



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

www.noroimmunolojidernegi.org

ISSN 3023-6622

NÖROİMMUNOLOJİ DERNEĞİ **BÜLTENİ**

Şubat 2024 Sayı: 1





Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

künyemiz

Yönetim Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Murat Kürtüncü

Yönetim Kurulu

Prof. Dr. Recai Türkoğlu (Başkan yardımcısı)

Doç. Dr. Vuslat Yılmaz (Sayman)

Doç. Dr. Pınar Topaloğlu (Sekreter)

Prof. Dr. Erdem Tüzün

Prof. Dr. Gülşen Akman

Doç. Dr. Tuncay Gündüz

Denetleme Kurulu

Dr. Mine Sezgin (Başkan)

Prof. Dr. Nilüfer Yeşilot

Doç. Dr. Esmekizoğlu Turgut

Editöryal Kurul

Prof. Dr. Murat Kürtüncü

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

ISSN: 3023-6622

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

Şubat 2024

NÖROİMMUNOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ

Şubat 2024

Sayı: 1



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

içindekiler

6-8

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNİN MENİNGEAL LENFATİKLERİ

Tuncay Gündüz

10-13

MULTİPL SKLEROZ DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ

Gizem Koral, Vuslat Yılmaz

15-19

MULTİPL SKLEROZ'DA KOGNİTİF REHABİLİTASYON

Erdil Arsoy, Recai Türkoğlu

20-23

SEMBOL SAYI MODALİTELERİ TESTİ

Erdil Arsoy, Recai Türkoğlu

24-28

NÖROMİYELITİS OPTİKA SPEKTRUM HASTALIKLARINDA GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Tuncay Gündüz

29

RADYOLOJİK İZOLE SENDROMLU BİREYLERDE TERİFLUNOMİDİN KULLANIMI

Aycan Koç, Murat Kürtüncü

15 yıllık klinik çalışma tecrübesi
323.700'den fazla hasta
1 milyona yakın hasta yılı

FINGYA[®]
(fingolimod)

Geçmişin Gücüyle
Fingya ile ♥ Geleceğe

Referanslar: 1. Novartis Data on File.

Fingya Kısa Ürün Bilgisi'ne erişmek için: https://www.farmanova.com.tr/sites/www.farmanova.com.tr/files/Fingya0.5mgkapsul_KUB_04.06.2021.pdf

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0312 218 30 00, 0800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmeniz gerekmektedir. Ürünlerimizin fiyatları TITCK tarafından belirlenerek www.titck.gov.tr adresinde yayınlanmaktadır. Güncel bilgilere erişmek için firmamıza başvurunuz

Başkan'dan



Prof.Dr. Murat KÜRTÜNCÜ



Nöroimmünoloji Derneği
NiMDER

Nöroimmünoloji Derneği Bülteni'nin İkinci Sayısı Yayında!

Değerli Nöroimmünoloji Derneği Üyeleri ve Araştırmacılar,

Nöroimmünoloji Derneği'nin ikinci bültenini sizlerle paylaşmaktan büyük bir mutluluk duyuyoruz. Bu sayıda, sinir ve bağışıklık sistemleri arasındaki karmaşık etkileşimlere dair en güncel bilgilere ve araştırmalara yer verdik.

Bu bültende sizlerle merkezi sinir sistemi lenfatikleri, deneysel hayvan modelleri, bilişsel rehabilitasyon ve nöromiyelitis optika hastalığı hakkında ilginizi çekeceğini düşündüğümüz yazılar paylaşıyoruz.

Bültenimizin faydalı olacağını ve nöroimmünolojiye olan ilginizi artıracığını umuyoruz.

Saygılarımızla,

Nöroimmünoloji Derneği adına,

Murat Kürtüncü



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

MERKEZİ SINIR SİSTEMİNİN MENİNGEAL LENFATIKLARI

Tuncay Gündüz

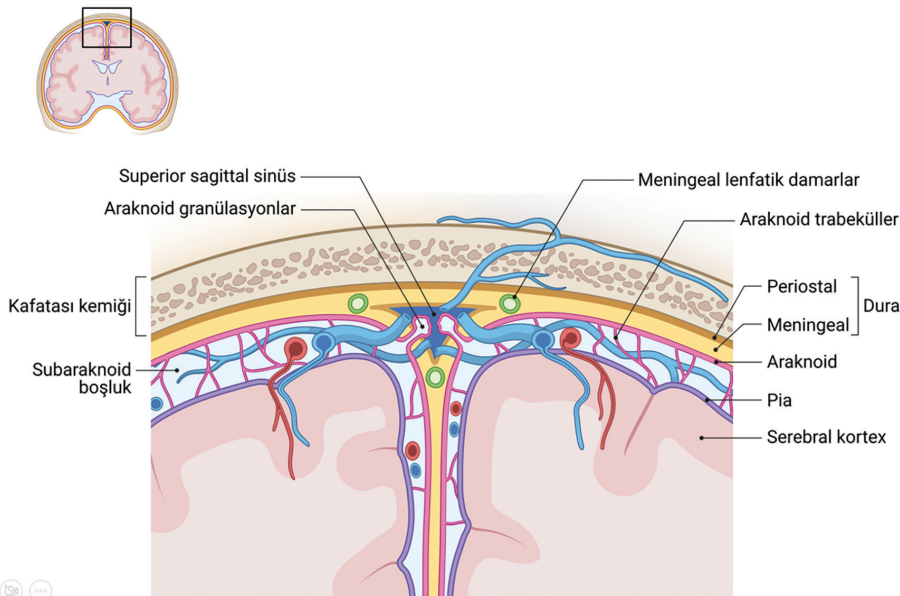
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Ana Bilim Dalı

Merkezi sinir sisteminin (MSS), immun ayrıcalıklı olduğu bilgisi yüz yıl içinde yapılmış olan pek çok deney sonucunda günlük hayatımıza yerleşmiştir. Bu bilgiye göre, genel olarak MSS içerisindeki bir antijene, MSS dışındaki kadar yeterli ve şiddetli yanıt oluşmaz. Bu bilgilerin çoğu beyin parenkimi içerisine yerleştirilen dokuların reddedilmediği ve doğrudan ekilen bakteri ve virüslerin yeterli yanıt oluşturmadığı gibi gözlemlere dayalıdır. Bununla beraber perivasküler boşluklar, subaraknoid mesafe ve koroid pleksusun çok da korunaklı olmadığı ve güçlü immunolojik yanıtlar oluşturabildiği göz önüne alındığında, MSS'nin tümünün immün korunaklı olmadığı görülmektedir⁽¹⁾.

