disease. *Nature* 2000; 404: 394-398. <https://doi.org/10.1038/35006074>
16. Fleming SM, Fernagut PO, Chesselet MF. Genetic Mouse Models of Parkinsonism: Strengths and Limitations. *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2005; 2: 495-503. <https://doi.org/10.1602/neurorx.2.3.495>
17. Fukuda H, Takahashi J, Watanabe K, Hayashi H, Morizane A, Koyanagi M, et al. Fluorescence-activated cell sorting-based purification of embryonic stem cell-derived neural precursors averts tumor formation after transplantation. *Stem Cells* 2006; 24(3): 763-771. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0137>
18. Giasson BI, Duda JE, Quinn SM, Zhang B, Trojanowski JQ, Lee VM. Neuronal α -synucleinopathy with severe movement disorder in mice expressing A53T human α -synuclein. *Neuron* 2002; 34: 521-533. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00682-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00682-7)
19. Goldberg MS, Fleming SM, Palacino JJ, Cepeda C, Lam HA, Bhatnagar A, et al. Parkin-deficient mice exhibit nigrostriatal deficits but not loss of dopaminergic neurons. *J Biol Chem* 2003; 278: 43628-43635. <https://doi.org/10.1074/jbc.M308947200>
20. Goldberg MS, Fleming SM, Palacino JJ, Cepeda C, Lam HA, Bhatnagar A, et al. Parkin-deficient mice exhibit nigrostriatal deficits but not loss of dopaminergic neurons. *J Biol Chem* 2003; 278: 43628-43635. <https://doi.org/10.1074/jbc.M308947200>
21. Gomez-Isla T, Irizarry MC, Mariash A, Cheung B, Soto O, Schrupp S, et al. Motor dysfunction and gliosis with preserved dopaminergic markers in human α -synuclein A30P transgenic mice. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 245-258. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00091-X](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00091-X)
22. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Richardson RJ. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology* 1998; 50(5): 1346-1350. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.5.1346>
23. Greenamyre JT, Sherer TB, Betarbet R, Panov AV. Complex I and Parkinson's disease. *IUBMB Life* 2001; 52: 135-141. <https://doi.org/10.1080/15216540152845939>
24. Hague S, Rogaeva E, Hernandez D, Gulick C, Singleton A, Hanson M, et al. Early-onset Parkinson's disease caused by a compound heterozygous DJ-1 mutation. *Ann Neurol* 2003; 54: 271-274. <https://doi.org/10.1002/ana.10663>

25. Hashimoto M, Masliah E. Alpha-synuclein in lewy body disease and Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 1999; 9: 707-720. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1999.tb00552.x>
26. Hattori N, Sato S. Animal models of Parkinson's disease: similarities and differences between the disease and models. *Neuropathology* 2007; 27(5): 479-83. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2007.00842.x>
27. Hedrich K, Djarmati A, Schafer N, Hering R, Wellenbrock C, Weiss PH, et al. DJ-1 (PARK7) mutations are less frequent than Parkin (PARK2) mutations in early-onset Parkinson disease. *Neurology* 2004; 62: 389 -394. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000113022.51739.88>
28. Hurtado JDC, Sánchez JPB, Nunes RB, de Oliveira AA. Stem Cell Transplantation and Physical Exercise in Parkinson's Disease, a Literature Review of Human and Animal Studies. *Stem Cell Rev Rep* 2018; 14(2): 166-176. <https://doi.org/10.1007/s12015-017-9798-1>
29. Itier JM, Ibanez P, Mena MA, Abbas N, Cohen-Salmon C, Bohme GA, et al. Parkin gene inactivation alters behaviour and dopamine neurotransmission in the mouse. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2277-2291. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg239>
30. Iwawaki T, Kohno K, Kobayashi K. Identification of a potential nurr1 response element that activates the tyrosine hydroxylase gene promoter in cultured cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 274: 590 -595. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3204>
31. Kin K, Yasuhara T, Kameda M, Date I. Animal Models for Parkinson's Disease Research: Trends in the 2000s. Review. *Int J Mol Sci* 2019; 20(21): 5402. <https://doi.org/10.3390/ijms20215402>
32. Kitamura Y, Shimohama S, Akaike A, Taniguchi T. The parkinsonian models: invertebrates to mammals. *Jpn J Pharmacol* 2000; 84(3): 237-243. <https://doi.org/10.1254/jjp.84.237>
33. Kitamura Y, Taniguchi T, Shimohama S, Akaike A, Nomura Y. Neuroprotective mechanisms of antiparkinsonian dopamine D2-receptor subfamily agonists. *Neurochem Res* 2003; 28(7): 1035-1040. <https://doi.org/10.1023/A:1023207222944>
34. Kopin IJ, Markey SP. MPTP toxicity: implications for research in Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 1988; 11: 81-96. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.11.030188.000501>
35. Krüger R, Eberhardt O, Riess O, Schulz JB. Parkinson's disease: one biochemical pathway to fit all genes? *Trends Mol Med* 2002; 8(5): 236-240. [https://doi.org/10.1016/S1471-4914\(02\)02333-X](https://doi.org/10.1016/S1471-4914(02)02333-X)
36. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998; 339(15): 1044-1053. <https://doi.org/10.1056/NEJM199810083391506>
37. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med* 1998; 339(16): 1130-1143. <https://doi.org/10.1056/NEJM199810153391607>
38. Langston JW, Irwin I. MPTP: current concepts and controversies. *Clin Neuropharmacol* 1986; 9(6): 485-507. <https://doi.org/10.1097/00002826-198612000-00001>
39. Law SW, Conneely OM, DeMayo FJ, O'Malley BW. Identification of a new brain-specific transcription factor, NURR1. *Mol Endocrinol* 1992; 6: 2129 -2135. <https://doi.org/10.1210/mend.6.12.1491694>
40. Lee MK, Stirling W, Xu Y, Xu X, Qui D, Mandir AS, et al. Human α -synuclein harboring familial Parkinson's disease-linked Ala-53 -Thr mutation causes neurodegenerative disease with α -synuclein aggregation in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 8968-8973. <https://doi.org/10.1073/pnas.132197599>
41. Li SC, Schoenberg BS, Wang CC, Cheng XM, Rui DY, Bolis CL, et al. A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the People's Republic of China. *Arch Neurol* 1985; 42(7): 655-657. <https://doi.org/10.1001/archneur.1985.04060070045013>
42. Liker MA, Petzinger GM, Nixon K, McNeill T, Jakowec MW. Human neural stem cell transplantation in the MPTP-lesioned mouse. *Brain Res* 2003; 971(2): 168-177. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)02337-0](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)02337-0)
43. Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I, Mallory M, Hashimoto M, Takeda A, et al. Dopaminergic loss and inclusion body formation in alphasynuclein mice: implications for neurodegenerative disorders. *Science* 2000; 287: 1265-1269. <https://doi.org/10.1126/science.287.5456.1265>
44. Menegon A, Board PG, Blackburn AC, Mellick GD, Le Couteur DG. Parkinson's disease, pesticides, and glutathione transferase polymorphisms. *Lancet*. 1998; 352(9137): 1344-1346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03453-9)
45. Mizuno Y, Hattori N, Mori H. Genetics of Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother* 1999; 53(3): 109-116. [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(99\)80075-4](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(99)80075-4)
46. Nunes I, Tovmasian LT, Silva RM, Burke RE, Goff SP. Pitx3 is required for development of substantia nigra dopaminergic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4245- 4250. <https://doi.org/10.1073/pnas.0230529100>
47. Olanow CW, Tatton WG. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 123-144. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.22.1.123>
48. Ourednik J, Ourednik V, Lynch WP, Schachner M, Snyder EY. Neural stem cells display an inherent mechanism for rescuing dysfunctional neurons. *Nat Biotechnol* 2002; 20(11): 1103-1110. <https://doi.org/10.1038/nbt750>
49. Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simon J, van der Brug M, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004; 44: 595- 600. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.10.023>
50. Perez FA, Palmiter RD. Parkin-deficient mice are not a robust model of parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2174 -2179. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409598102>
51. Periquet M, Corti O, Jacquier S, Brice A. Proteomic analysis of parkin knockout mice: alterations in energy metabolism, protein handling and synaptic function. *J Neurochem* 2005; 95: 1259-1276. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03442.x>

