



Nöroimmunoloji Derneği  
**NiMDER**

[www.noroimmunolojidernegi.org](http://www.noroimmunolojidernegi.org)



ISSN 3023-6622

# NÖROİMMUNOLOJİ DERNEĞİ **BÜLTENİ**

Ekim 2023 Sayı: 1





Nöroimmunoloji Derneği  
**NiMDER**

# künyemiz

## **Yönetim Kurulu Başkanı**

Prof. Dr. Murat Kürtüncü

## **Yönetim Kurulu**

Prof. Dr. Recai Türkoğlu (Başkan yardımcısı)

Dr. Tuncay Gündüz (Sekreter)

Doç. Dr. Vuslat Yılmaz (Sayman)

Prof. Dr. Mefküre Eraksoy

Prof. Dr. Erdem Tüzün

Dr. Arman Çakar

## **Denetleme Kurulu**

Doç. Dr. Pınar Topaloğlu (Başkan)

Prof. Dr. Gülşen Akman

Prof. Dr. Hacer Durmuş Tekçe

## **Editöryal Kurul**

Prof. Dr. Murat Kürtüncü

Prof. Dr. Mefküre Eraksoy

Prof. Dr. Recai Türkoğlu

Prof. Dr. Erdem Tüzün

Doç. Dr. Tuncay Gündüz

Doç. Dr. Vuslat Yılmaz

## **İlgi Alanlarımız**

Klinik ve Temel Nöroimmunoloji

## **Yayın Türü**

Yerel Süreli Yayın

## **Grafik Tasarım ve Uygulama**

Galenos Yayınevi

Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21

34093 Fındıkzade-İSTANBUL

Yayıncı Sertifika No: 14521

Tel: +90 530 177 30 97

E-posta: info@galenos.com.tr

## **Online Yayın Tarihi**

Ekim 2023

**NÖROİMMUNOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ**

**Ekim 2023**

**Sayı: 1**



Nöroimmunoloji Derneği  
**NiMDER**

# içindekiler

- |              |   |
|--------------|---|
| <b>6-7</b>   | <b>ÖNE ÇIKAN YAYINLAR</b><br>Ece Akbayır  |
| <b>8-9</b>   | <b>ÖNE ÇIKAN YAYINLAR</b><br>Aycañ Koç, Murat Kürtüncü                                |
| <b>10-12</b> | <b>KLİNİK PRATİKTE NÖROİMMÜNOLJİ</b><br>Ayça Simay Ersöz, Recai Türkoğlu, Erdem Tüzün |
| <b>13-15</b> | <b>NÖROİMMÜNOLJİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR</b><br>Vuslat Yılmaz                            |
| <b>16-19</b> | <b>SEYAHAT İZLENİMLERİ</b><br>Zerrin Karaaslan  |

# teva



Misyonumuz,  
jenerik ve  
biyofarmasötik ilaçlarda  
global bir lider olmak ve  
hastaların yaşamlarını  
iyileştirmektir

# Başkan'dan



**Prof.Dr. Murat KÜRTÜNCÜ**



Nöroimmünoloji Derneği  
**NiMDER**

Değerli Nöroimmünoloji Derneği Üyeleri ve Araştırmacılar,

Bültenimizin ilk sayısı ile karşınızdayız.

Sinir ve bağışıklık sistemleri arasındaki karmaşık etkileşimleri anlamak, sadece otoimmün hastalıklar için değil, epilepsi, nöromusküler, vasküler ve nörodejeneratif hastalıklar gibi birbirinden çok farklı özellikler gösteren patolojik sürecin aydınlatılması için de önemlidir. Özellikle son 20 yılda baş döndürücü hızdaki buluşlar nedeniyle, nöroimmünoloji bilimi giderek daha fazla araştırmacının ilgi alanına girmeye başlamıştır.

Nöroimmünoloji Derneği 11 Nisan 2001'de nöroimmünoloji alanında çalışan bilim insanlarına destek olmak, araştırmalarını teşvik etmek, toplantı ve kongreler düzenlenmek ve bilgi paylaşımını artırmak amacı ile kurulmuştur. Kurulduğu günden beri misyonumuzu gerçekleştirmek için burslar veriyor, toplantılar düzenliyor ve bilgiye erişimi kolaylaştırmaya çalışıyoruz. Bu hedef doğrultusunda derneğimiz, nöroimmünoloji alanındaki ilerlemeye katkıda bulunan herkese kapılarını açık tutmuş ve açık tutmaya devam edecektir.

Nöroimmünoloji Derneği olarak, geleceğin bilim insanlarının yetişmesine büyük önem veriyoruz. Bu nedenle her yıl genç araştırmacılara burslar sunuyoruz. Bu burslar, nöroimmünoloji alanındaki projeleri desteklemek ve yeni fikirleri teşvik etmek amacıyla verilmektedir. Burslarımız, geleceğin liderleri ve araştırmacıları için bir başlangıç noktası oluşturmayı hedeflemektedir.

Günümüzde bilgi paylaşımının önemi tartışılmazdır. Bu maksatla bültenimizin düzenli bilgi akışı için iyi bir araç olacağına inanıyoruz. İlk sayımızdaki içerikler de üyelerimiz ve derneğimizin nöroimmünoloji alanındaki katkılarını ve çabalarını yansıtmaktadır. Bültenimizin katkılarınız ile ileride daha iyi yerlere geleceğini umuyoruz.