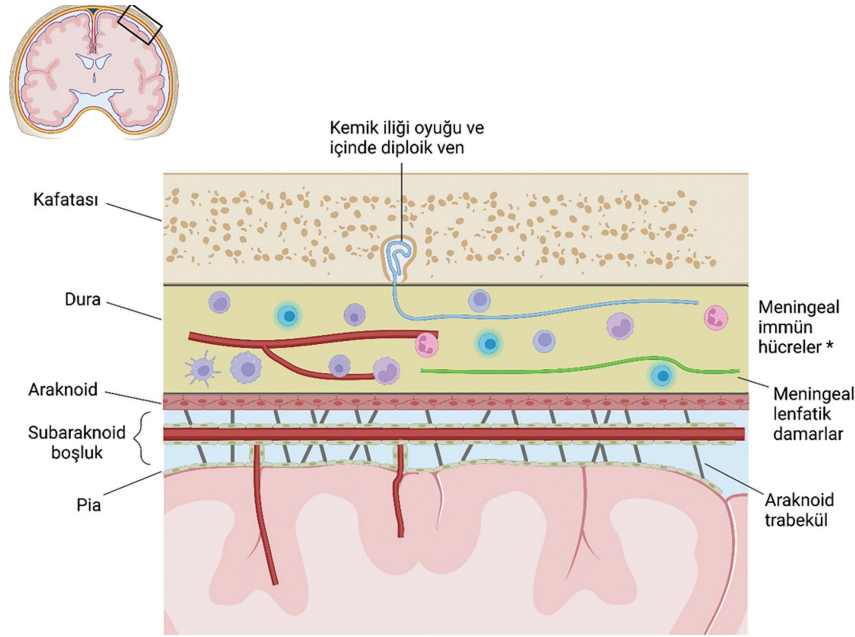
2015 yılında iki bağımsız grup dural sinüsler içinde kan ile ilgisi olmayan vasküler yapılar keşfetmiştir (Şekil 1). Bu yapıların yalnızca lenfatik endotelin sentezlediği

LYVE1, PROX1, and VEGFR3 gibi proteinleri içermekte olduğu ve beyin omurilik sıvısına (BOS) enjekte edilen izleyici maddelerin bu lenfatik damar sistemine geçerek servikal lenf zincirlerine ulaştıkları gösterilmiştir^(2,3).

Dural meningeal tabakanın oldukça vaskülarize bir yapı olduğu, burada seyreden damar yapılarının, hücre ve makromolekül geçişine kolayca izin verdiği bilinmektedir (Şekil 2). Tam da bu nedenle bu bölgeler immünolojik olarak oldukça aktiftir. Ancak bu noktada akla, hiç geçirgen olmayan bir bariyer olan araknoid zar ile BOS'tan ayrılmış durumda olan duranın içine, BOS'a enjekte edilmiş izleyici maddelerin nasıl geçebildikleri sorusu gelmektedir. Yapılan çalışmalar araknoid zarın BOS'u aktif olarak duraya transfer edebildiğini göstermektedir⁽³⁾. Eğer bu yol kullanılıyorsa araknoid zar hücreleri izleyici maddeleri önce duraya transfer



Şekil 1. Koronal kesitte, dural sinüslerin duvarında seyreden meningeal lenfatik damarlar. Şekil BioRender.com (2023) şablonu "Cranial Meninges"den uyarlanmıştır (<https://app.biorender.com/biorender-templates>)



Şekil 2. Kafatası, beyin ve meningeal zarların şematik gösterimi. Dura tabakasındaki zengin vasküler yapılar, immün sistem elemanlarının serbestçe dolaşmasına ve meningeal lenfatik damarlara geçişlerine olanak sağlar. Şekil biorender.com ile oluşturulmuştur

edecek, sonrasında da bu maddeler lenf damarları içinde görünür hale gelebilecektir. Başka bir olasılığın da araknoid granülasyon benzeri yapıların dura içine transportu sağlayabilmesidir.

Bugüne kadar, fizyolojik durumda, immün gözetim yapan hücrelerin MSS içine kan beyin bariyerinden, koroid pleksus kan-BOS bariyerinden ve leptomeningeal kan-BOS bariyerlerinden girebildiği gösterilmiştir⁽¹⁾. Görevlerini tamamladıktan sonra aynı hücreler olfaktor bulbus etrafındaki perinöral boşluğa ve meningeal lenfatik damarlara geçerek servikal lenf nodlarına ulaşırlar. Daha küçük moleküller de BOS dolaşımından dura'ya ve meningeal lenfatik damarlara ulaşarak nihayetinde sistemik dolaşıma geçerler.

Yakın zamanda ortaya çıkan başka bir keşif de, kafatası kemikleri içindeki özelleşmiş oyuklarda lenfoid ve miyeloid hücrelerin depolandığının bulunmasıdır. Bu hücreler homeostaz ve hastalık/inflamasyon dönemlerinde komşu oldukları meningeal yapılara göçerler. Bu bölgelerde, antijen sunumu ve hücre farklılaşması gibi süreçlerde rol alarak immünsurveyans/nöroinflamasyonun gerçekleşmesine katkıda bulunurlar⁽⁴⁾ (Şekil 2).. Bilgisayarlı tomografide saptanabilen bu oyukların, nöroinflamasyon sonrasında hızlıca ortama hücre sağladığı ve dahası aynı vasküler kanalların vertebral kemikler ve yakınlarındaki dura arasında da olduğu gösterilmiştir.

Daha önce de belirtildiği gibi dura materde immün hücrelerin en yoğun bulunduğu bölge sinüslerin etrafıdır. Bu bölgede başlıca CD45+ hücrelerden T ve B hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve innate lenfoid hücreler bulunur. Bu hücre popülasyonu kan ve lenfatik damarlar aracılığı ile perifer ile sürekli temas halindedir⁽⁵⁾.