52. Perlow MJ, Freed WJ, Hoffer BJ, Seiger A, Olson L, Wyatt RJ. Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system. *Science* 1979; 204: 643-53. <https://doi.org/10.1126/science.571147>
53. Redmond DE. Cellular Replacement Therapy for Parkinson's Disease-Where We Are Today? *Neuroscientist* 2002; 8(5): 457-488. <https://doi.org/10.1177/107385802237703>
54. Richfield EK, Thiruchelvam MJ, Cory-Slechta DA et al. Behavioral and neurochemical effects of wildtype and mutated human alpha-synuclein in transgenic mice. *Exp Neurol* 2002; 175: 35-48. <https://doi.org/10.1006/exnr.2002.7882>
55. Przedborski S, Jackson-Lewis V, Naini AB, Jakowec M, Petzinger G, Miller R, et al. The parkinsonian toxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): a technical review of its utility and safety. *J Neurochem* 2001; 76(5): 1265-1274. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00183.x>
56. Sacchetti P, Mitchell TR, Granneman JG, Bannon MJ. Nurr1 enhances transcription of the human dopamine transporter gene through a novel mechanism. *J Neurochem* 2001; 76:1565-1572. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00181.x>
57. Sawada H, Kawamura T, Shimohama S, Akaike A, Kimura J. Different mechanisms of glutamate-induced neuronal death between dopaminergic and non-dopaminergic neurons in rat mesencephalic culture. *J Neurosci Res*. 1996; 43(4): 503-510. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19960215\)43:4<503::AID-JNR12>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19960215)43:4<503::AID-JNR12>3.0.CO;2-2)
58. Sawada H, Ibi M, Kihara T, Urushitani M, Honda K, Nakanishi M, et al. Mechanisms of antiapoptotic effects of estrogens in nigral dopaminergic neurons. *FASEB J* 2000; 14(9): 1202-1214. <https://doi.org/10.1096/fasebj.14.9.1202>
59. Sawada H, Ibi M, Kihara T, Honda K, Nakamizo T, Kanki R, et al. Estradiol protects dopaminergic neurons in a MPP+Parkinson's disease model. *Neuropharmacology* 2002; 42(8): 1056-1064. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(02\)00049-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(02)00049-7)
60. Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 215-224. <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0938-y>
61. Sedelis M, Schwarting RK, Huston JP. Behavioral phenotyping of the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 2001; 125(1-2): 109-125. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00309-6](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00309-6)
62. Shimohama S, Sawada H, Kitamura Y, Taniguchi T. Disease Model: Parkinson's disease. *Trends in molecular medicine* 2003; 9: 360-365. [https://doi.org/10.1016/S1471-4914\(03\)00117-5](https://doi.org/10.1016/S1471-4914(03)00117-5)
63. Song DD, Shults CW, Sisk A, Rockenstein E, Masliah E. Enhanced substantia nigra mitochondrial pathology in human alpha-synuclein transgenic mice after treatment with MPTP. *Exp Neurol* 2004; 186:158-172. [https://doi.org/10.1016/S0014-4886\(03\)00342-X](https://doi.org/10.1016/S0014-4886(03)00342-X)
64. Speciale SG. MPTP: insights into parkinsonian neurodegeneration. *Neurotoxicol Teratol* 2002; 24: 607-620. [https://doi.org/10.1016/S0892-0362\(02\)00222-2](https://doi.org/10.1016/S0892-0362(02)00222-2)
65. Thiruchelvam MJ, Powers JM, Cory-Slechta DA, Richfield EK. Risk factors for dopaminergic neuron loss in human alpha-synuclein transgenic mice. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 845-854. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816X.2004.03139.x>
66. Ungerstedt U, Arbuthnott GW. Quantitative recording of rotational behavior in rats after 6-hydroxy-dopamine lesions of the nigrostriatal dopamine system. *Brain Res* 1970; 24(3): 485-93. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(70\)90187-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(70)90187-3)
67. Ungerstedt U. Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. *Acta Physiol Scand* 1971; 367 (Suppl): 69-93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-201X.1971.tb11000.x>
68. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 2004; 304: 1158-1160. <https://doi.org/10.1126/science.1096284>
69. Van der Putten H, Wiederhold KH, Probst A, Barbieri S, Mistl C, Danner S, et al. Neuropathology in mice expressing human alpha-synuclein. *J Neurosci* 2000; 20: 6021-6029. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-16-06021.2000>
70. Von Coelln R, Thomas B, Savitt JM, Lim KL, Sasaki M, Hess EJ, et al. Loss of locus coeruleus neurons and reduced startle in parkin null mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10744-10749. <https://doi.org/10.1073/pnas.0401297101>
71. Zimprich A, Muller-Myhsok B, Farrer M, Leitner P, Sharma M, Hulihan M, et al. The PARK8 locus in autosomal dominant parkinsonism: confirmation of linkage and further delineation of the disease-containing interval. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 11-19. <https://doi.org/10.1086/380647>
72. Wintermeyer P, Kruger R, Kuhn W, Muller T, Voitalla D, Berg D, et al. Mutation analysis and association studies of the UCHL1 gene in German Parkinson's disease patients. *Neuroreport* 2000; 11: 2079-2082. <https://doi.org/10.1097/00001756-200007140-00004>



Effectiveness and success rates of endoscopic third ventriculostomy in patients under 2 years old

Endoskopik üçüncü ventrikülostominin 2 yaş altı hastalarda etkinliği ve başarı oranları

Murat Ertaş¹*, Derya Karaoğlu Gündoğdu¹*, Mert Şahinoğlu¹*, Ender Köktekir¹*, Hakan Karabağlı¹*

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi, Konya.

Atf/Cite as: Ertaş M, Karaoğlu Gündoğdu D, Şahinoğlu M, Köktekir E, Karabağlı H. Effectiveness and success rates of endoscopic third ventriculostomy in patients under 2 years old. J Nervous Sys Surgery 2021;7(2):67-71.

Geliş tarihi/Received: 07.05.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 18.05.2021 **Yayın tarihi/Publication date:** 30.10.2021

ABSTRACT

Objective: Endoscopic third ventriculostomy (ETV) stands out as an important option in the treatment of hydrocephalus without shunts. Endoscopic third ventriculostomy (ETV) has become more popular due to recent technical developments in endoscopic systems. But the urge of the physician, to provide a shuntfree survival for his patients, leads to performing the procedure in a unsuitable group of patients. Compared with shunt surgery, ETV presents a more physiological solution for the treatment of hydrocephalus. ETV is accepted as the first-line treatment method in many centers in appropriate cases in the treatment of obstructive hydrocephalus. The aim of this study is to examine the results of patients under the age of two underwent endoscopic third ventriculostomy.

Methods: 79 patients who underwent ETV between 2011 and 2020 in our clinic and who were under 2 years of age at the time of operation were retrospectively analyzed.

Results: 45 of 79 patients were male babies and 34 were female babies. The average age of the patients is 7 months (1 day - 22 months). In 39 (49.3%) patients, there was no need for repeat surgery in their follow-up after ETV. ETV procedure was repeated in 5 (6.3%) patients, and ventriculoperitoneal shunt (VPS) surgery was performed in 2 (2.5%) patients. In 13 patients, ventriculoperitoneal shunt was applied from the anterior and presented with shunt dysfunction. VPS surgery was not performed again after ETV in 3 (23%) of 13 patients after ETV.

Conclusions: ETV can also be applied to patients younger than two years of age, and this treatment can give patients the chance to live a life independent of shunt.

Keywords: Endoscopic third ventriculostomy, Hydrocephalus, Outcomes of ETV

ÖZ

Amaç: Endoskopik üçüncü ventrikülostomi (ETV) hidrosefalinin şantsız tedavisinde önemli bir seçenek olarak ön plana çıkmaktadır. Günümüzde ilerleyen teknoloji endoskopik üçüncü ventrikülostomi (ETV) daha popüler hale getirmiştir. Hekimlerin hastalarına şanttan bağımsız bir hayat sunabilme arzusu, bu tekniğin ideal sayılamayacak hasta gruplarında da uygulanmaya başlamasını sağlamıştır. Şant cerrahisi ile kıyaslandığında, ETV hidrosefali tedavisi için daha fizyolojik bir çözüm sunmaktadır. ETV obstrüktif hidrosefalinin tedavisinde

Sorumlu yazar/Corresponding author: Murat Ertaş, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi, Konya.
civsurgeon@yahoo.com / 0000-0001-5722-9832

ORCID:

D. Karaoğlu Gündoğdu 0000-0003-2345-8818, **M. Şahinoğlu** 0000-0003-0633-8304, **E. Köktekir** 0000-0002-6442-6663, **H. Karabağlı** 0000-0002-1184-3965

© Telif hakkı Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi.

Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı (CC-BY) ile lisanslanmıştır.

© Copyright Journal of Nervous System Surgery.

Licensed by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY).

uygun olgularda birçok merkezde ilk seçenek tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada amaç, endoskopik third ventrikülostomi uygulanan iki yaşından hastaların sonuçlarını incelemektir.

Yöntem: Kliniğimizde 2011 – 2020 yılları arasında ETV uygulanmış ve uygulama esnasında 2 yaş altında olan 79 hastayı retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: 79 hastanın 45'i erkek bebek, 34'ü kız bebektir. Hastaların ortalama yaşları 7 aydır (1 gün - 22 ay). 39 (% 49.3) hastaya ETV sonrası takiplerinde tekrar cerrahi müdahaleye gerek olmamıştır. 5 (% 6,3) hastaya ETV prosedürü tekrarlanmış 2 (% 2,5)'ine ventrilülöperitoneal şant (VPS) cerrahisi uygulanmıştır. 13 hastada önceden ventrikülöperitoneal şant uygulanmış olup şant disfonksiyonu sebebi ile başvurmuştur. ETV sonrası 13 hastanın 3 (% 23)'ünde ETV den sonra yeniden VPS cerrahisi uygulanmamıştır

Sonuç: ETV, iki yaşından küçük hastalara da uygulanabilir ve bu tedavi hastalara şanttan bağımsız bir hayat sürme şansını tanıyabilir.