Saygılarımızla,

**Nöroimmünoloji Derneği adına,  
Murat Kürtüncü**

# ÖNE ÇIKAN YAYINLAR

Multipl Sklerozda Mikrobiyota ve 3-Fenillaktik Asit

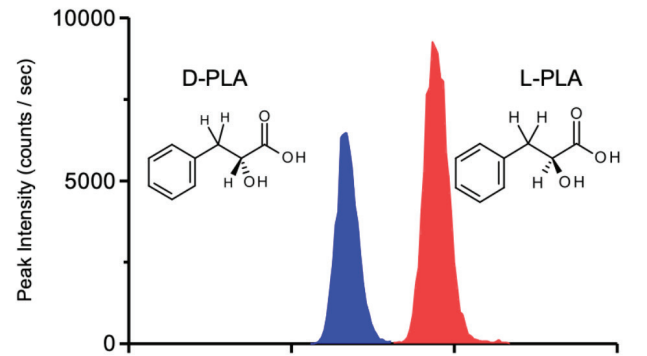
Msc. Ece Akbayır

İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Ana Bilim Dalı, İstanbul

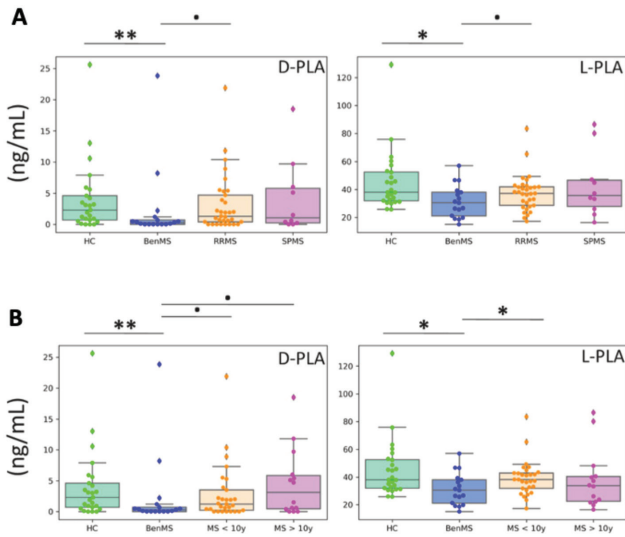
Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik, inflamatuvar ve demiyelinizan bir hastalığıdır (1). Temel olarak bağırsak disbiyozisi ile yakından ilişkili olduğu (2) ve anormal yardımcı T-hücresi (Th17) tipi kazanılmış bağışıklığın rol oynadığı bilinmektedir (1). Bağırsak mikrobiyotası, yaşamın ilk yıllarında yeni doğan bebeği kolonize eder, yaklaşık 4 yaş civarından yetişkinliğe ulaşana kadar hızlı bir genişleme gösterir ve yaşlılarda dengesi kaybolmaktadır. Konakçı genetiği, diyet, yaş ve coğrafi konum dahil olmak üzere mikrobiyota topluluğu kompozisyonundaki değişikliklere çeşitli faktörlerin katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Farklı sıralama ve analitik yöntemler, mikrobiyota topluluk dinamiklerinin yorumlanmasına ve farklılıklara da katkıda bulunur. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotası topluluk yapısında tekrarlanabilirlik bulmak önemli bir zorluktur (3). Fenilalanin katabolizmasının bir ürünü olan 3-fenillaktik asit (PLA) konakçı ve bağırsak mikrobiyotası tarafından aktif olarak üretilir (2). PLA, D-(+)-PLA (D-PLA) ve L-(-)-PLA (L-PLA) kiral izomerlerinde bulunmaktadır. Genel olarak D-PLA'nın bakteriler tarafından üretildiği, L-PLA'nın ise hem bağırsak bakterileri hem de konakçı tarafından üretilbileceği düşünülmektedir (4). Son zamanlarda PLA'nın insan hidrosikarboksilik asit reseptörü 3'ün (hHCAR3) güçlü bir agonisti olarak görev yaptığı rapor edilmiştir. hHCAR3, büyük maymunların genomlarında, HCAR2 gen bölünmesi olayının bir ürünü olarak ortaya çıkmıştır (4) ve HCAR2 reseptörünün aktivasyonu, monositlerin ve nötrofillerin enflamasyon bölgesine göçünde ve mikroglial aktivasyonunda rol oynamaktadır (5). Bu şekilde mikrobiyal türevli PLA,

konakçının bağışıklık durumunu ve inflamasyonu etkileyebilmektedir.

Son yıllarda özellikle MS'de mikrobiyota ve PLA çalışmaları göze çarpmaktadır. Etno-coğrafi, yaş ve cinsiyet uyumlu yetişkin sağlıklı bireyler, MS ve nörobekçet hastalarının dışkı mikrobiyotası topluluk imzalarını analiz eden ve karşılaştıran bir çalışma, inflamatuvar hastalıkları olan hastalarda mikrobiyota topluluğundaki değişimlerin belirgin olduğu yönündeki genel fikir birliğini doğrulamıştır (3). Ayrıca, hasta vakalarını ve kontrolleri sınıflandırmaya ihtiyaç olduğunu da göstermiştir. Başka bir çalışmada ise D- ve L-PLA kiral izomerlerini ölçmek için bir yöntem geliştirilmiş ve PLA ve MS arasındaki ilişkiyi araştırmak için, heterojen klinik özelliklere sahip MS hastalarından ve yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireylerden oluşan bir grupta serum D- ve L-PLA düzeyleri ölçülmüştür. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında benign MS hastalarında D-PLA seviyeleri belirgin şekilde azaldı. Daha düşük PLA



D-PLA ve L-PLA için kiral kromatogramları



Benign MS (EDSS <3), RRMS, SPMS, hastalık süresi <10 yıl ve >10 yıl olan MS, benign MS ile sağlıklı bireylerde D-PLA ve L-PLA düzeylerinin karşılaştırılması (2).

seviyelerine sahip MS hastalarında, efektör B hücresi (hafıza B hücresi ve plazma hücresi) ve interlökin 4 (IL-4) ve IL-10 üreten T hücresi alt gruplarının oranlarında azalma sergileme yönünde eğilimler göstermiştir (2). Bu nedenle genel olarak düşük serum PLA düzeyleri, MS'de olumlu immünolojik özellikler ve tedaviye yanıt verme

ile ilişkili gibi görünmektedir ve MS'de ve muhtemelen diğer otoimmün bozukluklarda hastalık aktivitesini öngörmek ve izlemek için bir biyobelirteç olarak potansiyel olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir.

#### Kaynaklar

1. Patel DD, Kuchroo VK. Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions. *Immunity*. 2015;43:1040-1051.
2. Oezguen N, Yılmaz V, Horvath TD, Akbayir E, Haidacher SJ, Hoch KM, Thapa S, Palacio J, Türkoğlu R, Kürtüncü M, Engevik MA, Versalovic J, Haag AM, Tüzün E. Serum 3-phenyllactic acid level is reduced in benign multiple sclerosis and is associated with effector B cell ratios. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2022;68:104239.
3. Oezguen N, Yalcinkaya N, Küçükali Cİ, Dahdouli M, Hollister EB, Luna RA, Türkoğlu R, Kürtüncü M, Eraksoy M, Savidge TC, Tüzün E. Microbiota stratification identifies disease-specific alterations in neuro-Behçet's disease and multiple sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;(Suppl 121):58-66.
4. Peters A, Krumbholz P, Jäger E, Heintz-Buschart A, Çakir MV, Rothmund S, Gaudl A, Ceglarek U, Schöneberg T, Stäubert C. Metabolites of lactic acid bacteria present in fermented foods are highly potent agonists of human hydroxycarboxylic acid receptor 3. *PLoS genetics*. 2019;15:e1008145.
5. Simeone TA, Simeone KA, Stafstrom CE, Rho JM. Do ketone bodies mediate the anti-seizure effects of the ketogenic diet? *Neuropharmacology*. 2018;133:233-241.
6. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.011>.

	Mean	SD	Correlation with PLA levels (P value, R coefficient)	
			D-PLA	L-PLA
Age	43.2	10.0	<b>0.029, 0.37</b>	0.414, 0.14
Age of onset	31.2	9.6	<b>0.016, 0.40</b>	0.210, 0.22
Disease duration (years)	11.1	5.8	0.854, 0.03	0.449, -0.13
EDSS	3.1	1.2	0.207, 0.22	0.551, 0.10
Total attack number	6.6	4.1	0.890, 0.02	0.708, 0.07
Annual attack number	0.7	0.5	0.686, -0.07	0.282, 0.19
Progression index (EDSS/disease duration)	0.4	0.4	0.670, -0.08	0.322, 0.17
CD3 (T cell),%	67.6	17.2	0.465, -0.14	0.550, 0.11
CD3+CD4+ (helper T cell),%	61.9	9.3	0.672, -0.10	0.427, -0.19
CD3+CD8+ (cytotoxic T cell),%	32.3	9.0	0.539, 0.15	0.383, 0.21
CD3+CD4+CD25++ (Treg),%	3.5	1.4	0.867, -0.04	0.830, 0.05
CD19 (B cell),%	5.3	4.9	0.228, 0.23	0.105, 0.30
CD19+IgD+CD27- (naive B cell),%	62.8	20.4	<b>0.007, -0.48</b>	<b>&lt;0.001, -0.62</b>
CD19+IgD-CD27+ (memory B cell),%	13.2	10.0	<b>0.001, 0.56</b>	<b>0.001, 0.56</b>
CD19+CD38+CD138+ (plasma cell),%	13.5	23.2	<b>0.006, 0.49</b>	<b>0.039, 0.35</b>
CD38++CD138- (plasmablast),%	6.2	7.8	0.633, -0.09	0.453, -0.14
CD19+CD38++CD24++ (Breg),%	6.4	7.1	0.492, -0.13	0.261, -0.21
IL-17A (pg/mL)	2.4	0.5	0.182, -0.28	0.351, -0.20
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	2.1	0.6	0.133, 0.31	0.321, 0.21
IFN- $\gamma$ (pg/mL)	4.6	1.6	0.829, -0.04	0.579, -0.12
IL-4 (pg/mL)	2.0	0.6	<b>0.019, 0.47</b>	<b>0.022, 0.46</b>
IL-10 (pg/mL)	2.9	0.6	0.833, -0.05	0.439, 0.17
CD3+CD4+IFN- $\gamma$ +,%	3.6	3.3	0.615, 0.13	0.419, 0.21
CD3+CD8+IFN- $\gamma$ +,%	13.0	7.4	0.817, -0.06	0.995, 0.03
CD3+CD4+IL-17A+,%	2.7	1.1	0.167, -0.35	0.831, -0.06
CD3+CD8+IL-17A+,%	4.2	3.4	0.347, -0.24	0.119, -0.39
CD3+CD4+TNF- $\alpha$ +,%	24.4	21.7	0.806, -0.06	0.897, 0.03
CD3+CD8+TNF- $\alpha$ +,%	14.3	15.4	0.949, -0.02	0.650, 0.12
CD3+CD4+IL-4+,%	1.8	0.9	<b>&lt;0.001, 0.89</b>	<b>&lt;0.001, 0.80</b>
CD3+CD8+IL-4+,%	2.4	2.2	<b>0.002, 0.70</b>	<b>0.004, 0.68</b>
CD3+CD4+IL-10+,%	0.8	0.8	<b>0.005, 0.67</b>	<b>0.010, 0.63</b>
CD3+CD8+IL-10+,%	0.4	0.3	0.963, 0.013	0.874, 0.043