Bu alanda son yıllarda gerçekleşen bu gelişmeler, multipl skleroz gibi nöroinflamatuvar hastalıklara bakımımızı değiştirmeye başlamıştır. Bununla beraber meningeal lenfatiklerin travmatik beyin hasarı, serebrovasküler hastalıklar, yaşlanma ve nörodejeneratif hastalıklar ve enfeksiyöz hastalıklarda da önemli rolü olabileceği aşikardır. Başta immün ayrıcalıklı olarak kabul edilen MSS'nin artık kısmen immün ayrıcalıklı olduğu, immün sistem etkileşimlerinin kan beyin bariyeri, perivasküler boşluklar ve parenkime sınırlı olmadığı, patofizyolojik süreçlerde meningeal lenfatikler, kafatasındaki immün hücre depoları ve burada bahsedilmeyen diğer dolaşım yollarının sürece dahil olabileceği düşünülmektedir. Bu yeni keşfedilen yapıların işlevlerinin daha iyi anlaşılması ve hastalık süreçlerindeki rollerinin keşfedilmesi nörolojik hastalıklara yaklaşımı derinden etkileyecektir⁽⁶⁻¹¹⁾.

Kaynaklar

1. Mapunda JA, Tibar H, Regragui W, Engelhardt B. How Does the Immune System Enter the Brain? *Front Immunol.* 2022;13:805657. Epub 20220222.
2. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, Karlsen TV, Karaman S, Detmar M, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med.* 2015;212(7):991-9. Epub 20150615.
3. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015;523(7560):337-41. Epub 20150601.
4. Cugurra A, Mamuladze T, Rustenhoven J, Dykstra T, Beroshvili G, Greenberg ZJ, et al. Skull and vertebral bone marrow are myeloid cell reservoirs for the meninges and CNS parenchyma. *Science.* 2021;373(6553). Epub 20210603.
5. Louveau A, Herz J, Alme MN, Salvador AF, Dong MQ, Viar KE, et al. CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature. *Nat Neurosci.* 2018;21(10):1380-91. Epub 20180917.
6. Huisman Y, Uphoff K, Berger M, Dobrindt U, Schelhaas M, Zobel T, et al. Meningeal lymphatic endothelial cells fulfill scavenger endothelial cell function and cooperate with microglia in waste removal from the brain. *Glia.* 2022;70(1):35-49. Epub 20210906.
7. Buckley MW, McGavern DB. Immune dynamics in the CNS and its barriers during homeostasis and disease. *Immunol Rev.* 2022;306(1):58-75. Epub 20220123.
8. Tavares GA, Louveau A. Meningeal Lymphatics: An Immune Gateway for the Central Nervous System. *Cells.* 2021;10(12). Epub 20211201.
9. Suarez I, Schulte-Merker S. Cells with Many Talents: Lymphatic Endothelial Cells in the Brain Meninges. *Cells.* 2021;10(4). Epub 20210402.
10. Mundt S, Keller A, Greter M. The dural sinus hub: more than just a brain drain. *Cell.* 2021;184(4):858-60.
11. das Neves SP, Delivanoglou N, Da Mesquita S. CNS-Draining Meningeal Lymphatic Vasculature: Roles, Conundrums and Future Challenges. *Front Pharmacol.* 2021;12:655052. Epub 20210428.



MultiplechoiceS



GEN



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

MULTİPL SKLEROZ DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ

Gizem Koral, Vuslat Yılmaz

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

Nöroimmünolojik hastalıkların hayvan modellerinin geliştirilmesi, hastalıkların patojenik mekanizmalarını anlamamızda önemli faydalar sağlamış ve yeni tedavi yöntemlerini test etmek için de sağlam ve güvenilir modeller oluşturmuştur. Hayvan modellerinin avantajlarını, dezavantajlarını, sınırlılıklarını ve insanlarda görülen hastalıkların farklılıklarını bilerek, kusurları olsa da uygun model ile deneysel çalışma tasarlamak önemlidir.

Bu bölümde, multipl sklerozun (MS) deneysel hayvan modellerinin nasıl oluşturulduğu, olası tedavi yöntemlerine nasıl katkıda buldukları ve sınırlılıkları irdelenmiştir.

Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit (DOE, EAE)

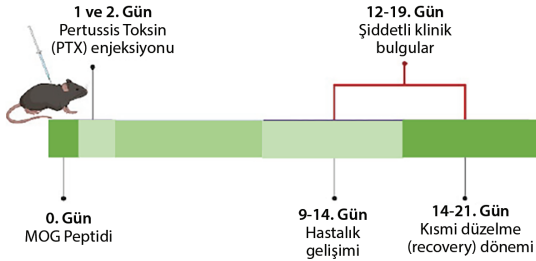
Demyelinizan merkezi sinir sistemi (MSS) lezyonları, kan-beyin bariyeri (KBB) boyunca immün hücre infiltrasyonu, inflamasyon, miyelin hasarı, gliosis ve aksonal hasar ile karakterizedir⁽¹⁾. Erken MS lezyonlarında makrofajlar, CD8⁺ T hücreleri, düşük sayıda CD4⁺ T hücreleri, B hücreleri ve plazma hücreleri varken, ileri dönemde T ve B hücrelerinin sayısı artar, dokuda daha yaygın olarak bulunurlar, ardından mikroglia ve astrosit aktivasyonu görülmektedir. İmmün hücre infiltrasyonunun ana sebebi, miyelin temel proteini (MBP), proteolipid proteini (PLP) ve miyelin oligodendrosit glikoproteini (MOG) gibi miyelin kılıf bileşenlerine yanıtı CD4⁺ T hücrelerinin varlığıdır.

Miyelin yapısındaki proteinler (MBP, PLP, MOG) modellerde antijenik uyarı olarak kullanılmıştır. Bunun yanı sıra, bazı fare soylarının, başta SJL/J olmak üzere, hastalığın relaps formlarını oluşturulabileceği gösterilmiştir. Ancak çoğu çalışma C57BL/6 fareleri kullanarak yapılmaktadır. Modeli oluşturmak için fareler *Mycobacterium tuberculosis* ekstresi ile desteklenmiş Freund adjuvanı içinde [completed Freund adjuvant (CFA)] emülsifiye MOG peptidi (35-

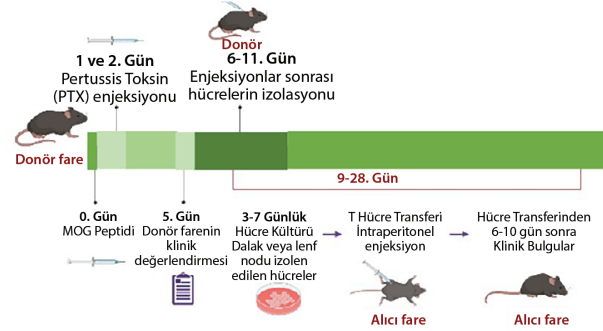
55) ile aktif immünizasyon yoluyla indüklenmektedir. Farelere immünizasyon gününde ve immünizasyonun ikinci gününde pertussis toksini enjekte edilmektedir⁽²⁾. Hastalığın motor semptomları için, kuyruk tonusu kaybı (skor 1), arka bacak parezisi (skor 2) ve paralizi (skor 3) ile başlayıp üst ekstremitelere (skor 4) ilerleyen artan paralizi ile karakterize skor 0'dan (normal) 5'e (ölmek üzere veya ölüm) kadar puanlama sistemi uygulanır⁽³⁾ (Şekil 1).