Anahtar Kelimeler: Endoskopik üçüncü ventrikülostomi, Hidrosefali, ETV sonuçları

INTRODUCTION

Nowadays, endoscopic third ventriculostomy (ETV) is accepted as the first treatment option in obstructive hydrocephalus ⁽⁶⁾. ETV procedure is not a surgery limited by definite indications. Surgeons dealing with pediatric neurosurgery who seeks shunt free treatment for hydrocephalus, especially for newborns and young children, felt the need to expand their ETV indications ⁽¹⁴⁾. Since the 1950s, ventriculoperitoneal shunt (VPS) application has been accepted as an effective treatment of hydrocephalus. this long process also means many years for surgeons to deal with VPS complications. The main reason behind the ETV procedure is provide shunt free life for patients. Until recently, it was stated that endoscopic third ventriculostomy should not be performed in patients under the age of 1 due to arachnoid granulation immaturation ⁽¹⁰⁾. On the other hand, although success rates are low in patients under 2 years of age, there are also studies that argue that endoscopy can be used routinely in all appropriate situations ⁽³⁾. In these studies, ventriculoperitoneal shunt therapy is recommended if ETV is not efficient or its effectiveness decreases over time ^(3, 18). The aim of this study is to evaluate the results of ETV applied in our clinic under 2 years of age.

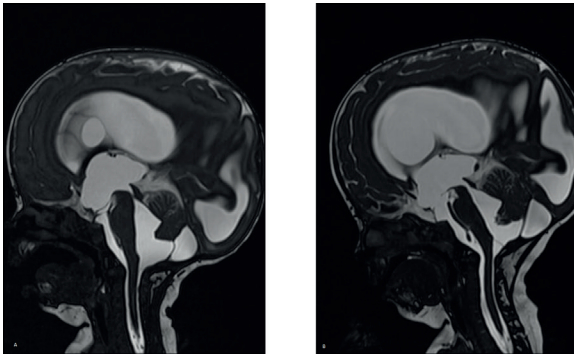
MATERIAL AND METHOD

Patients under 2 years of age who underwent ETV procedure between March 2010 and March 2021 in the Department of Neurosurgery of

Selcuk University Faculty of Medicine were evaluated retrospectively. Among the patients who underwent ETV, 79 patients who were 2 years old and younger during the operation and who had complete control examinations were included in the study. Among the patients who underwent ETV, 79 patients who were 2 years old and younger at the time of the operation and regularly attended the control examination were included in the study. While the patients were included in the study, previous hydrocephalus surgery was not one of the exclusion criteria. The patients' age, gender, underlying diagnoses, how long they benefited from the first surgery, whether the second endoscopic third ventriculostomy was performed, whether there was a need for a ventriculoperitoneal shunt after the first operation, and how long it was after ventriculoperitoneal shunt surgery were evaluated. In the follow-up of patients after endoscopic third ventriculostomy, all cases that did not require shunt were considered successful (Figure 1).

RESULTS

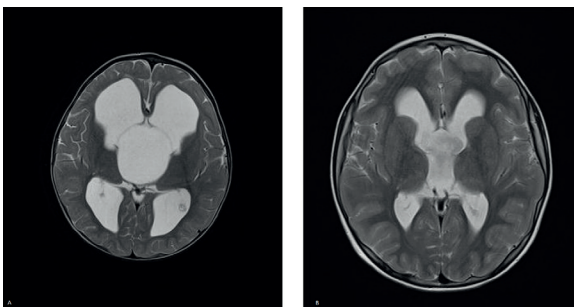
Of the 79 patients included in the study, 45 (%56, 9) were male babies and 34 (%43, 1) were female babies. The age of the patients during ETV operation ranges from 1 day to 22 months, with an average of 7 months. Cerebrospinal fluid (CSF) flow was observed by opening a hole in the Tuber Cinerium in all 79 procedures. Mean follow-up time was 59, 5 months (24 days - 132 months). No operation was required for hydrocephalus after ETV in 39 (49.3%) of 79 patients (Figure



**Figure 1A - Patient with aqueductus stenosis before ETV
1B - CSF circulation seems to improve after ETV**

2). 40 (50%) patients who did not fully benefit from ETV treatment underwent re-surgery. ETV was re-applied in 5 (6, 3%) patients after an average of 84 months (48-130 months) after the first ETV procedure. 3 (60%) of them did not need another surgery. VPS was placed in other 35 patients, but 11 (27, 5%) of them required more than one operation due to complications and VPS dysfunction. The average time between VPS placement after ETV was 3 months (1 day to 55 months).

ETV was applied as the first procedure in 66 (%83,5) patients without previous treatment for hydrocephalus. 13 (16, 3%) patients had a history of ventriculoperitoneal shunt (VPS) operation before ETV. All of these 13 (16, 3%) patients who underwent VPS excision due to shunt dysfunction were applied ETV first, and no other surgical treatment was required for 3 (23%) of them. VPS placement operation was renewed for the other 10 patients.



**Figure 2A - Triventricular hydrocephalus before ETV 2B
- Appearance of the ventricles after 9 years of follow-up**

In our clinic, there is a history of revision due to shunt dysfunction in the follow-up of 11 patients who underwent VPS implantation after ETV. Shunt dysfunction in these patients was attributed to infection in 5, abdominal complications (ileus etc.) in 4 patients, and dislocation of the abdominal tip of VPS in 2 patients.

DISCUSSION

Despite the shunt technology that develops with technological improvement, shunt systems cannot fully satisfy the expectations. Considering the shunt complications, especially in the pediatric age group, alternative treatment systems have come to the fore. 33% of patients with shunts suffer from shunt dysfunction in one year, 50% in 2 years and 70% within 10 years ⁽¹⁾. In the literature, a 31-year-old patient who underwent 56 shunt revisions was presented as a case report (8). Shunt dysfunction is the terrifying of both the surgeon and the patient. Although VPS placement is not a difficult procedure, the patients suffering from shunt dysfunction and being exposed to frequent hospitalizations and revision surgeries are actually a socio-cultural problem. It is the desire of every surgeon to give a shunt free life chance for patients with hydrocephalus. In this respect, the fact that 39 (49, 3%) of 79 patients who underwent ETV had not performed any other surgery for hydrocephalus means that ETV is an option for us to be offered to these age groups. In the literature, it is mentioned that patient age is an important factor affecting the success of ETV and a low success rate in the younger age group ⁽⁴⁾. In studies evaluating the success of ETV in the pediatric age group, the lowest success rate was reported to be 23% and the highest success rate between 83-89% ⁽⁴⁾. However, children under 2 years of age were not mentioned in any of these studies. In this regard, our success rate of 49.3% belongs to a more specific age group.

The most suitable patient population for ETV is those with obstructive hydrocephalus, large third ventricle, open subarachnoid space and no impaired CSF absorption. In line with this information, the most suitable patient group is patients with aqueduct stenosis. It is known that both the cause of obstruction and CSF absorption are sufficient in these patients. Success rates varying between 50-91% have been reported in patient groups which suitable with these criteria (4, 8, 14). The reason for the difference in ETV success rates in the literature is its application in non-ideal patients and the lack of a technique to measure CSF absorption capacity (14,15). The same handicaps were mentioned in our study. ETV was applied as the first option in every symptomatic hydrocephalus patient for whom ETV application is not contraindicated. In our study, the fact that 13 patients had previously applied VPS and applied with VPS dysfunction thought that CSF absorption may not be sufficient in these patients. However, the lack of a radiological examination to prove this has encouraged us to apply ETV primarily in these patients. These patients were followed very closely. VPS placement operation was performed on one of them the next day. 9 of them had an operation of placement VPS within an average of 3 (1 day to 55 months) months. However, no operation was required for 3 (23%) of them in terms of hydrocephalus. Even this group, which we know is not very suitable for ETV, has a success rate of 23%, which made us consider that ETV procedure is worth to try. It should be tried as the first treatment option in obstructive hydrocephalus including ETV aqueduct stenosis (4,12).

Until recently, it was thought that ETV should not be applied in patients under two years of age, since arachnoid granulations are not fully developed (10). In the literature, when the success rate of

patients under the age of two is compared with the success rates of patients over the age of two, the results were found to be significantly lower (11,16). For the group who are suitable for ETV but under 2 years of age, it was recommended to place a shunt first to reduce intracranial pressure and to give chance for the development of arachnoid granulations, and to apply ETV after 2 years of age (19). But in the studies published later, in patients who did not have a VPS operation before, It has been demonstrated that ETV is statistically more successful (16). Today, the trend is towards testing ETV in all appropriate cases, regardless of age, in order to offer all possible patients the luxury of living a life independent of shunt, even if the success rate is low (3, 8). Radiological examinations should be examined in detail before ETV is performed in a patient younger than two years old. In coronal sections, foramen Monro level, the width of the third ventricle should be at least 7 mm; otherwise, the endoscope may cause hypothalamic damage (7, 13). In mid-sagittal sections, basilar bifurcation and tuber cinerium anatomy are checked. Also, attention should be paid to the base of the third ventricle in mid-sagittal sections; The suitability of the third ventricular base for ETV is checked (7).

There is no persistent complication or mortality rate due to ETV in our study. In the literature, 1% mortality, 1.6% permanent morbidity and 7.8% transient morbidity have been reported due to ETV (17). Complications usually occur during the base perforation. Therefore, Tuber Cinerium should be perforated exactly midline between mamillary bodies and infundibular recess. Afterwards, it should be checked whether there is a Lilequist membrane under it. We believe that the complications will decrease with clinical experience.

CONCLUSION

As a result, ETV is not a costly technique. It is not a difficult procedure to apply in experienced hands. Various success rates in younger children have been reported in many studies. If ETV procedure can provide shunt free life for patients it should be considered as first option.