PLA düzeyleri ile çalışma gruplarının demografik verileri ile immünolojik parametrelerin karşılaştırılması (2).

# ÖNE ÇIKAN YAYINLAR

Klinik Nöroimmünoloji

Aycan Koç<sup>1</sup>, Murat Kürtüncü<sup>2</sup>

1 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

2 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

## Multipl Sklerozun Nedeni Epstein-Barr Virüsü Olabilir Mi?

Multipl sklerozun (MS) nedeninin bir virüsün tetiklediği immün-aracılı bir süreç olabileceği konusu birçok çalışmanın konusu olmuştur. Bu potansiyel viral etkenler arasında Epstein-Barr virüsü (EBV) öne çıkmıştır. Yetişkin nüfusun yaklaşık %95'ini enfekte eden EBV, B lenfosit genomuna latent şekilde yerleşip, konağın yaşamı boyunca kalmaktadır.

Bjornevik ve ark.'larının, Science dergisinde geçen sene yayınladıkları bir çalışmada, EBV ile MS arasındaki ilişkinin doğası ve nedensellik ilişkisinin aydınlatılması amaçlanmıştır (1). Araştırmacılar çalışmalarında, Amerika Birleşik Devletler Ordusu'nda görevli 10 milyon personelin kan örneklerinin saklandığı bir serum bankasından yararlanmışlardır. Donörler arasında 801 kişide nihai olarak MS geliştiği görülmüştür. İlginç şekilde, MS olan hastaların sadece 35'inin hastalıktan önce alınan kan örneklerinde EBV antikörünün negatif olduğu izlenmiştir. Bu 35 hastanın ise sadece birinde tüm takip boyunca EBV serokonversiyonunun olmadığı saptanmıştır. Bu hali ile, hastaların %97'sinin MS olmadan çok önce EBV ile enfekte olduğu dikkati çekmektedir.

Çalışmada ayrıca, sağlıklı bireylerdeki EBV infeksiyon oranı da belirlenmiştir. Buna göre 1566 kişinin sadece

%57'sinin takibinde EBV serokonversiyonunun olduğu görülmüştür. Sonuç olarak, EBV serokonversiyonunun MS açısından hazard oranının 32,4 (%95 GA: 4,3-245,3;  $p < 0,001$ ) olduğu hesaplanmıştır. Ek olarak araştırmacılar, negatif kontrol olarak, EBV'ye benzer şekilde tükürük yoluyla bulaşan bir Herpes virüsü olan sitomegalovirüs (CMV) serolojisine de bakmışlar ve CMV ile MS arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptamışlardır.

Çalışmada, bir nörodejenerasyon biyobelirteci olan serum nörofilament hafif zincir (sNfL) düzeyinin MS ortaya çıkmadan yıllar önce, sadece MS geliştiren EBV serokonversiyonlu hastalarda yükselirken, MS geliştirmeyen bireylerde yükselmediği de ortaya konmuştur.

Bu çalışma EBV ve MS arasındaki nedensellik ilişkisini ortaya koyması dışında, zamansal ilişki hakkında bilgi vermesi açısından da önemlidir. Başlangıçta EBV seronegatif olan hastaların MS gelişmeden çok uzun zaman önce EBV ile enfekte oldukları saptanmıştır. Ayrıca, EBV ile enfekte olan MS'lilerde asemptomatik dönemde bile sNfL düzeyinde artış olması, virüsün MS'in ilk belirtisinden yıllar önce merkezi sinir sisteminde aksonal hasara neden olduğunu akla getirmektedir.





## Nöromiyelitis Optikada Emperipolesis

Nöromiyelitis optika spektrum hastalığının (NMOSH) patolojisinde AQP4 kanal proteini kaybı, astrosit lizisi, IgG ve kompleman birikimi izlenmektedir. Bu geleneksel görüş, Guo ve ark. tarafından geçen sene Brain dergisinde yayınlanan çalışmalarında tekrar sorgulanmıştır (2). Bu çalışmada NMOSH'de IgG'nin AQP4 antijenine bağlanması ile başlayan astropati olduğu tekrar ortaya konmuş ve astroglial hücrelerin maruz kaldığı hasarın sonuçları anlaşılmasına çalışılmıştır.

Mayo Klinik'te yapılan bu çalışmada, NMOSH tanılı 23 otopsi vakası incelenmiş ve 337 doku bloğu kullanılmıştır. Bu araştırmanın sonucunda NMOSH hastalarında beklendiği şekilde astroglial lizis, AQP4 protein kaybı, hipertrofik ve distrofik astroglial hücreler, sitoplazmik boşluklar, bipolar/unipolar astroglial hücreler, değişken çekirdek sayısı ve morfolojisi görülmüştür. Astrosit stresinin bir göstergesi olan Rosenthal lifleri vakaların %96'sında bulunmuştur. Ek olarak, Rosenthal liflerinin daha yoğun olduğu bölgelerde de daha yoğun bir astrogliozisin olduğu gözlenmiştir.

Çalışmada ilginç şekilde, plazma hücreleri veya nötrofillerin astroglial hücrelerin içine girdiği emperipolesis olarak adlandırılan bir patolojinin de olduğu gösterilmiştir. Emperipolesis, bir canlı hücrenin başka bir canlı hücreyi içine almasını içeren nadir bir biyolojik süreçtir. Fagositozdan farklı olarak, yutulan hücre, makrofajın lizozomal enzimleri tarafından parçalanmaz. Emperipolesis durumunda ise yutulan

hücre, her iki hücre için de yapısal veya işlevsel anormallik olmadan herhangi bir zamanda çıkabilir ve hayatta kalır. NMOSH hastalarında ilk kez gösterilen bu bulgu ile çalışma önemli bulgular içermektedir.

Ayrıca, demiyelinizan lezyonlardaki astroglial hücrelerde AQP4 mRNA ekspresyonunun da sürdüğü gözlemlenmiştir. Bu durum, NMOSH'de AQP4 protein kaybının gen ekspresyonunun azalmasından ziyade anti-AQP4 IgG aracılı immün dejenerasyon ile ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir. Ek olarak, izlenen bu astroglial değişiklikler normal dokuda da gözlenmiştir. Çalışmanın en büyük kısıtlılığı, bazı arşivsel örnekler için serolojik verilerin eksikliğidir. Ayrıca, histopatolojik çalışmalar lezyon oluşumunun erken aşamalarını göz ardı etmiş de olabilir. Son olarak, gözlemler belirli bir NMOSH grubuna sınırlıdır ve bu değişikliklerin özgüllüğü, büyük bir hasta grubunda daha fazla çalışmanın yapılmasını gerektirmektedir.