DOE'yi indüklemek için kullanılan ensefalitojenik peptitler, C57BL/6 türü için MOG (35-55) ve SJL fare türü için PLP (135-151)'dir. Bu peptitler dendritik hücreler (DC) tarafından enjeksiyon bölgesinde fagositozla alınır ve drene lenf nodlarına taşınırlar. Peptit antijen ve CFA'da bulunan patojenle ilişkili moleküler pattern'lerin (PAMP) toll benzeri reseptörler (TLR) ile etkileşime girmesi ile inflamasyon yanıtı başlamış olur. Lenf noduna peptit taşıyan DC, antijeni MHC sınıf II taşıyan T hücrelerine sunar. Kostimülatör sinyal varlığında da (CD28-CD80/86 etkileşimi) Th1/Th17 farklılaşması gerçekleşir. Eğer kostimülasyon olmazsa tolerans gelişir ve hastalık oluşmaz veya oluşan semptomlar hızla geriler. Lenf nodunda antijen spesifik T hücrelerinin ensefalitojenik fenotip kazanmasında önemli rol oynayan sitokinler IL-6, IL-23, IL-1 beta ve TGF-beta dır. Patojenik T hücreleri lenf nodunda aktive olur ve efektör hale gelir, ardından sфингозин-1-fosfat reseptör (S1PR) ekspresyonunun artışı ile kan dolaşımına geçerler. Bu sırada, DC'deki S1PR sinyali de Th1 ve T düzenleyici hücre (Treg) trafiğini düzenleyerek Th17 farklılaşmasını ve lökositlerin MSS'ye göçünü etkileyebilir⁽⁴⁾. Aktif T hücreleri IL-17, GM-CSF ve CCL2 gibi sitokinler ve kemokinler üreterek beraberlerinde lökositleri de inflamasyon alanına çekerler. MSS'ye göç eden bu immün hücre infiltrasyonu; antijene özgü ve özgü olmayan CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri, B hücreleri, nötrofiller, monositler, makrofajlar ve DC'den oluşmaktadır.

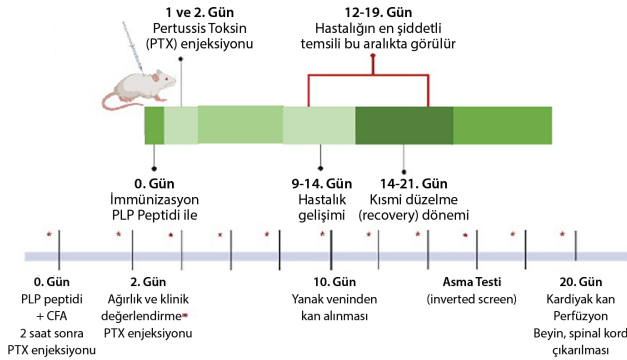
Kronik DOE Modeli C57BL/6 + MOG + CFA



Pasif İmmünizasyon C57BL/6 + MOG + CFA



Ataklı Yineleyici DOE Modeli SJL + PLP + CFA



Şekil 1. Deneysel otoimmün ensefalomyelit modelleri

DOE Modelleri

Aktif İmmünizasyon Modeli

MSS antijenik peptitlerinin (MBP, MOG, PLP) Freund's adjuvanı (IFA) içinde mikobakteri ile birlikte emülsifiye edilerek (complete Freund adjuvanu=CFA) ile birlikte fareye enjekte edilir. Adjuvan kullanımı, enfeksiyöz ajanların neden olduğu immün aktivasyonu taklit etmeyi ve indüksiyon etkinliğini artırmayı amaçlamaktadır. Pertussis toksini de kan-beyin bariyeri (KBB) bütünlüğünü bozarak DOE indüksiyonunu kolaylaştırmak için kullanılmaktadır.

Adoptif/Pasif Transfer Modeli

Ensefalitojenik yani MSS antijenlerine karşı gelişen efektör CD4⁺ T hücrelerinin fareye adoptif transferi sonucu gelişir.

Spontan Model

MBP-spesifik CD4⁺ T hücrelerini ekspres eden transgenik C57BL/6 farelerde spontan olarak (yaklaşık %14 sıklıkta) DOE gelişebilmektedir. Ayrıca, Rag eksikliği olan farelerle çaprazlandığında, ortaya çıkan Rag eksikliği olan transgenik farelerde DOE gelişim oranı %100'e ulaşmaktadır. MOG'a spesifik T hücre reseptörü ekspres eden SJL/J farelerinde de spontan olarak, serebellum ve beyin sapında inflamatuvar ve demiyelinizan lezyonların eşlik ettiği RR-DOE ortaya çıkmaktadır.

Toksin İle İndüklene Modeller

Kuprizon (Cuprizone) ile indüklene model: Cuprizone (bis-cyclohexanone oxalidhidrazone) modeli oligodendrosit ölümüne, oligodendrosit öncü hücre (OÖH, OPC) göçüne, farklılaşmasına



ve remiyelinizasyonuna katkıda bulunan spesifik mekanizmaları ayırmak için kullanılan bir demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon modelidir. Bu model ilk olarak 1960'ların sonunda Swiss fareleri kullanılarak tanımlanmıştır. Şimdilerde ise yaygın olarak C57BL/6 fareleri kullanılmaktadır⁽⁵⁾. Cuprizone, spesifik olarak oligodendrosit ölümüne ve ardından demiyelinizasyona neden olur; ancak mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Cuprizone bir bakır iyonu (Cu^{2+}) şelatörüdür ve hücre metabolizmayı bozarak oligodendrosit ölümüne neden olabilir. Cuprizone intoksikasyonunu takiben farelerin karaciğerinde mega-mitokondriler gözlenmiştir. Bu mega-mitokondrilerin varlığı, metabolik işlevde bir bozulmaya işaret eder ve oligodendrosit ölümüyle sonuçlanır. Modeli oluşturmak için gereken kuprizon dozu farenin türüne, yaşına ve cinsiyetine bağlıdır. Cuprizone, altı hafta boyunca %0,2-0,6 (w/w) konsantrasyonda yemekle karıştırılarak uygulanır ve korpus kallozum olmak üzere beynin tamamında yaygın demiyelinizasyona neden olur^(5, 6).