Çıkar çatışması: Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal destek: Çalışmamızda finansal destek alınmamıştır.

Conflict of interest: There is no conflict of interest in our study.

Funding: No financial support was received in our study.

REFERENCES

1. Ammirati M, Raimondi A: Cerebrospinal fluid shunt infections in children: a study of the relationship between the etiology of the hydrocephalus, age at the time of shunt placement, and infection. *Childs Nerv Syst* 3:106-9, 1987. <https://doi.org/10.1007/BF00271135>
2. Baskin JJ, Manwaring KH: Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus. In: Rengachary SS, Wilkins RH (eds). *Neurosurgical Operative Atlas*. Illinois, AANS, Vol 5:241-246, 1996.
3. Buxton N, Macarthur D, Malucci C, Punt J, Vloeborghs M : Neuroendoscopic third ventriculostomy in patients less than one year old. *Pediatr Neurosurg* 29(2):73-76, 1998. <https://doi.org/10.1159/000028693>
4. Buxton N, Macarthur D, Robertson I, Punt J: Neuroendoscopic third ventriculostomy for failed shunts. *Surg Neurol* 60: 201- 203, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(03\)00317-3](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(03)00317-3)
5. Cinalli G, Sainte-Rose C, Chumas P, Zerah M, Brunelle F, Lot G, et al. Failure of third ventriculostomy in the treatment of aqueductal stenosis in children. *J Neurosurg* 1999; 90: 448-54. <https://doi.org/10.3171/jns.1999.90.3.0448>
6. Foroutan M, Mafee MF, Dujovny M: Third ventriculostomy, phase-contrast cine-MRI and endoscopic techniques. *Neurol Res* 20:443-448, 1998. <https://doi.org/10.1080/01616412.1998.11740546>
7. Hoffman HJ, Harwood-Nash D, Gilday DL: Percutaneous third ventriculostomy in the management of noncommunicating hydrocephalus. *Neurosurgery* 7:313-321, 1980. <https://doi.org/10.1227/00006123-198010000-00002>
8. Hopf NJ, Grunert P, Fries G, Resch KD, Pernecky A. Endoscopic third ventriculostomy outcome analysis of 100 consecutive procedures. *Neurosurgery* 1999;44: 795-804. <https://doi.org/10.1097/00006123-199904000-00062>
9. Jones RF, Kwork BC, Stening WA, et al: The current status of endoscopic third ventriculostomy in the management of non- communicating hydrocephalus. *Minimally Invasive Neurosurg* 37:28-36, 1994. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1053445>
10. Kelly PJ: Stereotactic third ventriculostomy in patients with nontumoral adolescent/adult onset aqueductal stenosis and symptomatic hydrocephalus. *J Neurosurg* 75:865-873, 1991. <https://doi.org/10.3171/jns.1991.75.6.0865>
11. Kim SK, Wang KC, Cho BK: Surgical outcome of pediatric hydrocephalus treated by endoscopic III. ventriculostomy: prognostic factors and interpretation of postoperative neuroimaging. *Child's Nerv Syst* 16:161-169, 2000. <https://doi.org/10.1007/s003810050485>
12. Rektekate LH. Treatment of hydrocephalus. Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery. In: Albright L, Pollack I, Adelson D. 1999;3,47-74.
13. Roth PA, Cohen RA: Management of hydrocephalus in infants and children. In: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL (eds). *The Practice of Neurosurgery*. Baltimore, Williams & Wilkins, 2707- 2728, 1996.
14. Sainte-Rose C, Chumas P: Endoscopic third ventriculostomy. *Techniques in Neurosurgery* 1(3):176-184, 1996.
15. Scarrow AM, Cohen AR: Neuroendoscopy. In: Albright AL, Pollack IF, Adelson PD (eds). *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery*. New York, Thieme, 91-106, 1999.
16. Scarrow AM, Levy EI, Pascucci L, et al: Outcome analysis of endoscopic III. ventriculostomy. *Child's Nerv Syst* 16:442-445, 2000. <https://doi.org/10.1007/s003810000307>
17. Schroeder HWS, Niendorf WR, Gaab MR. Complications of endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg* 2002; 96: 1032-40. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.6.1032>
18. Siomin V, Weiner H, Wisoff J, et al. Repeat endoscopic third ventriculostomy: Is it worth trying? *Child Nerv Syst* 2001; 17: 551-5. <https://doi.org/10.1007/s003810100475>
19. Teo C, Jones R: Management of hydrocephalus by endoscopic third ventriculostomy in patients with myelomeningocele. *Pediatr Neurosurg* 25:57-63, 1996. <https://doi.org/10.1159/000121098>



Perkütan vertebroplasti uygulanan postmenopozal hastalarda osteoporozla eşlik eden sistemik hastalıklar

Systemic diseases accompanying osteoporosis in postmenopausal patients undergoing percutaneous vertebroplasty

Özkan Özger¹, Necati Kaplan²

¹İstanbul Rumeli Üniversitesi, Medical Park Çanakkale Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul.

²İstanbul Rumeli Üniversitesi, Çorlu Reyap Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul.

Atıf/Cite as: Özger Ö, Kaplan N. Perkütan vertebroplasti uygulanan postmenopozal hastalarda osteoporozla eşlik eden sistemik hastalıklar. J Nervous Sys Surgery 2021;7(2):72-7.

Geliş tarihi/Received: 23.07.2020 **Kabul tarihi/Accepted:** 14.05.2021 **Yayın tarihi/Publication date:** 30.10.2021

ÖZ

Amaç: Vertebroplasti ilk kez 1984 yılında vertebra hemanjiomu olan bir hastada uygulanmıştır. Ortalama yaşam süresinin artması osteoporoz olgu sayısındaki artışa paralel olarak vertebral çökme kırıklarının görülme sıklığını da artmıştır. Pediküllerden vertebra gövdesine polimetilmetakrilat (PMMA) enjeksiyonunu içeren minimal invaziv bir tekniktir. Bu çalışmada perkütan vertebroplasti (PVP) uygulanan vertebra kompresyon kırığı (VKK) olan postmenopozal osteoporozlu (PMO) hastalarda eşlik eden hastalıklar ve bu hastalıkların sıklıkları değerlendirildi. **Gereç ve Yöntem:** Nöroşirürji kliniğimizde Mayıs 2015-Mayıs 2019 tarihleri arasında PVP uygulanan VKK olan PMO'lu 69 kadın hasta retrospektif olarak gözden geçirildi. Hastaların demografik verileri ile birlikte eşlik eden sistemik hastalıkları hasta dosyalarından kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalamaları $73,30 \pm 9,09$ (49-92 yıl) yıldı. Hipertansiyon, eşlik eden sistemik hastalıklar arasında %39,1'lik oranıyla ilk sırada yer aldı. Sonra azalan sırayla osteoartrit (OA), tip II diyabetes mellitus (DM), gastrointesitinal sistem hastalıkları, kardiyak hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, Alzheimer hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), geçirilmiş spinal cerrahi, tiroid hastalıkları, anemi, kronik böbrek yetmezliği (KBY), epilepsi, sigara, glokom, malignite ve depresyon saptandı. Özgeçmişinde özellik olmayan hasta sayısı ise %13'tü.

Sonuç: Ülkemizde ve tüm dünyada özellikle yaşlı popülasyonda sık görülen PMO'un sistemik hastalıklar ve bazı cerrahi müdahalelerle şiddeti artabilir veya tedavisi bozulabilir. Osteoporozdan ve eşlik eden sistemik hastalıklardan korunmak cerrahi girişim uygulamaktan daha önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Postmenopozal, vertebroplasti, osteoporoz

ABSTRACT

Objective: Vertebroplasty was first performed in 1984 in a patient with vertebral hemangioma. As the average life expectancy increased, the rates of osteoporosis increased, and as a result, the incidence of compression fractures

Sorumlu yazar/Corresponding author: Özkan Özger, Medikal Park Hastanesi Beyin Cerrahi Kliniği, Çanakkale. ozkanozger@hotmail.com / 0000-0001-7257-8379

ORCID:

N. Kaplan 0000-0001-5672-0566

© Telif hakkı Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi.

Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı (CC-BY) ile lisanslanmıştır.

© Copyright Journal of Nervous System Surgery.

Licensed by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY).

increased. It is a minimally invasive technique involving the injection of polymethylmethacrylate (PMMA) from the pedicles to the vertebral body. In this study, comorbidities and the frequency of these diseases were evaluated in postmenopausal osteoporosis (PMO) patients with vertebral compression fracture (VCF) who underwent percutaneous vertebroplasty (PVP).

Materials and Methods: 69 female patients with PMO who underwent PVP for VCC between May 2015 and May 2019 in our neurosurgery clinic were retrospectively reviewed. The accompanying systemic diseases along with the demographic data of the patients were recorded from the patient files.

Results: The mean age of the patients included in our study was 73.30 ± 9.09 (49-92 years) years. Hypertension, It ranked first among the accompanying systemic diseases with a rate of 39.1%. Then in descending order osteoarthritis (OA), type II diabetes mellitus (DM), gastrointestinal system diseases, cardiac diseases, cerebrovascular diseases, Alzheimer's disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), previous spinal surgery, thyroid diseases, anemia, chronic renal failure (CRF), epilepsy, smoking, glaucoma, malignancy and depression were detected. The number of patients with no features in their history was 13%.