### Kaynaklar

1. Bjernevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, Elledge SJ, Niebuhr DW, Scher AI, Munger KL, Ascherio A. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science. 2022;375:296-301.
2. Guo Y, Lennon VA, Parisi JE, et al. Spectrum of sublytic astrocytopathy in neuromyelitis optica. Brain. 2022;145:1379-1390.

# KLİNİK PRATİKTE NÖROİMMÜNÖLOJİ

Rekürren Tümeaktif Demiyelinizan Lezyonlar: Patoloji Çalışması

Dr. Ayça Simay Ersöz<sup>1</sup>, Dr. Recai Türkoğlu<sup>1</sup>,  
Erdem Tüzün<sup>2</sup>

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

2 İstanbul Üniversitesi Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Ana Bilim Dalı, İstanbul



Nöromiyelitis optika (NMOSH) optik nörit ve transvers miyelit ile karakterize, otoimmün kökenli bir hastalıktır (1). Akuaporin-4 (AQP-4) antikorları pozitif NMOSH hakkında kapsamlı çalışmalar yapılmış olsa da (1-3), seronegatif NMOSH'nin patofizyolojisi yeterince aydınlatılamamıştır.

Kliniğimize 31 yaşında kadın hasta akut başlangıçlı frontal bölgede baş ağrısı ve bilateral ekstansör taban refleksi ile Mayıs 2012 tarihinde başvurdu. Hasta altı yıl önce NMOSH tanısı almıştı ve 2 yıl ara ile sol gözde optik nörit ve servikalde uzun longitudinal transvers miyelit öyküsü mevcuttu. Oligoklonal band ve AQP-4 antikorları NMOSH atakları sırasında ve remisyonda negatif idi. Kranyal MRG, ekstansif (çapı >2 cm) sol frontoparietal lezyon ve etrafında ödem; halkasal kontrastlanma ve orta hat şifti mevcuttu (Şekil 1 A, D). Lezyonun yüksek grade'li glial tümör lehine yanlış yorumlanması sonucu lezyon rezektü edildi. Patolojik değerlendirme ile belirlenen demiyelinizasyon üzerine hasta azatioprin verilerek taburcu edildi.

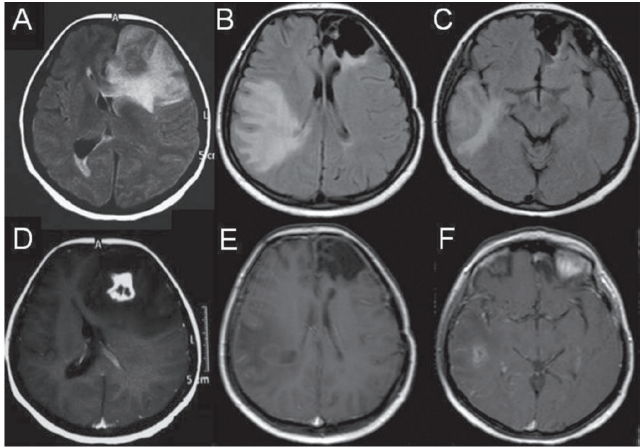
Ağustos 2014'te, hasta sol taraflı hemihipoestezi ve sağ paryetal lobda yeni kontrast tutan tümeaktif demiyelinizan lezyon (TDL) ile interne edildi (Şekil 1 B, E). İntravenöz metilprednizolon (5 gün, 1 gr/gün) tedavisi altında nörolojik bulgular iki hafta içinde geriledi. Ocak 2015'te sol taraflı hemiparezi ve hemihipoestezi ile tekrar interne edilen hastanın kranyal MRG'de sağ temporoparietal bölgede halkasal kontrastlanan TDL izlendi (Şekil 1 C, F). Patolojik

bulgular intravenöz metilprednizolon (5 gün, 1 gr/gün) ve plazmaferez ile geriledi.

Hastamızdan ve diğer tümeaktif demiyelinizan lezyonlu (çapı >2 cm) yedi MS hastasından (yeni bir TDL epizodu ile başvurduğu sırada) steroid tedavisi verilmeden hemen önce kan alındı ve serum izole edildi. TDL olmayan 22 MS hastası da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm bireylerde AQP-4 ve miyelin ilişkili glikoprotein (MOG) antikor varlığı hücre temelli test (cell based assay) ile negatif bulundu (4). AQP-1 antikorları ise radyoimmünopresipitasyon testi (RIPA) testi ve ELISA testi ile tarandı (4). Hastamızda AQP-1 antikorları pozitif iken diğer hastalarda AQP-1 antikorları negatif bulundu. Hastamıza rituximab tedavisi uygulaması başlandı ve sonrasında atak görülmedi (son EDSS skoru 2.0).

Geriye dönük araştırmaya devam edildiğinde 2012 yılındaki lezyonun patolojik incelemesine karar verildi (5). Parafine gömülü beyin kesitleri hematoksilin ve eosin; miyelin için Luxol Fast Blue, aksonlar için Bielschowsky gümüş boyası kullanıldı. İmmünohistokimyasal boyamalar için CD3 (T-hücreleri), CD68 (makrofajlar), insan IgG ve IgM, astrositler için gliyal fibriler asidik protein (GFAP), Aqp-1, Aqp-4 ve aktive komplemana (c9neo) karşı antikorlar kullanıldı. Boyamalar avidin-biyotin yöntemiyle gerçekleştirildi. Ak madde lezyonlarında makrofaj infiltrasyonu (Şekil 2 A), demiyelinizasyon (Şekil 2 B), akson kaybı ve yoğun astrositik skar oluşumu görüldü. Bu alanlardaki

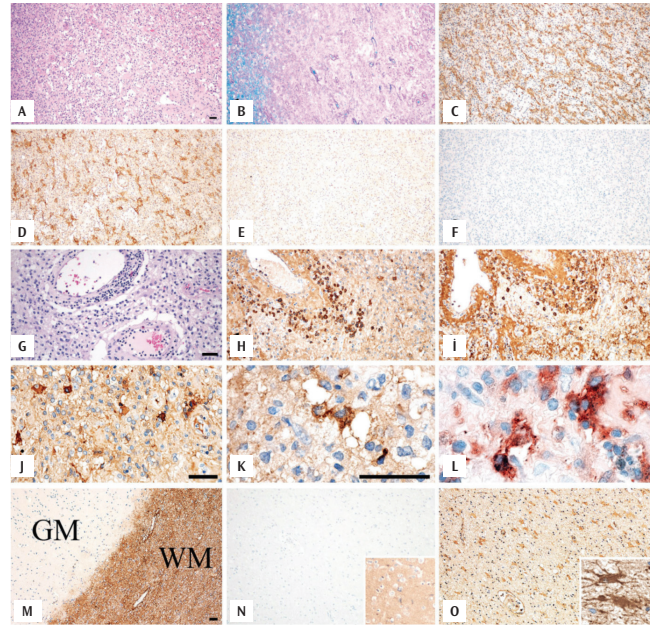
astrositlerde GFAP (Şekil 2 C) ve AQP-4 ekspresyonu (Şekil 2 D) görülürken; AQP-1 immunoreaktivitesi (Şekil 2 E) ve kompleman ekspresyonu gözlenmedi (Şekil 2 F). Bu lezyonlarda, çoğunlukla CD3+ T-lenfositleri ve çok sayıda IgG+ ve IgM+ plazma hücrelerinin olduğu görüldü (Şekil 2 G). Kompleman boyanması lezyonlarda görülmezken, sadece küçük bir bölgedeki bazı dejeneratif astrositlerin içinde IgG reaktivitesi belirlendi (Şekil 2 J-L). Normal görünen korteks ve beyaz cevherde, orta derecede astrositik gliozis hariç, patolojik değişiklik gözlenmedi. Korteks ve beyaz cevherdeki astrositler GFAP ve AQP-4 eksprese ederken, hastamızda kontrol grubunda olduğu gibi AQP-1'in sadece beyaz cevher astrositlerinde eksprese olduğu görüldü (Şekil 2 M-O). Astrositlerin AQP-1 reaktivitesi ise kontrollere kıyasla düşüktü. Kortekste, astrositlerde reaktivite göstermeyen, difüz bir IgG immünoreaktivitesi gözlendi (Şekil 2 N içinde). Gri madde normal görünse de (Şekil 2 N içinde) ak maddede difüz IgG-reaktivitesi ve perivasküler astrositlerin uzantılarında güçlü reaktivite (Şekil 2 O içinde) mevcuttur. Normal görünen beyaz ve gri maddede herhangi bir inflamasyon veya kompleman aktivasyonu gözlenmedi. AQP-1 serebral endotel hücrelerinde veya intraluminal lökositlerde tıpkı kontrol grubunda olduğu gibi, eksprese edilmemekteydi. Vakamızda görülen patolojik bulgular, AQP-4-antikoru pozitif tümefaktif lezyonlu NMOSH hastalarında görülen lezyonlardan farklı bulundu (1,3). Seropozitif NMOSH'de lezyonlar, korunmuş AQP-1 ekspresyonu