LPC: Demiyelinizasyonun toksinle indüklenen bir başka modeli, lizofosfatidilkolinin (LPC) doğrudan fokal enjeksiyonu ile oluşturulur. LPC miyelin yapan oligodendrositler için toksiktir; nöronal aksonlar üzerinde ise etki göstermez. LPC miyelin proteinleri için spesifik bir afiniteye sahiptir ve miyelin lamellerinin kaynaşmasına, vesiküllere dönüşmesine ve sonunda fagosite edilene kadar boyutlarının küçülmesine neden olur. Omuriliğin ak maddesine %1'lik LPC enjeksiyonunu takiben, önce makrofaj/mikroglia infiltrasyonu, reaktif astroglıyozis ve aksonal hasar, OPC proliferasyonu ile migrasyonu meydana gelir ve yaklaşık 23 gün sonra ise spontan remiyelinizasyon gelişir⁽⁷⁾.

Virüs İle Oluşturulan Modeller: Bir dizi etiyolojik çalışmada MS'e yatkınlık, başlangıç ve relapslarda virüslerin olası rolüne işaret etmektedir. Bu nedenle, MS'in olası viral etiyolojisinin incelenmesine olanak tanıyan virüs kaynaklı bazı demiyelinizan modeller geliştirilmiştir. Bu modeller kullanılarak moleküler benzeşme, epitop yayılımı, eşlikçi aktivasyon (bystander) ve saklı epitopların açığa çıkması gibi hastalığın tetiklenme mekanizmasına ilişkin hipotezler geliştirilmiştir.

Theiler virüsü ile yapılan ensefalomyelit modeli: Theiler's murine encephalomyelitis (TMEV), Picornaviridae'nin kardiyovirüs grubuna ait, doğal bir fare patojeni olan tek sarmallı bir RNA virüsüdür. MSS'deki mikrogliaları kalıcı olarak infekte eden BeAn 8386 TMEV suşunun SJL/J farelerine intrakraniyal

enjeksiyonu ile TMEV kaynaklı demiyelinizan hastalık (TMEV-IDD) gelişimine neden olur. Bu modeldeki olası mekanizmanın, TMEV'ye özgü $CD4^+$ T hücre yanıtı ile aktiflenen makrofajların demiyelinizasyona neden olması, böylece miyelin antijenlerinin ortaya çıkarak, timusta negatif seçimden kaçan PLP (156-171) peptidine özgü otoreaktif T hücrelerinin aktiflenmesi olduğu ileri sürülmektedir^(8,9).

Semliki forest virüsü: Semliki forest virüsü (SFV) A774 suşunun SJL/J farelerine intraperitoneal enjeksiyonu ile demiyelinizan bir hastalık gelişmektedir. Bu virüs Togaviridae ailesinden nörotropik, tek sarmallı bir RNA alfa virüsüdür. Hastalık, MSS'de virüs kaynaklı demiyelinizasyon ile karakterizedir. Virüs immün sistem tarafından temizlenmesine rağmen, BALB/c farelerinde enfeksiyondan 14-30 gün içinde IFN- γ ve TNF- α ekspresyonu ile birlikte demiyelinizan lezyonlar gözlenirken, SJL/J farelerinde bir yıla kadar hem demiyelinizasyon, hem de pro-inflamatuvar sitokin ekspresyonu tespit edilmiştir. SFV enfeksiyonu MBP'ye özgü bir T hücresi yanıtına neden olmakta ve demiyelinizasyona $CD8^+$ T hücreleri aracılık etmektedir^(10, 11).

Fare hepatit virüsü [mouse hepatitis virüs (MHV)]: Bir RNA koronavirüsü olan MHV, intrakraniyal enjeksiyon sonrasında akut ensefalomyelite neden olmaktadır. Hastalık ilerleyen aşamalarda MS ile bazı klinik ve patolojik benzerlikler gösteren, MSS'nin kronik, immün yanıt aracılı, demiyelinizan bir hastalığına dönüşmektedir⁽¹²⁾.

DOE modellerinin sınırlılıkları ise şöyle sıralanabilir: (i) çoğu *in vivo* model monofazik fenotipte olduğu için DOE, MS ilerlemesi hakkında sınırlı bilgi sağlar; (ii) C57BL/6 farelerinin kullanıldığı DOE modellerinde hastalık monofaziktir ve ilerleyici MS çalışmaları için uygun değildir; (iii) sınırlı bilgi mevcut olduğundan remiyelinizasyonun DOE'de incelenmesi zordur; (iv) nöronal büyüme ve sağkalım faktörleri ile terapötik yaklaşımlar tatmin edici olmamıştır ve (v) DOE esas olarak omuriliğin ak maddesini etkiler⁽¹⁴⁾. Ayrıca, hayvan modeli kullanarak nöronal veya oligodendroglial büyüme ve sağkalım faktörleri ile tedavinin faydalarını incelemek için yapılan araştırmalar da umut verici sonuçlar ortaya koymamıştır. DOE'nin çoğu formu, $CD4^+$ T hücre yanıtlarını ortaya çıkaran immünizasyon protokolleri tarafından oluşturulur. MS lezyonlarında baskın olan ve klonal genişleme gösteren $CD8^+$ T hücrelerinin patogenezdaki rollerini göstermek de geleneksel DOE modelleri ile kolay değildir⁽⁸⁾. Ayrıca modeller MS'te B

hücrelerinin rollerinin anlaşılması için sınırlı düzeyde fayda sağlamıştır⁽¹⁴⁾.