Conclusion: The severity of PMO, which is common in our country and all over the world, especially in the elderly population, may increase with systemic diseases and some surgical interventions, or its treatment may be impaired. Prevention from osteoporosis and accompanying systemic diseases is more important than surgical intervention.

Keywords: Postmenopausal, vertebroplasty, osteoporosis

GİRİŞ

Perkütan vertebroplasti (PVP), osteoporoz ve stabil kırıkları olan hastalarda vertebra gövdesini güçlendirmek ve ağrıyı azaltmak için kullanılır. PVP, vertebral gövdedeki travmatik kırıklar, hemanjiyomlar ve primer veya metastatik tümörler için de önerilir. Sistemik lupus eritematosus, Cooley hastalığı, Paget hastalığı veya uzun süre kortikosteroid kullanımı gibi nedenler de sekonder osteoporozu neden olabilir. Dolayısıyla bu gibi durumlarda da osteoporozu bağı vertebra kompresyon kırıkları (VKK) ortaya çıkabilir ⁽¹⁾.

Postmenopozal osteoporoz (PMO), primer osteoporoz tiplerinden biridir. Kemiklerin kırılmasına yol açan düşük kemik yoğunluğunun sebep olduğu metabolik bir kemik bozukluğudur. Tüm dünyada ciddi sonuçları olan maliyeti yüksek bir sağlık sorunudur. PMO, kadınlarda kemiklerde kırıklar meydana getirerek yaşam kalitesini bozan en önemli sorunlardan biridir. Ayrıca yüksek morbidite ve mortalite ile de bağlantılıdır. Bu nedenle, PMO'lu yaşlanan nüfusun yaşam kalitesini iyileştirmek ve özürlülük oranını azaltmak için PMO'un erken ve etkili yönetimi çok önemlidir ^(2,3).

Ortalama yaşam süresinin artması ile birlikte PMO'a sahip vaka sayısı da artmıştır. Bu duruma

bağı olarak VKK'nın görülme sıklığını da artmıştır. PVP, pediküllerden vertebra gövdesine polimetilmetakrilat (PMMA) enjeksiyonunu içeren minimal invaziv bir tekniktir ⁽⁴⁾. İngilizce literatürde PVP uygulanmış hastalarda eşlik eden diğer sistemik hastalıkları değerlendiren çalışma sınırlı sayıdadır. Bu çalışmada VKK nedeniyle PVP uygulanan PMO'lu hastalarda eşlik eden sistemik hastalıklar ve bu hastalıkların sıklıkları değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Nöroşirürji kliniğimizde Mayıs 2015-Mayıs 2019 tarihleri arasında PMO'a bağı VKK olan ve PVP uygulanan 69 kadın hastanın elektronik dosyaları retrospektif olarak gözden geçirildi. Hastaların demografik verileriyle birlikte eşlik eden hipertansiyon, osteoartrit (OA), tip II diyabetes mellitus (DM), gastrointesitinal sistem hastalıkları, kardiyak hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, Alzheimer hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), geçirilmiş spinal cerrahi, tiroid hastalıkları, anemi, kronik böbrek yetmezliği (KBY), epilepsi, sigara, glokom, malignite öyküsü, depresyon gibi hastalıkları hasta dosyalarından kaydedildi.

Hastaların bir veya daha fazla seviyede VKK'ı vardı. Bu nedenle tıbbi tedaviye dirençli lomber veya torasik bölgede şiddetli ağrı ve sınırlı

aktivite mevcuttu. Tüm hastalara ameliyat öncesi ve sonrası kırık seviyesine uygun olarak çelik balenli korse önerildi. İlk 8 haftalık VKK'ları çalışmaya dahil edildi. Motor kayıp, duyu kaybı, inkontinans ve stabil olmayan vertebral kırıklar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara ameliyat öncesi spinal vertebral magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı (Şekil 1).

Tüm hastalar prone pozisyonda ve C-Arm skopi yardımıyla sedoanestezi ya da genel anestezi eşliğinde ameliyata alındı. Ameliyattan yarım saat önce intravenöz 1 gm sefazolin sodyum antibiyoprofilaksisi uygulandı. Transpediküler olarak PMMA omurga gövdesine enjekte edildi. Ameliyat sonrası kontrol, erken dönemde spinal kolon bilgisayarlı tomografisi (BT) veya iki yönlü spinal grafi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalamaları $73,30 \pm 9,09$ (49-92 arası) yıldır. Eşlik eden sistemik hastalıkları incelendiğinde hastaların 27'sinde (%39,1) hipertansiyon, 19'unda (%27,5) OA, 12'sinde (%17,4) tip II DM, 11'inde (%15,9) gastrointesitinal sistem hastalıkları, 11'inde (%15,9) kardiyak hastalıklar,

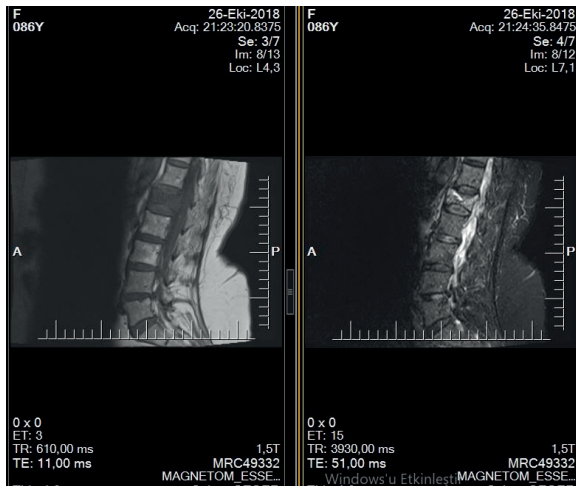
9'unda (%13,0) serebrovasküler hastalıklar, 7'sinde (%10,1) Alzheimer hastalığı, 6'sında (%8,7) KOAH, 6'sında (%8,7) geçirilmiş spinal cerrahi, 4'ünde (%5,8) tiroid hastalıkları, 4'ünde (%5,8) anemi, 3'ünde (%4,3) KBY, 2'sinde (%2,9) epilepsi, 2'sinde (%2,9) sigara, 2'sinde (%2,9) glokom, 2'sinde (%2,9) malignite öyküsü ve 2'sinde (%2,9) depresyon öyküsü mevcuttu. Özgeçmişinde özellik olmayan hasta sayısı ise 9 (%13,0)'du. 11 (%15,9) hastada ise bir başka vertebra düzeyinde çökme kırığı meydana gelmiş ve tekrar PVP uygulanmıştır (Tablo 1).

TARTIŞMA

Osteoporoz, hastalarda artmış kırık riski ve zayıflamış kemik gücü ile karakterize yaygın bir iskelet sistemi hastalığıdır. Yapılan bir araştırmada, menopoz sonrası kadınların %30'unda osteoporoz katkıda bulunan faktörlerin bulunduğu tespit edilmiştir⁽⁵⁾. Yaşlanmayla osteoporoz ve osteoporotik

Tablo 1. VKK nedeniyle PVP uygulanan PMO'lu hastalarda eşlik eden sistemik hastalıklar ve demografik değerler

Ortalama yaş (yıl): 73,30 Toplam hasta sayısı (n): 69	Hasta sayısı (n)	Toplam hasta sayısına oranı (%)
Hipertansiyon	27	39,1
Osteoartrit	19	27,5
Tip II Diyabetes Mellitus	12	17,4
Kardiyak hastalıklar	11	15,9
Gastrointesitinal sistem hastalıkları	11	15,9
Serebrovasküler hastalıklar	9	13,0
Alzheimer hastalığı	7	10,1
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	6	8,7
Geçirilmiş spinal cerrahi	6	8,7
Tiroid hastalıkları	4	5,8
Anemi	4	5,8
Kronik böbrek yetmezliği	3	4,3
Epilepsi	2	2,9
Sigara	2	2,9
Glokom	2	2,9
Malignite öyküsü	2	2,9
Depresyon	2	2,9
Özgeçmişinde özellik olmayan	9	13,0
Takibinde başka seviyede PVP uygulanan	11	15,9



Şekil 1. 86 yaşında postmenopozal osteoporotik kadına ait L1 vertebra çökme kırığının T1 sagittal MRG ve T2 sagittal MRG kesitleri

kırıkların prevalansı, gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerin çoğunda hızla yaşlanan nüfus nedeniyle artmaktadır. Osteoporotik kırıklar yaşam kalitesini azaltmakla kalmayıp tıbbi ve sağlık giderlerini de arttırmaktadır. Bu durum tüm dünyada önemli ekonomik ve halk sağlığı problemi (6).

Literatürde VKK'nın tedavisinde özellikle vertebroplasti ve kifoplasti gibi perkütan teknikler ön plana çıkmıştır. Bu konuda birçok makale yayınlanmıştır (4,7). Ancak PMMA ile vertebra korpusu güçlendirme ameliyatları uygulanmış hastalarda eşlik eden ve osteoporozla katkıda bulunan sistemik hastalıklar hakkında makale sayısı sınırlıdır.