**Şekil 1.** Tümefaktif demiyelinizasyon atakları sırasında elde edilen ardışık aksiyel FLAIR (A-C) ve kontrastlı-T1 kranyal MRG sekansları (D-F). İlk atak sırasında çekilen kranyal MRG'de (A, D) sol frontoparietal bölgede orta hat şiftine sebep olan ekstentif beyin lezyonu saptandı. Aksiyel kontrastlı T1-sekansında halkasal kontrastlanan lezyon görüldü (D). İkinci (B, E) ve üçüncü (C, F) ataklar sırasında çekilen FLAIR ve kontrastlı-T1 sekansında (E, F), sağ temporoparietal bölgede hafif kontrast tutulumu izlenen hiperintens ekstensif beyin lezyonları izlendi (5).

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

ve astrosit kaybıyla birlikte seçici AQP-4 kaybı gösterir. MS lezyonlarında da AQP-1 yüksek oranda miyelinli lezyonlarda eksprese edilir (3). Olgumuzda, AQP-4 ekspresyonu etkilenmezken, AQP-1 büyük ölçüde kaybolmuş ve astrositler korunmuştu. Ayrıca, AQP-1 eksikliği olan kortekste IgG boyanması yoktu. Sonuç olarak; literatürde AQP4'e karşı tümefaktif lezyonlarda gelişen antikolar, beyin ödemi ile ilişkilendirilmiştir (6). AQP-1 ekspresyonunun antikolar tarafından downregülasyonun da fazla sıvının vücuttan atılamamasına, dolayısıyla tümefaktif lezyon oluşumuna yol açabileceğini düşünebiliriz. Ancak, lezyonlarda genel bir astrosit kaybı gözlenmediği için AQP-1'in patojenitesinin daha dikkatle incelenmesi gereklidir.



**Şekil 2.** Lezyonda artmış hücre dansitesi (esas olarak makrofaj infiltrasyonu) (A), demiyelinizasyon (B), GFAP-pozitif, AQP-4 eksprese eden (D) fakat AQP-1 negatif olan (E), astrositlerle karakterize reaktif gliozis (C). C9neo antijen için boyama sonrası kompleman aktivasyonu izlenmedi (F). Orta derece perivasküler lenfositik inflamasyon (G), IgG (H) ve IgM pozitif (I) plazma hücre infiltrasyonu belirlendi. Lezyonun küçük bir bölgesinde, hasarlı astrositlerde yüksek IgG reaktivitesi (J,K) ve kompleman aktivasyonu (C9neo antijen; I) görüldü. m-o; normal gözüken gri ve ak madde, m; sağlıklı bireydeki AQP-1 dağılımını göstermektedir. AQP-1 yüksek oranda ak maddede, perivasküler astrositlerin uzantılarında eksprese edilmekte; kortekste gri maddede belirlenmedi. Gri maddedeki astrositlerde AQP-1 reaktivitesi yoktu (N); ak maddedeki reaktif astrositlerde orta derecede eksprese edildiği izlendi (O) (5).

**Teşekkür**

Patoloji değerlendirmeler için Prof. Dr. Fügen Vardar Aker'e teşekkür ederiz.

**Kaynaklar**

1. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, Trebst C, Weinshenker B, Wingerchuk D, Parisi JE, Lassmann H. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002; 125: 1450-1461.
2. Hardy TA, Chataway J. Tumefactive demyelination: an approach to diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84: 1047-1053.
3. Misu T, Höftberger R, Fujihara K, Wimmer I, Takai Y, Nishiyama S, Nakashima I, Konno H, Bradl M, Garzuly F, Itoyama Y, Aoki M, Lassmann H. Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol*. 2013; 125: 815-827.
4. Tzartos JS, Stergiou C, Kilidireas K, Zisimopoulou P, Thomaidis T, Tzartos SJ. Anti-aquaporin-1 autoantibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *PLoS One*. 2013; 8: e74773.
5. Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, Ishizu T, Kawano Y, Yoshiura T, Ohyagi Y, Kira J. Extensive vasogenic edema of anti-aquaporin-4 antibody-related brain lesions. *Mult Scler*. 2009; 15: 1113-1117.

# NÖROİMMÜNÖLOJİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Okrelizumab Tedavisinin B-Hücre Düzenleyici Faktörlerine Etkisi

Vuslat Yılmaz

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Ana Bilim Dalı, İstanbul



Multipl skleroz (MS) patofizyolojisinde, B-hücrelerinin IL-10, IL-35 salgılayan düzenleyici grubu (Breg) ile IL-6, IL-12, IL-15, TNF-alfa, GM-CSF salgılayan proinflamatuvar grubunun önemli olduğu bilinmektedir. Bu proinflamatuvar B-hücreleri, T-hücrelerinin proinflamatuvar yöne kaymasına, diğer antijen sunan hücrelerle birlikte; HLA, CD80, CD86'yi ifade eden T-hücreleri için de antijen işleme ve sunma sürecinde etkin rol oynarlar (Şekil 1). Böylece, T-hücrelerinin MS'de daha fazla aktive olmasına neden olan bir ortamın olduğunu söyleyebiliriz. B-hücre popülasyonu, klonal olarak genişler ve beyin omurilik sıvısından (BOS) beyin parenkimine doğru oligoklonal bantlarla kendini gösteren otoantikörler IgG yaparlar (1). Antijen spesifik bellek B-hücrelerinin MS lezyonlarında gösterilmesi hastalığın patofizyolojisi ve seyrinde büyük bir rolü olan B-hücrelerinin ortadan kaldırılması bir tedavi yaklaşımı olarak ortaya çıkmıştır.

Okrelizumab, B-hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD20 proteini ile özgül olarak etkileşime girer ve dolaşımdaki B-hücreleri ile CD20+ T-hücrelerinin belirli bir alt kümesini (2) büyük ölçüde azaltır. B-hücrelerinin ortadan kalkması ve immün yanıtın yeniden düzenlenmesi sonucunda MS'in seyri değişebilir (Şekil 1).