Kaynaklar

1. Matveeva O, Bogie JFJ, Hendriks JJA, et al. Western lifestyle and immunopathology of multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1417:71-86.
2. Steinman L, Zamvil SS. How to successfully apply animal studies in experimental allergic encephalomyelitis to research on multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2006;60:12-21.
3. Johnson TA, Jirik FR, Fournier S. Exploring the roles of CD8⁺T lymphocytes in the pathogenesis of autoimmune demyelination. *Semin Immunopathol.* 2010;32:197-209.
4. Karpus WJ. Cytokines and chemokines in the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2020;204:316-326.
5. Wagner T, Rafael J. Biochemical properties of liver megamitochondria induced by chloramphenicol or cuprizone. *Exp Cell Res.* 1977;107:1-13.
6. Stidworthy MF, Genoud S, Suter U, et al. Quantifying the early stages of remyelination following cuprizone-induced demyelination. *Brain Pathol.* 2003;13:329-339.
7. Wang C, Kotter MR. experimental demyelination and remyelination of murine spinal cord by focal injection of lyssolecithin. *Methods Mol Biol.* 2018;1791:233-241.
8. Dal Canto MC, Melvold RW, Kim BS, et al. Two models of multiple sclerosis: experimental allergic encephalomyelitis (EAE) and Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) infection. A pathological and immunological comparison. *Microsc Res Tech.* 1995;32:215-229.
9. Lassmann H, Bradl M. Multiple sclerosis: experimental models and reality. *Acta Neuropathol.* 2017;133:223-244.
10. Donnelly SM, Sheahan BJ, Atkins GJ. Long-term effects of Semliki Forest virus infection in the mouse central nervous system. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1997;23:235-241.
11. Mokhtarian F, Swoveland P. Predisposition to EAE induction in resistant mice by prior infection with Semliki Forest virus. *J Immunol.* 1987;138:3264-3268.
12. Houtman JJ, Fleming JO. Dissociation of demyelination and viral clearance in congenitally immunodeficient mice infected with murine coronavirus JHM. *J Neurovirol.* 1996;2:101-110.
13. Procaccini C, de Rosa V, Pucino V, et al. Animal models of multiple sclerosis. *Eur J Pharmacol.* 2015;759:182-191.
14. Berer K, Wekerle H, Krishnamoorthy G. B cells in spontaneous autoimmune diseases of the central nervous system. *Mol Immunol.* 2011;48:1332-1337.

MS'in Geleceđi İçin alışıyoruz



MULTİPL SKLEROZ'DA KOGNİTİF REHABİLİTASYON

Erdil Arsoy, Recai Türkoğlu

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



Nöroimmunoloji Derneği
NİMDER

Multipl skleroz (MS), dünya genelinde yaklaşık iki milyon yetişkini etkileyen, immün sistem kaynaklı nörodejeneratif bir hastalıktır. Merkezi sinir sisteminin (MSS) her bölgesindeki ak ve gri maddeyi etkileyebilen bu hastalık; duyuşsal, motor ve kognitif semptomlar ile seyredabilmektedir. MS, genç ve orta yaşlı yetişkinlik döneminde engelliliğin önde gelen sebeplerinden biridir. Hastalıkta görülen kognitif tutulum oldukça yaygındır ve hastaların üçte ikisinde belli bir dereceye kadar görülür. Kognitif tutulum, günlük yaşamın işleyişini ileri derecede bozar ve hastalık yönetimini, günlük yaşam aktivitelerini ve istihdamı oldukça etkiler. Bu nedenle, kognitif semptomların tedavisi, MS'li kişilerin yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından hayati öneme sahiptir⁽¹⁾.

Kognitif Rehabilitasyon (CR): Tanımı ve Kapsamı

Genel bir tanım yapmak gerekirse rehabilitasyon, 1986 yılında Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre; hastaların fiziksel, psikolojik ve sosyal uyumlarının mümkün olan en üst seviyeye getirilmesini ifade eder. Kapsam olarak rehabilitasyon; engellilikten kaynaklanan koşulların etkisini azaltmayı ve engelli kişilerin optimum sosyal entegrasyona ulaşmalarını amaçlayan tüm önlemleri içerir. Bunun yanında, rehabilitasyonun iki taraflı işleyen bir süreç olduğu unutulmamalıdır. WHO'nun tanımına ek olarak McLennan'a (1991) göre rehabilitasyon; yaralanma veya hastalık nedeniyle engelli kişilerin, profesyonel sağlık personelleri, akrabaları ve daha geniş toplum üyeleriyle birlikte çalışarak en iyi fiziksel, psikolojik, sosyal ve mesleki refah elde etmeyi hedefledikleri bir süreçtir⁽²⁾.

Kognitif Rehabilitasyon [Cognitive Rehabilitation (CR)]; hasta ve ailelerinin nörolojik hasarlardan kaynaklanan zihinsel eksiklikler ile yaşamasını, bunları yönetmesini, atlatmasını veya azaltmasını amaçlayan tüm müdahale stratejileri olarak tanımlanabilir. Günümüzde bu stratejileri dört ana grupta toplamak mümkündür^(3,4):

- Alıştırma yoluyla kognitif yeniden eğitime odaklanan stratejiler,
- Kognitif nöropsikoloji modelleri kullanarak oluşturulan stratejiler,
- Nöropsikoloji, kognitif psikoloji ve davranışsal psikoloji teori ve pratiğini birleştiren stratejiler,
- Kognitif yönlerin yanında duyuşsal ve motivasyonel gibi diğer kognitif olmayan yönleri de ele alan bütünsel stratejiler.

Bu strateji ve bunlara getirilen eleştiriler değerlendirildiğinde ise CR uygulamalarının yarar sağlayabilmesi için dikkat edilmesi gereken bazı temeller olduğu görülmüştür. Etkili bir CR uygulamasında duyuşların nasıl düşündüğümüzü ve nasıl davrandığımızı etkilediği, entegre bir program sadece kognitif işlevleri değil aynı zamanda sosyal, duyuşsal, işlevsel ve duyuşsal zorlukları da ele alması gerektiği unutulmamalıdır. Ayrıca, rehabilitasyon programları kognitif bozulmadan ziyade engelliliğe odaklanmalı ve etkililik sadece test sonucunda elde edilen düzelmeler ile sınırlandırılmamalıdır. Rehabilitasyon süreci içinde ayrıca, teori ve klinik gözlem arasındaki etkileşimin güçlenmesi gerekir. En önemli noktalardan biri ise, CR programlarının hem fokal hem de global düzeyde doğru değerlendirmeler yapılarak planlanmasıdır⁽²⁾.