2016 yılında 110 PMO'lu hastada yapılan bir çalışmada eşlik eden sistemik hastalıklar arasında en sık %36,36 ile hipertansiyon tespit edilmiştir. Daha sonra sırasıyla incelendiğinde hastalarda; OA, gastrointestinal sistem problemleri, tiroid hastalıkları, depresyon, hiperlipidemi, DM, KOAH ve astım, kardiyak hastalıklar, Alzheimer hastalığı, malignite öyküsü saptanmıştır (8). Bizim çalışmamızda farklı olarak PVP uygulanan PMO'lu kadınlar çalışmaya dahil edilmiş olup sonuçlarımız paraleldir. Eşlik eden en sık hastalık bizim sonuçlarımıza göre de hipertansiyondur.

2011 yılında yapılan bir çalışmada kadınlarda osteoporoz oranı erkeklerden 5 kat daha fazla bulunmuştur. Aynı çalışmada osteoporozlu tüm hastalarda OA oranı %29,16 olarak saptanmıştır. Kadınlarda bu oran %49, erkeklerde ise %26 olarak tespit edilmiştir (9). Bizim çalışmamızda sadece PVP uygulanan PMO'lu kadınlar çalışılmış ve OA oranı %27,5 bulunmuştur.

2018 yılında 282 gönüllü kadın bireyde yapılan bir araştırmada osteoporoz için risk faktörleri belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre tip II diyabetes

mellitus (DM) en sık görülen ikinci hastalık olmuştur. Yine aynı çalışmada en sık kullanılan ilaçlar sıralamasında da diyabetik ilaçlar ikinci sıradadır (10). Bizim çalışmamızda tip II DM, %17,4 oranla üçüncü sırada yer almıştır.

Koroner arter hastalığı (KAH) ve osteoporoz postmenopozal kadınlarda mortalite ve morbiditenin başlıca nedenleridir (11). Son yıllarda 1240 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, senil osteoporozun kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, KAH ve hiperlipidemi ile yakından ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Erken tedavi ve önlemenin önemi vurgulanmıştır (12). Yine başka benzer bir çalışmada senil osteoporoz ile hipertansiyon, KAH ve serebral enfarktüs arasında yakın bir korelasyon olduğunu göstermiştir (13). Bizim serimizde de %13,0 ile serebrovasküler hastalıklar ve %15,9 ile kardiyak hastalıklar üst sıralarda yer almaktadır.

Gastrointestinal hastalığı olan bir hastada osteoporoz veya osteopeni ile karşılaşabilir. Crohn hastalığı, ülseratif kolit, çölyak hastalığı, gastrektomi sonrası, kısa bağırsak sendromu, kronik hepatit ve siroz, steroid tedavisi ve aklorhidri osteoporozla neden olan başlıca gastrointestinal hastalıklardır (14).

Alzheimer hastalığı (AH) ve osteoporoz, yaşlı popülasyonda yaygın dejeneratif hastalıklardır. Her iki hastalığın da görülme sıklığı yaşla birlikte artar. AH ve osteoporoz iki ayrı hastalıktır. Ancak geçmişte yapılan bazı çalışmalarda, osteoporozlu hastaların AH geliştirme riskinin osteoporozu olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (15). Son çalışmalar, hem kemik mineral yoğunluğunun (BMD) azalmasının hem de kemik kalitesinin bozulmasının KOAH'ta kırıklara neden olan kemik kuvvetini tehlikeye attığını ileri sürmektedir (16). Osteoporozlu hastalarda PVP gibi geçirilmiş spinal cerrahiler

de sekonder yeni VKK için risk faktörü olabilir⁽¹⁷⁾. Tiroid fonksiyon bozukluğu durumlarında da kemik yapılar üzerinde zararlı etkiler ortaya çıkabilir⁽¹⁸⁾. Demir eksikliği anemisi, KBY, epilepsi, depresyon, glokom ve kanser gibi hastalıkların gerek patofizyolojisi gerekse bu hastalıklarda uygulanan tedaviler ve cerrahiler de osteoporoz ve buna bağlı VKK gelişimi için önemli ve bağımsız risk faktörleridir⁽¹⁹⁻²⁵⁾.

SONUÇ

Osteoporoz ülkemizde ve tüm dünyada özellikle yaşlı popülasyonda sık görülen bir hastalıktır. Kadın cinsiyette vertebra kompresyon kırığı (VKK) görülme olasılığı postmenopozal dönemde daha fazladır. Yaşla beraber sıklığı artan sistemik hastalıklar ve bazı cerrahi müdahaleler osteoporozun şiddetini arttırabilir, tedavisini bozabilir ya da yeni komşu vertebra kırıklarına sebebiyet verebilirler. Bu yüzden cerrahi tedaviden ziyade osteoporozdan ve eşlik eden sistemik hastalıklardan korunmak çok daha önemlidir.

Çıkar çatışması: Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal destek: Çalışmamızda finansal destek alınmamıştır.

Conflict of interest: There is no conflict of interest in our study.

Funding: No financial support was received in our study.

KAYNAKÇA

- Özger Ö, Kaplan N. Should We Perform Routine Biopsy During Percutaneous Vertebroplasty in Vertebral Compression Fractures? J J Turk Spinal Surg 2019; 30(4): 249-52. <https://doi.org/10.4274/jtss.galenos.2019.0006>
- Wang G, Huo L, Chen G, He H. Effects of Gushukang for postmenopausal osteoporosis: A protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2020; 99(27): e20908. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020908>
- Teng GG, Curtis JR, Saag KG. Mortality and osteoporotic fractures: is the link causal, and is it modifiable?. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(5 Suppl 51): S125-37.
- Özger Ö, Kaplan N. Clinical results of percutaneous vertebroplasty in thoracolumbar (T6-L5) vertebral compression fractures: Retrospective study of 111 patients with 140 fractured segments. J Turk Spinal Surg 2019; 30(3): 199-205.
- Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R, Zanolli L, Signorelli SS, Castellino P. Hematological Diseases and Osteoporosis. Int J Mol Sci 2020; 21(10): 3538. <https://doi.org/10.3390/ijms21103538>
- Kim CS, Han KD, Jung JH, Choi HS, Bae EH, Ma SK, et al. Incidence and risk factors for osteoporotic fractures in patients with systemic lupus erythematosus versus matched controls [published online ahead of print, 2019 Jun 26]. Korean J Intern Med 2019. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.378>
- Akyuva Y, Baysoy B, Savrunlu EC, Sezen GB, Boyali O, Can H, et al. Kyphoplasty in the Early Oncologic Diagnosis and Treatment of Vertebral Fractures: A Clinical Study. Turk Neurosurg 2020; 30(4): 588-94. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.29550-20.2>
- Sayırlı S. Incidence Rate of Concomitant Systemic Diseases in the Aging Population with Postmenopausal Osteoporosis. Turk J Osteoporos 2016; 22: 85-7. <https://doi.org/10.4274/tod.26213>
- Alkan BM, Fidan F, Tosun A, Ardiçoğlu Ö. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğimize Başvuran Hastalarda Osteoporoz İnsidansı. Turk J Osteoporos 2011; 17(1): 10-3.
- Kangalgil M, Canbolat E, Çakıroğlu F. Kadınlarda Osteoporoz Risk Faktörlerinin Görülme Durumuna Yönelik Bir İnceleme. Ankara Med J 2018; 18(3): 355-68.
- Lee SN, Cho JY, Eun YM, Song SW, Moon KW. Associations between osteoporosis and coronary artery disease in postmenopausal women. Climacteric 2016; 19(5): 458-62. <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1200550>
- Lian XL, Zhang YP, Li X, Jing LD, Cairang ZM, Gou JQ. Exploration on the relationship between the elderly osteoporosis and cardiovascular disease risk factors. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017; 21: 4386-90.
- Hu X, Ma S, Yang C, Wang W, Chen L. Relationship between senile osteoporosis and cardiovascular and cerebrovascular diseases. Exp Ther Med 2019; 17(6): 4417-20. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7518>
- Krela-Kaźmierczak I, Szymczak A, Łykowska-Szuber L, Eder P, Linke K. Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. Adv Clin Exp Med 2016; 25(1): 185-90. <https://doi.org/10.17219/acem/33746>
- Chen YH, Lo RY. Alzheimer's disease and osteoporosis. Ci Ji Yi Xue Za Zhi 2017; 29(3): 138-42. https://doi.org/10.4103/ctmj.ctmj_54_17
- Okazaki R, Watanabe R, Inoue D. Osteoporosis Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Bone Metab 2016; 23(3): 111-20. <https://doi.org/10.11005/jbm.2016.23.3.111>

17. Bae JS, Park JH, Kim KJ, Kim HS, Jang IT. Analysis of Risk Factors for Secondary New Vertebral Compression Fracture Following Percutaneous Vertebroplasty in Patients with Osteoporosis. *World Neurosurg* 2017; 99: 387-94. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.12.038>
18. Delitala AP, Scuteri A, Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *J Clin Med* 2020; 9(4): 1034. <https://doi.org/10.3390/jcm9041034>
19. Pan ML, Chen LR, Tsao HM, Chen KH. Iron Deficiency Anemia as a Risk Factor for Osteoporosis in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study. *Nutrients* 2017; 9(6): 616. <https://doi.org/10.3390/nu9060616>
20. Ren H, Sun R, Wang J. Relationship of melatonin level, oxidative stress and inflammatory status with osteoporosis in maintenance hemodialysis of chronic renal failure. *Exp Ther Med* 2018; 15(6): 5183-8. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5857>
21. Dussault PM, Lazzari AA. Epilepsy and osteoporosis risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24(6): 395-401. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000366>
22. Wu Q, Liu B, Tonmoy S. Depression and risk of fracture and bone loss: an updated meta-analysis of prospective studies. *Osteoporos Int* 2018; 29(6): 1303-12. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4420-1>
23. Li H, Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Ohlsson C, et al. Smoking-Induced Risk of Osteoporosis Is Partly Mediated by Cadmium From Tobacco Smoke: The MrOS Sweden Study [published online ahead of print, 2020 Mar 19]. *J Bone Miner Res* 2020. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4014>
24. Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol* 2017; 4(1): 46-56. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2016.048>
25. Oh HJ, Lim CH, Yoon BH, Yoon SB, Baeg MK, Kim WC, et al. Fracture after gastrectomy for gastric cancer: A long-term follow-up observational study. *Eur J Cancer* 2017; 72: 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.11.023>



Spinal intradural endodermal cyst

Spinal intradural endodermal kist

Esin Yiğitbaşı¹*, Nuket Özkavruk Eliyatkin²*, Varol Aydın³*,
Yelda Özsunar Dayanır⁴*

¹Kilis Devlet Hastanesi, Kilis.