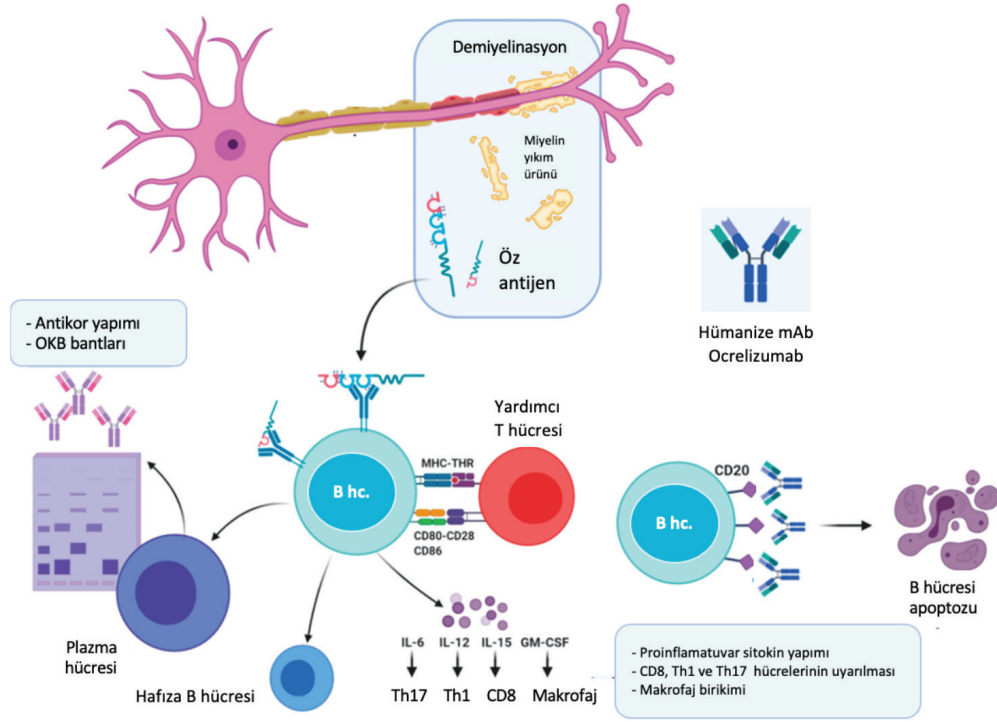
Okrelizumabın yapısı, bir monoklonal antikor olarak, laboratuvar ortamında üretilen insan-mouse hibrid bir moleküldür (humanised monoclonal antibody). Bu molekül, insan antikor kısmı ile fare antikor kısmının birleştirilmesiyle oluşur. Bu, insan vücudu tarafından daha iyi tolere edilmesini sağlarken, aynı zamanda hedef proteine karşı yüksek özgüllük sağlar.

Okrelizumab tedavisi, ataklı yineleyici MS için oldukça etkilidir. Ayrıca, primer progresif MS'de progresyonu yavaşlatan onaylanmış ilk tedavidir. Bu tedavi, dolaşımdaki CD20+ hücrelerin neredeyse tamamını azaltırken, lenfatik doku ve merkezi sinir sistemindeki (MSS) CD20+ B-hücreler üzerinde aynı derecede etki göstermediğine dair bulgular vardır (3). Ayrıca, CD20 negatif plazma hücrelerinin, kemik iliği ve MSS'deki lezyonlarda hala varlıklarını sürdürdüğü ve anti-CD20 tedavisinin mukozal IgA+ plazmablastların oluşumunu etkilemediği de bilinmektedir (4).

Anti-CD20 tedavisi sırasında hayatta kalan B-hücreleri ve plazma hücreleri, B-hücre aktivasyon faktörü (BAFF) ve proliferasyonu tetikleyen ligand (APRIL) sistemi tarafından düzenlenmektedir. Bu sistem, "B-hücreci olgunlaşma antijeni; BCMA", "transmembran aktivatörü ve CAML interaktörü; TACI" ve "BAFF reseptörü; BAFF-R" gibi reseptörleri içermektedir. TACI ve BCMA'nın B-hücrelerinden ve plazma hücrelerinden ayrılarak, sBCMA ve sTACI endojen çözünebilir reseptörleri de bulunmaktadır.

Bu reseptörler, MS hastalarının BOS'unda artar ve decoy (tuzak) olarak işlev görürler (Şekil 1, 2). Anti-CD20 tedavisi sırasında, BAFF ve APRIL ile çözünebilir reseptörlerin etkileşimi, B-hücreleri ve plazma hücrelerinin sağkalımını düzenler. Anti-CD20 tedavisi ile B-hücreleri azalırken, serum BAFF seviyesi ise yükselir (5).

Sonuç olarak, BAFF-APRIL sisteminin çözünebilir reseptörlerinin MS üzerindeki güçlü etkisi aslında beklenmeyen klinik bulguların sebebi olarak da düşünülebilir. Biliyoruz ki, MS tedavisinde kullanılan

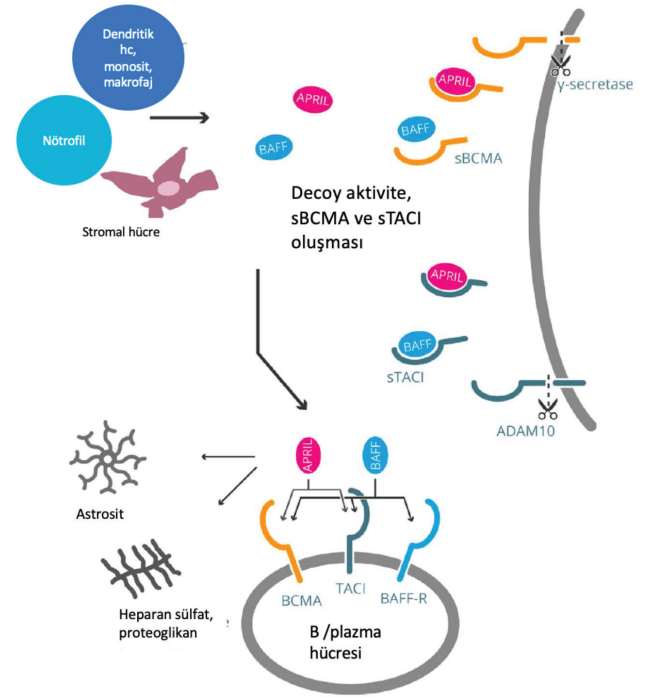


**Şekil 1.** MS'de B hücrelerinin işlevi (Florou D, vd, Brain Sci. 2020'den uyarlanmıştır)

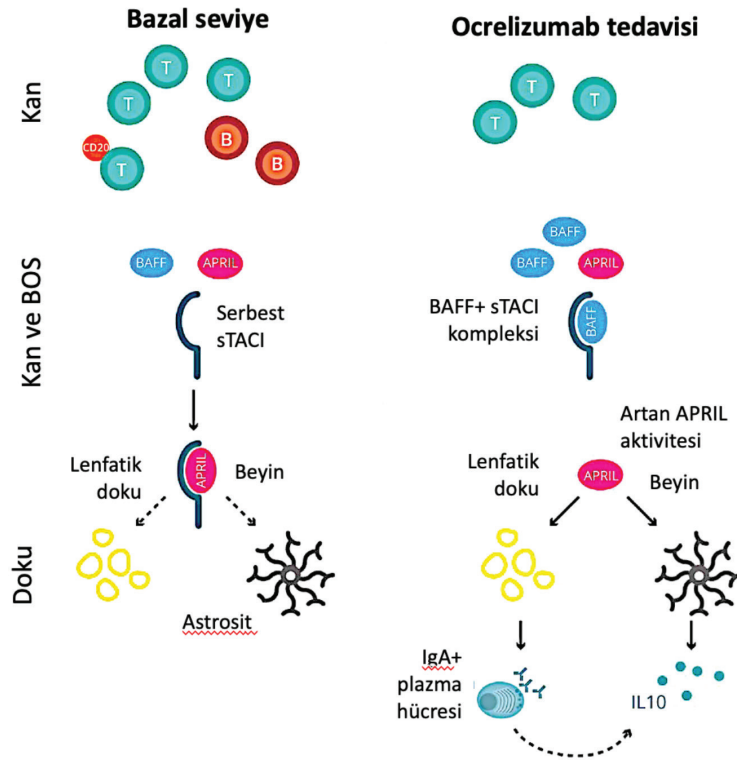
MS: Multipl skleroz

çözünabilir TACI/Atacept (B-hücrelerini inhibe eden rekombinant füzyon proteini), B-hücre sayısını azaltırken, beklenmedik bir şekilde MS aktivitesini (6) ve optik nöritin MS'e dönüşümünü artırmıştır. Atacept'in MS üzerinde görünüşte paradoksal etkilerinin nedenleri hala tam olarak anlaşılmaş değildir. Ancak bu etkilerin B-hücrelerinin düzenleyici etkileri ile BAFF ve APRIL için reseptörlerin aracılık ettiği inhibe edici etkiler olabileceği düşünülmektedir (7).