CR Sürecinin Planlanması

Hastanın ihtiyaçlarına göre bireysel olarak planlanmış rehabilitasyon, yaşam kalitesinin korunmasında ve komplikasyonların önlenmesinde birincil öneme sahiptir. Bu nedenle, tüm nörolojik hastalıklarda olduğu gibi MS hastalarında da CR sürecini tasarlamak için öncelikle hastanın fonksiyonel kaybı belirlenmelidir. MS hastalarına, CR öncesi ve sonrası, rutin klinikte de kullanılan aşağıdaki ölçekler verilebilir⁽⁵⁾:

- Genişletilmiş Özürlülük Skalası (EDSS)
- (MSFC)
- Üst-ekstremité ve psikomotor fonksiyonların değerlendirilmesi (9 Hole Peg Test)
- Alt-ekstremité ve yürüme fonksiyonlarının değerlendirilmesi (25ft Timed Walk Test)
- Kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi (Paced Auditory Serial Addition Test)

Rutin nörolojik muayene ile beraber bu ölççeklerin kullanılması süreci fiziksel açıdan planlamak için yeterli olsa da kognitif özelliklerin değerlendirilmesi için daha kapsamlı ölççeklerin kullanması yararlı olacaktır. MS'de kognitif bozulmaların derecesi oldukça heterojen olabildiği için farklı araçlar geliştirilmiştir. En yaygın görülen bozulmalar; bilgi işleme hızının yavaşlaması ve verimsiz öğrenme gibi görünse de, dikkati sürdürme, çalışma belleği, yürütücü işlevler ve görsel-mekansal işlevlerde bozulma rehabilitasyon planından önce değerlendirilmelidir. Şekil 1'de bu ölçüm araçlarından bazıları verilmiştir⁽¹⁾:

Hastaların fiziksel ve kognitif durumu kadar kişisel ve çalışma hayatlarında karşılaştıkları zorlukların da değerlendirilmesinin CR stratejilerinin planlanması için önemli olduğunu vurgulamıştık. Bu nedenle, müdahale öncesi ve sonrası yaşam kalitesi ölççeklerinin kullanımı

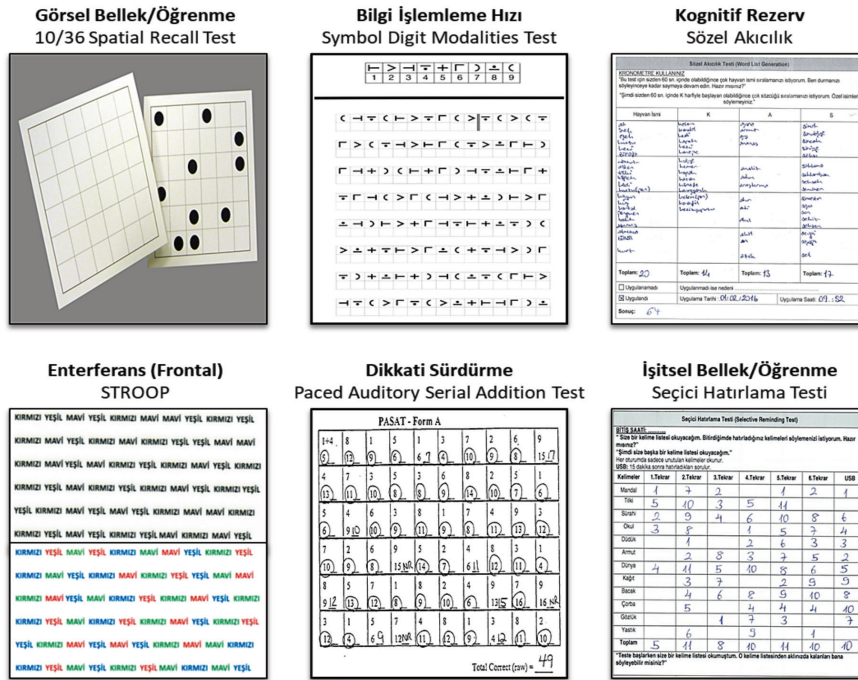
etkili bir planlama yapmak açısından kıymetlidir. Bu eksende, yaşam kalitesi (quality of life) veya günlük yaşam kalitesi (quality of daily living) ölççeklerinden yararlanılabilir⁽⁶⁾.

Bilgisayar Temelli CR Uygulamaları

Bilgisayar Destekli CR (CACR), oyun mekaniklerini kullanarak yapılandırılmış kognitif egzersizleri içeren bilgisayar tabanlı bir rehabilitasyon yöntemlerinin genel adıdır. CACR; hafıza, dikkat, problem çözme ve bilgi işleme hızına yönelik uygulamalar yapmak için multimedya ve bilişim kaynaklarını belirli donanım ve yazılım sistemleriyle birlikte kullanır⁽⁷⁾.

Son yıllarda, CACR'nin şizofreni, MS ve demans gibi çeşitli kognitif bozukluklarda olan hastalarda klinik etkinliğini gösteren çalışmaların sayısı artmıştır. CACR ayrıca; kognitif işlevi iyileştirme potansiyeli, düşük maliyeti ve yüksek kullanılabilirliği ve erişilebilirliği ile Amerikan Alzheimer Derneği'nin kognitif egzersizlerin geliştirilmesi ve test edilmesi tavsiye edilen bir uygulama haline gelmiştir⁽⁸⁾.

2021 yılına kadar yöntem olarak değerlendirilmeye değer 32 randomize kontrollü CACR araştırması yapılmış ve 18-85 yaş arasında 1837 katılımcıya bu teknoloji uygulanmıştır. Bu uygulamaların haftalık, günlük, toplam kullanım süreleri ve etkinliklerinin değerlendirilme



Şekil 1. MS'de sık olarak kullanılan kognitif değerlendirme araçları ve ölçtükleri kognitif alanlar

yöntemleri değişkenlik göstermektedir⁽⁷⁾. Tablo 1'de günümüzde sıklıkla kullanılan CACR uygulamaları ve uygulamaların teknik detayları verilmiştir.

Yukarıda belirtilen CACR sistemleri ülkemizde de araştırma ve klinikte kullanıldığını biliyoruz ancak, bu anlamda tutarlı veriler ve gelişim sunan ülkemiz popülasyonunun dahil edildiği çalışma sayısı oldukça azdır⁽⁹⁾. Bu çalışmalarda ise katılım sağlamada sorunlar yaşandığı görülmüştür. Örneğin, MS hastalarına haftada beş-altı kere online olarak uygulanan bir CACR çalışmasında katılımcıların sadece %20'sinin rehabilitasyonu sürdürebildiği görülmüştür⁽¹⁰⁾. Bu gibi sonuçlar rehabilitasyon sonrası ve takipte elde edilen iyileşmenin rastlantısal olduğunu düşündürmektedir.