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir.

³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Aydın.

⁴Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Aydın.

Atıf/Cite as: Yiğitbaşı E, Özkavruk Eliyatkin N, Aydın V, Özsunar Dayanır Y. Spinal intradural endodermal cyst. J Nervous Sys Surgery 2021;7(2):78-82.

Geliş tarihi/Received: 11.04.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 18.08.2021 **Yayın tarihi/Publication date:** 30.10.2021

ABSTRACT

Purpose: Epithelial cysts of the central nervous system, according to the type of cell origin; neuroepithelial or endodermal type. Endodermal cysts are rare forms of benign tumors. In this presentation, we present a 35-year-old male patient with typical histopathologic features and due to the presence of this rare lesion. We aimed to present this rare case and emphasize the importance of cystic epithelial cell differences.

Methods: Neurenteric cysts, cyst lining epithelium of cell types were analyzed using immunohistochemical diagnostic methods.

Results: The importance of the cell type in the endodermal cyst is also emphasized and the frequency of recurrence in cysts that have goblet-columnar epithelial component. This epithelium is increasing the risk of recurrences. However, the other cause of recurrence is also incomplete excision. Therefore, the complete excision of ECs is important, not only for avoiding recurrence but also for differentiating cell types for ECs and predicting recurrence risk.

Conclusions: The precise pathologic diagnosis of cell type determines the risk of recurrence. Neurosurgeons should exert their best efforts to achieve complete excision of the cysts.

Keywords: Endodermal cysts, Immunohistochemical, Pathogenesis

ÖZ

Amaç: Endodermal kistler benign tümörlerin nadir görülen formlarıdır. Bu sunumda, tipik histopatolojik özellikleriyle intradural yerleşimli endodermal kist olgusu olan 35 yaşında bir erkek hastayı sunuyoruz. Bu nadir olgu sunumunda kiste ait epitel hücre farklılıklarının önemini vurgulamayı amaçladık.

Yöntemler: Nöroenterik kistler ve kist döşeyici epitel hücre tipleri immünohistokimyasal tanı yöntemleri kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Endodermal kistte hücre tipinin önemi vurgulanmış olup goblet-kolumnar epitel bileşeni olan kistlerde nüks sıklığı arttığı bulunmuştur. Bununla birlikte, bir diğer nüks nedeni de tamamlanmamış cerrahi eksizyondur. Bu nedenle, endodermal kistlerin tamamen eksize edilmesi, sadece nüksten kaçınmak için değil, aynı zamanda kist epitel hücre tiplerini ayırt etmek ve nüks riskini öngörmek için de önemlidir.

Sonuç: Hücre tipinin kesin patolojik tanısı tekrarlama riskini belirler. Beyin cerrahları, kistlerin tam olarak çıkarılmasını sağlamak için ellerinden geleni yapmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Endodermal kistler, immünohistokimya, patogenez

Sorumlu yazar/Corresponding author: Esin Yiğitbaşı, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Aydın. esinyigitbasi@gmail.com / 0000-0003-2706-3143

ORCID:

N. Özkavruk Eliyatkin 0000-0002-7784-5699, **V. Aydın** 0000-0001-7447-4549, **Y. Özsunar Dayanır** 0000-0003-2642-5464

© Telif hakkı Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi.

Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı (CC-BY) ile lisanslanmıştır.

© Copyright Journal of Nervous System Surgery.

Licensed by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY).

INTRODUCTION

Development cysts of central nervous system can be divided into based on their cell of origin and the nature of the cyst lining; endodermal, ectodermal and neuroectodermal cysts. Endodermal cysts of the central nervous system are also known as neuroenteric or enterogenic cysts. These cysts are endodermal origin and among the rare congenital lesions. Typically, they occur on the subdural surface of the spinal cord ⁽¹⁾. Spinally positioned endodermal cysts are histologically covered with mucin-producing columnar cells supported by connective tissue. Rarely, adenocarcinomatous transformation of such cysts can be occurred ⁽²⁾. For this reason, the total surgical excision of the lesion is recommended.

In this presentation, we present a 35-year-old male patient with typical histopathologic features and due to the presence of this rare lesion.

CASE REPORT

A 35-year-old man presented with complaints of waist and right leg pain for about a week. Physical examination showed limitation of waist movement and paravertebral spasm. Neurological examination showed positive leg lift test on the right side at 45-50 degrees, 3/5 muscle loss in the dorsal flexion of the right foot and hypoesthesia in the right L4-S1 dermatomes. On the Lomber MRI examination, L5 sacralization was determined and a mass showing a T1A hyperintense post contrast sera opacification mass, extending from the upper end plate of the T10 vertebra to the upper end plate of the T11 vertebra, and compressing towards the extra axial intradural spinal coronary artery, at 32x11x10 mm in the widest area, was observed (Figure 1). Surgery and excision of mass with preoperatively diagnosis of meningioma was planned. In the operation, Th10 and Th11 total laminectomy

were performed, but no mass appearance was detected in the extradural area. When opened vertically along the dura midline, the lesion was found to be completely cystic at the intradural-extramedullary distance. Surgical microscope aspiration was performed using an injector from the intra-cyst fluid, and then the cyst wall was opened, no solid mass was observed within the cyst walls and cyst. Surgical intervention was terminated by excisional biopsy of the cyst wall.

The material sent for post-operative evaluation consists of a biopsy material in a dark white color with a diameter of 0,4 cm. All material was fixed in 10% formalin, dehydrated, and embedded in paraffin for histological test. In the sections, thin fibrous membranous cyst wall with low columnar-ciliary epithelium was observed. The cystic epithelium is locally ciliated and it was rich in goblet cells in the focal areas. Most areas of wall structure was thin and membranous, in some areas it was thicker and fibrotic. Congested vessel structures were also

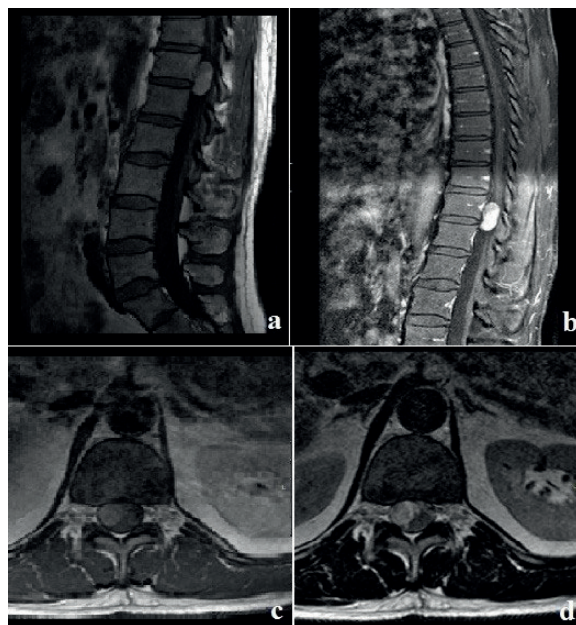


Figure 1. Magnetic resonance imaging of case. An intradural-extramedullary cystic lesion was noted at the spinal canal of the T11 to T12 level. (a: T1 sagittal precontrast, b: T1 sagittal postcontrast, c: T1 axial precontrast, d: T2 axial)

observed (Figure 2). The presence of histiocytes containing a brown pigment in a focal area was observed. Positive staining with Prussian blue applied by histochemical method was observed. Pancytokeratin(diffuse-strong), cytokeratin 7 and EMA staining in cystic epithelium were observed. IHC stains reported negative for glial fibrillary acidic protein (GFAP), cytokeratin 20 (CK20), caudal-type homeobox 2 (CDX2), mucin 2 (MUC2), mucin 5 (MUC5), thyroid transcription factor-1 (TTF-1).

A final diagnosis was “Endodermal Cysts” based on histological and immunohistochemical findings.

DISCUSSION

Epithelial cysts of the central nervous system, according to the type of cell origin; neuroepithelial

or endodermal type. The real neuroepithelial cysts of the neuroectodermal origin are the choroid plexus cysts and the ependymal cysts. The neuroepithelial cysts are believed to arise from the heterotopic rests of primitive ependyma, whereas the ECs are believed to arise from the remnants of the transient neurenteric canal during notochordal development ^(3,4).