Son yapılan araştırma ile, okrelizumab tedavisinin B-hücreleri ve plazma hücreleri için önemli bir düzenleyici unsur olan BAFF-APRIL sistemi üzerindeki yeni bir etki gösterdiğini öne sürülmektedir. Okrelizumab tedavisinin gözlem süresi boyunca (yaklaşık 2,5 yıl), sTACI-BAFF komplekslerinin oluşumu nedeniyle sTACI'nın azaldığı ve bu azalan decoy sTACI'nın lokal APRIL aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Artan APRIL'in MSS'de anti-inflamatuar bir etki oluşabileceği, dolayısıyla "düzenleyici plazma hücrelerinin" gelişimini ve sağkalımını destekleyebileceği ve anti-inflamatuar astrositlerin oluşumunu sağlayabileceği öngörülmektedirler (8).



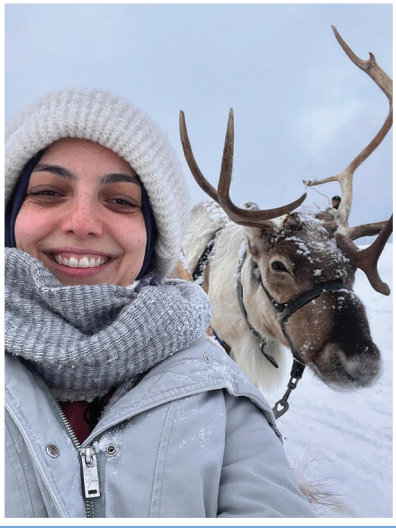
**Şekil 2.** BAFF/APRIL sistemi. APRIL: A proliferation-inducing ligand; BAFF: B-hücreleri aktive edici faktör; BAFF-R: BAFF reseptörü; BCMA: B-hücreleri olgunlaşma antijeni; TACI: transmembran aktivatörü ve CAML interaktörü (Ho S, vd, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2023'den uyarlanmıştır).



**Şekil 3.** Ocrelizumab tedavisi hem serumda hem de BOS'ta BAFF'ın artmasına ve serbest sTACI'nın azalmasına neden olur (Ho S, vd, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023'ten uyarlanmıştır.).

### Kaynaklar

1. Florou D, Katsara M, Feehan J, Dardiotis E, Apostolopoulos V. Anti-CD20 Agents for Multiple Sclerosis: Spotlight on Ocrelizumab and Ofatumumab. *Brain Sci.* 2020;20:758.
2. Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, et al. Role of B cells in multiple sclerosis and related disorders. *Ann Neurol.* 2021;89:13-23.
3. Hausler D, Hausser-Kinzel S, Feldmann L, et al. Functional characterization of reappearing B cells after anti-CD20 treatment of CNS autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115:9773-9778.
4. Mei HE, Frölich D, Giesecke C, et al. Steady-state generation of mucosal IgA+ plasmablasts is not abrogated by B-cell depletion therapy with rituximab. *Blood.* 2010;116:5181-5190.
5. Kreuzaler M, Rauch M, Salzer U, et al. Soluble BAFF levels inversely correlate with peripheral B cell numbers and the expression of BAFF receptors. *J Immunol.* 2012;188:497-503.
6. Kappos L, Hartung HP, Freedman MS, et al. Atacicept in multiple sclerosis (ATAMS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13:353-363.
7. Baert L, Benkhoucha M, Popa N, et al. A proliferation-inducing ligand-mediated antiinflammatory response of astrocytes in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2019;85:406-420.
8. Ho S, Oswald E, Wong HK, Vural A, Yılmaz V, Tüzün E, Türkoğlu R, Straub T, Meinl I, Thaler F, Kümpfel T, Meinl E, Mader S. Ocrelizumab Treatment Modulates B-Cell Regulator Factors in Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2023;10:e200083.



# SEYAHAT İZLENİMLERİ

Renklerin Peşinde

Zerrin Karaaslan (MD, PHD),

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Ana Bilim Dalı, İstanbul

Hadi biraz bilime ara verelim. Daha doğrusu dört duvar arasında yaptığımız bilime. İmmünoloji alanında, özellikle immünfloresan tekniği ile çalışan bilim insanlarının yakından bildiği başka türlü bir bilimden bahsedelim bugün. Bu alanda deneysel çalışmalar yapıyorsanız işiniz çoğunlukla renklerdir. Genellikle yeşil ya da kırmızı renk floresan boyalarla işaretli antikolar ile hedeflediğiniz şeyin peşine düşersiniz. Birçok deneysel prosedürün arka arkaya tamamlanmasının ardından nihayet karanlık bir odada mikroskop başına geçtiğinizde görmeyi umduğunuz şey, siyah bir zemin üzerinde parlayan bu renkleri görmektir. Şimdi aynı şeyi gökyüzünde yaptığınızı hayal edin. Yeterince karanlık bir gecede, simsiyah bir gökyüzünde parlak ışıkların peşine düştüğünüzü. Bu sefer mikroskop başında küçük hücreleri gözleyen kişi olmaktan çıkıp, kocaman bir gökyüzüne hayranlıkla bakan küçük bir çift göze dönüştüğünüzü. İşte bu hayalin gerçekleşmesini anlatan ufak bir yolculuğa çıkaracağım sizleri.

Merak duygusunun, insanı sardığı zaman neler yaptırabileceğini hepimizin az çok tecrübe ettiğini varsayıyorum. Beni de kuzey ışıkları ile ilgili merak çocukluğumda yakaladı. “Ayı Kardeş” adlı animasyonla varlığından haberdar olduğum bu akıl almaz doğa olayının nedeni, nasılı aklımı kurcalar oldu. İşte o merak öyle bir noktaya ulaştı ki, kardeşlerimle birlikte defalarca izleyip hayalini kurduğumuz bu maceraya yıllar sonra yine onlarla ve bu heyecanı bizimle paylaşan arkadaşlarımızla birlikte atılmaya karar verdik. Ekonomik şartlarımızı da göz önüne aldığımızda, tek atımlık bir kurşun misali olan bu yolculuğun

amaca ulaşmasını yürekten umuyorsunuz. Maddi ve manevi olarak kendinizi bir hayli yorduğunuz bir sürecin sonunda bulutlar tarafından kapatılmış bir gökyüzüne bakıp, elleriniz boş bir şekilde dönmek de var yolun sonunda. Bu nedenle iyi bir lokasyon ve doğru tarih seçimi yolculuğun en önemli hazırlık kısımları. Biraz araştırma yapınca, planlama için bize yararlı ipuçları veren birçok uygulama ve site olduğunu keşfettik. Bu uygulamalarda hangi lokasyonda kuzey ışığı görme olasılığının ne olduğu bilgisine gün gün ulaşabiliyorsunuz. Eylül ve Mart ayları, özellikle ekinoks tarihleri kuzey ışıklarının en belirgin izlendiği tarihler olarak bilinmekte. Biz de tercihimizi Mart ayının ikinci haftasından yana kullandık. Yer tercihimiz ise harika doğası ve nispeten daha kolay ulaşılabilirliği nedeniyle Norveç’in Tromsø şehri oldu. Havalimanına inip pasaport için görüştüğünüz memura Tromsø’ya gideceğim dediğinizde aldığınız cevap “Kuzey ışıkları için geldiniz yani” oluyor zaten. Tromsø’ya ulaşmak için Oslo’dan ikinci bir uçağa binmeniz gerek. Kuzeyin insana boyun eğmekten başka çare bırakmayan çetin hava şartları ile tanışmamız da yine bu ikinci uçuş için bindiğimiz ama buzlu zemin yüzünden bir türlü kalkamayan uçak sayesinde gerçekleşti. Uçakta geçirdiğimiz üç saatin ardından, o gece ile ilgili kurduğumuz tüm hayalleri valizlerimize koyup bize tahsis edilen otele geri yola koyulduk. Yerel halk bu duruma o kadar alışkın olmalı ki kimse garipsemedi. Bizim de yapabildiğimiz tek şey araç kiralama servisi ve otele gecikmeli varışımız hakkında bilgi vermek ve buruk da olsak durumu kabullenmek oldu.