Endodermal cysts are rare forms of benign tumors that comprise about 0.01% of all central nervous system tumors ⁽⁵⁾ and they are characteristically located in the subarachnoid space anterior to the spinal cord and most commonly in the cervical region. Generally accepted opinion about the development of endodermal cysts is incomplete separation of the endodermal foregut structure and ectoderm-derived spinal canal during early embryogenic life ⁽³⁾. Endodermal cysts are divided into three different forms by some

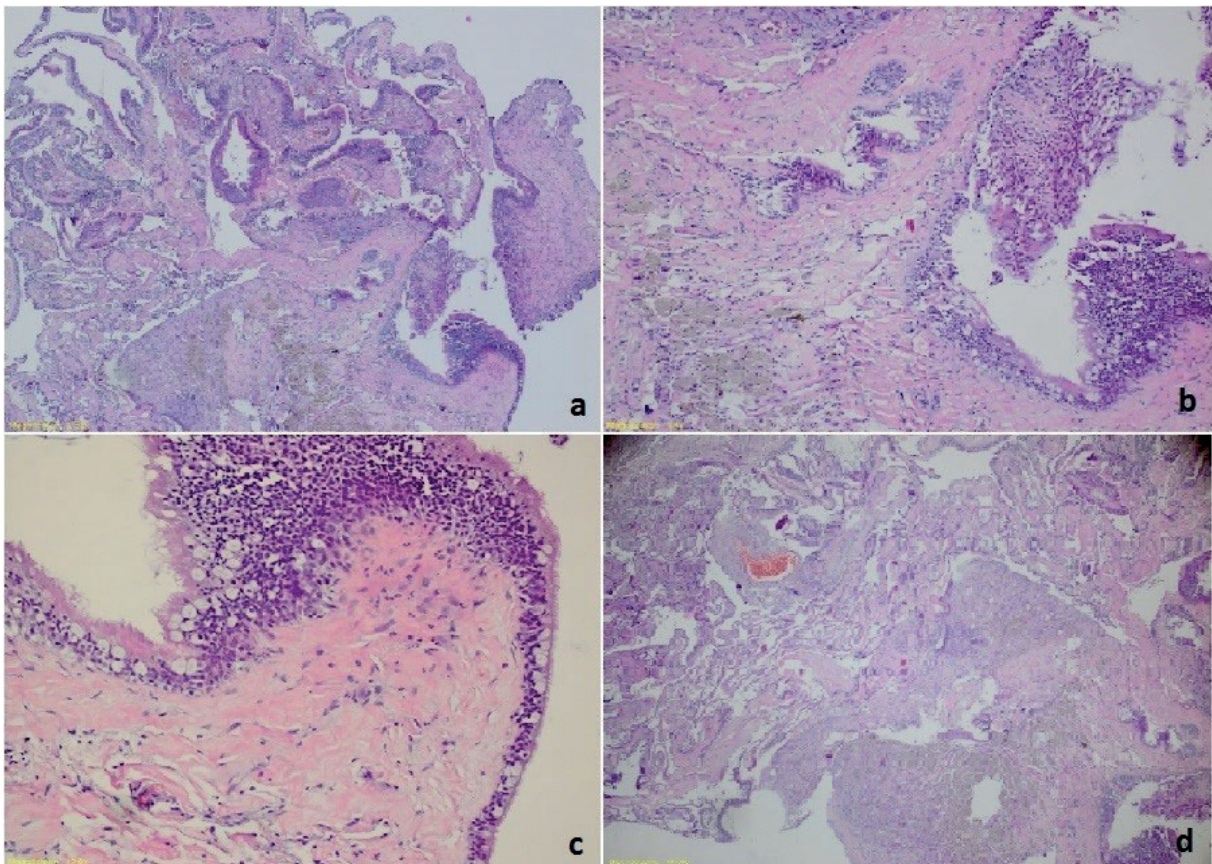


Figure 2. Photomicrographs showed a combination of 2 cell types: pseudostratified-ciliated epithelium and columnar epithelium with goblet cells (a: H&E x4, b: H&E x10, c: H&E x20, d: H&E x4)

authors ⁽⁶⁾. The most simple primitive form, type A; are thin walled, with a layer of stratified or a pseudostratified cuboidal or columnar epithelium on a basement membrane. Two more complex forms are as follows; Type B and type C. Both are the more rare type. Type B also has additional mesodermal elements such as smooth muscle tissue and fat tissue. Type C has ependymal or glial tissue. We think that our case is in the type A form, because it is in the form of a cyst with a thin fibrous wall with epithelial remnants including ciliated and goblet cells in some places.

Studies have shown that the epithelium of the cyst structure generally has three different cell types: ⁽⁷⁾ pseudostratified-ciliated cells, simple columnar epithelium with goblet cells (goblet-columnar), and simple cuboidal cells. It has mostly been reported as 2 types, pseudostratified-ciliated epithelium and goblet-columnar epithelium. In previous reports, it has been reported that such cysts only in a third of cases are epithelialized in a mixed-type epithelium which combine both cell types ⁽⁶⁻⁸⁾ reported that the mixed epithelium is the most common type. This difference may result from incomplete excision of such cysts or incomplete histologic examination of specimens. Therefore, the complete excision of cysts is important, not only for avoiding recurrence but also for differentiating cell types for ECs and predicting recurrence risk. We studied all of the cystic material. All of the cell types were present in the cross sections of our present.

The importance of the cell type in the endodermal cyst is also emphasized and the frequency of recurrence in cysts that have goblet-columnar epithelial component. Therefore, immunohistochemical stains have been applied in the literature to determine the origin of such cells ⁽⁷⁾. In our case, epithelial lining epithelium cytokeratin and EMA positivity suggested that the epithelium was of endodermal origin. We

excluded ectoderm origin with GFAP, NSE and vimentin negativity. We also demonstrated the presence of secretory granules of goblet cells by PAS specific histochemical staining which supports endodermal origin. CK20, CDX2, and MUC2 negativity suggested that goblet-columnar cells originated primarily from the stomach (not the intestine). CK7 and MUC5A markers are expressed in both respiratory tissue and the stomach, but we showed only CK7 positivity, not MUC5 in our specimens. TTF-1, the respiratory tract marker, was also applied and negative. We excluded respiratory tract origin with these immunostaining results (positive for CK7, negative for TTF-1). Chen and colleagues found only 4 cases positive for MUC5A in endodermal cyst studies involving 10 cases ⁽⁷⁾.

In our case, the cystic epithelium was of the goblet-columnar cell type epithelium. Our event has been followed for 26 months and there is no recurrence. It has been reported in the literature that such epithelium is increasing the risk of recurrences. However, the other cause of recurrence is also incomplete excision. Therefore, the complete excision of ECs is important, not only for avoiding recurrence but also for differentiating cell types for ECs and predicting recurrence risk.

In our case, surgically, it was stated as observer of operation that the entire cyst was excised and no lesions were found with CT.

These lesions are most commonly benign. But, rare instances of both de novo malignancy and malignant transformation of EC in the setting of recurrence have also been reported. Malignant transformation of the EC wall into an adenocarcinoma appears to have been the cause in these patients.

CONCLUSIONS

-ECs are located in the group of neuroepithelial cysts and different nomenclature is used for these cysts. We think that such cysts were derived from migrated endodermal cells rather than a component of the neurenteric canal. There is a wide range of needs to be made about this subject.

-Neurosurgeons should exert their best efforts to achieve complete excision of the cysts.

-Neuropathologist should examine histologic evaluation of whole specimen to be able to recognize cellular diversity. Because, the precise pathologic diagnosis of cell type determines the risk of recurrence.

Conflict of interest: There is no conflict of interest in our study.

Funding: No financial support was received in our study.

REFERENCES

1. Arai, Y., et al., Spinal neurenteric Cyst: Report of Two Cases and Review of Forth-One Cases Reported in Japan. *Spine*, 1992. 17(11): p. 1421-1423. <https://doi.org/10.1097/00007632-199211000-00027>
2. Sahara, Y., et al., Recurrence of a neurenteric cyst with malignant transformation in the foramen magnum after total resection: case report. *Journal of neurosurgery*, 2001. 95(2): p. 341-345. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.2.0341>
3. Hasegawa, M., et al., Neuroepithelial cyst of the fourth ventricle. *Child's Nervous System*, 2015. 31(1): p. 155-159. <https://doi.org/10.1007/s00381-014-2478-4>
4. Cheng, JS., et al., Lateral supratentorial endodermal cyst: case report and review of literature. *Neurosurgery*, 2002. 51(2): p. 493-499. <https://doi.org/10.1097/00006123-200208000-00035>
5. Chang, IC. Thoracic neurenteric cyst in a middle aged adult presenting with Brown-Sequard syndrome. *Spine*, 2003. 28(24): p. E515-E518. <https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000099391.09971.77>
6. Mittal, S., et al., Supratentorial neurenteric cysts-a fascinating entity of uncertain embryopathogenesis. *Clinical neurology and neurosurgery*, 2010. 112(2): p. 89-97. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.11.001>
7. Chen, CT., et al., Neurenteric Cyst or Neuroendodermal Cyst? Immunohistochemical Study and Pathogenesis. *World Neurosurgery*, 2016. 96: p. 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.08.089>
8. Preece, M., et al., Intracranial neurenteric cysts: imaging and pathology spectrum. *American journal of neuroradiology*, 2006. 27(6): p. 1211-1216.