Ertesi gün neyse ki sıkıntısız bir yolculukla Tromsø'ya ulaştık. Uçak inişe geçmeye başladığında camdan görebildiğiniz bembeyaz dağların arasında buz mavisi sular nefesimizi öyle kesti ki, bir gün önce yaşanan tüm talihsizlikleri unuttuk diyebilirim. Havalimanında önceden rezerve ettiğimiz araçlarımızı alıp bungalovlarda kalacağımız şehrin çok da dışında olmayan kamp alanına geçtik. Yeterince şanslı iseniz

buradan bile kuzey ışıklarını görebiliyorsunuz. Ancak o gece o kadar şanslı değildik. Biz de kuzey ışığı avcıları olarak araçlarımızla şehir ışıklarından uzak ve açık bir gökyüzü bulmak için doğru yola koyulduk. Dışarıdan bakan biri için oldukça komik bir görüntü olsa gerek, camdan dışarı boynunu uzatmış, her gördüğü ışığa acaba mı diye iki kez bakan kafalar. Uygulamalar o gece için şansımızın çok yüksek olmadığını söylese de



denemekten vazgeçmek için o kadar yolu gelmemiştik. Arabayla bir oraya bir buraya sürmeye başladık. Nihayetinde bulutların arasından yıldızlar göz kırpmaya başladığında ümitlerimiz tekrar yeşerdi. Kuzey ışığı diye heyecanlandığımız ancak yanlış alarm olduğunu anladığımız birkaç başarısız denemenin ardından tam o gece için şansımız kalmadığını düşünüp birbirimizi teselli etmeye başlamışken, yan pencereden hafifçe parlayan bir yeşil ışığı fark etmemle yaşadığım heyecanı sizlere anlatmanın keşke bir yolu olsaydı. Arabaları yol kenarına çekip farları söndürdüğümüzde arkamızda dans eden ışıkları görüp biz de dans etmeye başladık diyebilirim. Herkes birbirine bir yerleri işaret ediyor, sevinç ve şaşkınlık nidaları atıyordu. İnsanın içinde hala böylesine büyülenme hissi taşıdığını anlaması gerçekten paha biçilemez bir yolculuk. Biz orda gördüğümüz ufak ışık danslarıyla mest olmuşken, insanlar da uygulamada anlık olarak kuzey ışıklarını gördüklerine dair bildirimler yapmaya başlamıştı. Orada yaşadığımız çılgın tecrübenin de verdiği enerji ile gecenin daha yeni başladığına karar verip yine yollara düştük. Belki de biraz içgüdüsel bir seçimle birkaç olasılık arasından bulunduğumuz bölgenin daha da kuzeyinde olan Tromvik'e doğru sürmeye karar verdik. Giderek ıssızlaşan yollar gökyüzünü iyice ortaya çıkarsa da çetin hava koşulları da içten içe bizi ürkütmedi diyemem. Nitekim kuzey ışıklarını görmenin verdiği heyecanla yol kenarına çekmeye çalışan bir arkadaşımızın aracı kara saplandığında, endişelerimizin haklılığı da ortaya çıkmış oldu. Neyse ki tepenizde kuzey ışıklarının dans ettiği bir yer, kara saplanmak ve çekici beklemek için fena bir yer sayılmaz. Yola devam edenler olarak artık yüksek tepeleri aşmaya başlamışken, yerleşim alanından tamamen çıkmıştık ve aracımızın farınıki dışında ışık kalmamıştı. Tepelerin arasından aniden daha önceki ışıklara hiç benzemeyen renkler görmeye



başladığımızda aracı kenara çekip farları kapattık. Orada gördüğüm manzaraya beni hiçbir animasyon, hiçbir belgesel hazırlayamazdı sanırım. İzledikleri yolları takip etmeye çalışırken başımız dönüyor, nereye baksak mest oluyorduk. Birkaç saat önce bizi büyüleyen ışıklar burada yaşanan şovun ön gösterimi olabilirdi ancak. Bu olayın bilimsel açıklamasına dair okuduğum her şey, mantık, fizik

“Gökyüzü alev almış gibiydi ve yeşil, mor, kırmızı renklerde ışıklar her yöne yayılıyordu.”

hepsi bir anda uçup gitti ve ben sadece dünyayı ilk kez görmüş bir çocuğun yaşayabileceği saflıkta bir şaşkınlık ve büyülenme hissiyle kalakaldım. Tek yapabildiğim şey beni o ana getiren her adım için şükretmek oldu. Hiç ayrılmak istemesek de orada geçirdiğimiz bir sürenin ardından artık dönüş yoluna geçtik. Yolda bizi birkaç saat önce olsa hayrete düşürecek ufak ışık şovlarından artık etkilenmeyecek kadar şımartığımızı da itiraf edebilirim sanırım.

İkinci günümüz lokasyon olarak Tromsø seçme sebeplerimizden bir diğeri olan ren geyikleri ile geçti. Sami kültürü hakkında bilgi alabileceğiniz, geyikleri besleyebildiğiniz, onların çektiği kızaklarla ufak bir tur atabildiğiniz, hatta benim kadar hayal gücünüz genişse birkaçı ile arkadaş olduğunuza kendinizi ikna edebileceğiniz hoş bir tecrübe. Bunun yanı sıra beyaza bürünmüş dağlara bakan göl kenarı kafelerde sıcak çayınızı içmek de burada yapmadan dönmemeniz gereken aktivitelerden. Yine de bir önceki gece yaşadıklarımızın etkisiyle bir an önce gece olsun diye de beklemiyor değildik. Ne yazık ki ikinci gün şiddetini artıran kar yağışı ve gece bulutlarla kapanan gökyüzü nedeniyle şansımız çok yaver gitmedi ve ufak tefek hareketlenmeler dışında kuzey ışığı avımızdan elimiz boş döndük diyebilirim. Bir sonraki gün rotamızı Oslo'ya çevirip şehir



hayatında zorla da olsa adapte olduğumuz standart bir turist gezisi ardından yuvaya döndük.

Bu büyüleyici yolculuğun belki en heyecanlı kısmı dakikalar sürdü ancak etkisi, anısı, hissettirdikleri bir ömür boyunca benimle kalacak. Işıkları kovalarken gerçekten iz süren bir avcı gibi hissettik. Sonunda avımızı yakaladığımızı sandığımızda ise doğa tarafından avlananın aslında bizler olduğunu net bir şekilde anladık diyebilirim.

Renklerin ve ışıkların dünyasına açtığım bu kısa pencerenin ardından yeniden mikroskop başına dönüp yine karanlıkta yeşil ve kırmızı ışıklar avlıyorum. Ve biliyorum ki büyülenme hissini kaybetmediğim sürece gökyüzündeki renklerin de mikroskopta gördüklerimin de bana söyleyecek çok şeyi var.

Başka maceralarda, başka renklerde buluşmak dileğiyle.





# MultiplechoiceS



**GEN**

**Türk İlaç Sektörünün  
güçlü kuruluşu**

**Sanovel'e bir kez daha  
FDA onayı!**