Katılım yetersizliğinin yanında CACR'lerin eksilikleri arasında; egzersize dahil edilen kognitif fonksiyon dışında genel günlük yaşam işlevselliğe katkılarının düşük olması ve genel olarak egzersiz materyalinin ölçüm materyali ile aynı konsept üzerinden üretilmesi de sayılabilir.

CACR'nin Yapısal ve Fonksiyonel Magnetic Resonance Imaging (MRI) Ölçümleri Üzerindeki Etkileri

MS'de kognitif yıkım; T2 lezyon yükü, tüm beyin, ventriküler ve kortikal hacim, korpus kallozum boyutu ve kortikal lezyonlar gibi beyin dokusu hasarının farklı MRI ölçümleriyle ilişkilendirilmiştir. MS için belirlenen hastalık düzenleyici tedaviler ise; bellek, bilgi işleme hızı ve sürdürülebilir dikkatte bazı iyileşmeler göstermektedir. Bunun yanında, CACR etkisini gösteren çalışmalar sınırlı olsa da son dönemde yapılan araştırmalar CACR'nin; yürütücü işlevler, sözel öğrenme ve sürdürülebilir dikkati önemli ölçüde geliştirdiğini göstermektedir⁽¹¹⁾.

CACR'nin etkinliği, MS hastalarında nöroplastisitenin görüldüğünü öne süren fonksiyonel MRI (fMRI) çalışmaları ile desteklenmektedir. Bu nedenle, bu olumlu etkilerin bazılarının kognisyonla ilgili

nöronal ağlardaki gelişmiş işlevsel bağlantıdan (FC) kaynaklanabileceğini varsaymak yapılan çalışmalara dikkati çekmektedir.

Belirli bir işleve yönelik minimum hata ile, beyin FC'sini keşfetmenin en önemli yollarından biri dinlenme durumu ağlarıdır (RS). Bağımsız bileşen analizi (ICA) ile birlikte RS-fMRI, farklı bölgeler içindeki ve arasındaki kan oksijenlenme düzeyine bağlı sinyallerin spontan dalgalanmalarının uzay-zamansal dağılımını (istirahat uyanıklığı sırasında) karakterize etmek için invaziv olmayan bir yöntem toplar. beyin. En tutarlı ve yaygın olarak bildirilen dinlenme durumu ağı, fizyolojik koşullar altında insan bilişle oldukça alakalı olan varsayılan mod ağıdır (DMN). Bu varsayım, DMN bozulmasının CI ile ilişkilendirildiği Alzheimer hastalığı ve MS gibi nörolojik hastalıklardaki son kanıtlarla daha da güçlendirilmiştir⁽¹²⁾.

Fillipi ve arkadaşlarının yaptıkları kapsamlı deneysel bir çalışmada (Şekil 2), aksiyel olarak verilen RS ortalama z skorları, tedavi grubu (TG) ile kontrol grubu (CG) arasında zaman içinde önemli ölçüde farklılık gösterdiği görülmüştür. Anterior singulat kortekste, TG'nin zaman içindeki RS aktivitesinde önemli derecede bir artış (veya stabilite), CG'de ise RS dalgalarında önemli bir azalma bulundu (veya stabilite) görülüyor. Benzer farklılık; sol dorsolateral prefrontal korteks, sağ posterior singulat korteks ve precuneus'ta (Executive Function Network) görüldü. Ayrıca, inferior parietal lobül'de (Default Mode Network) TG CG'ye göre dalgalanma artışı görülmüştür⁽¹³⁾.

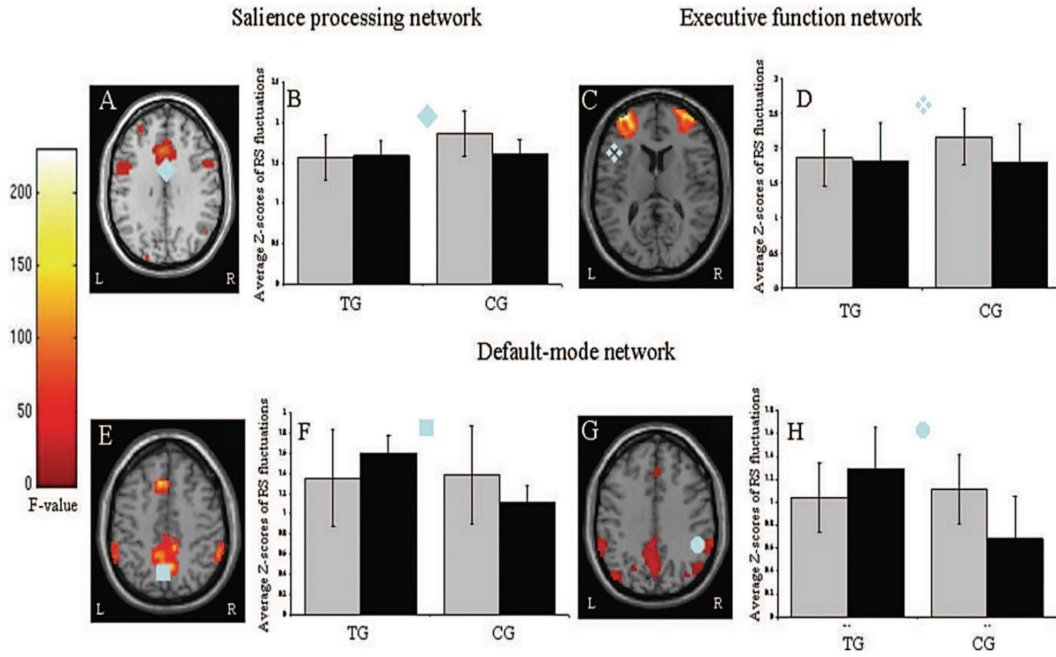
Geleceğe Doğru: Sanal Gerçeklik (VR) Temelli CR

Günümüzde kullanılan CR yöntemleri hastaların; işlevselliğini, sosyal katılımını ve yaşam kalitelerini belirli bir seviyeye çıkartmalarının yanında sınırlılıklara da sahiptir. Bu duruma verilebilecek en açık örnek CR etkililiğinin; bireyselleştirilme ve yoğunluk ile paralel olmasıdır. Kişiselleştirilmiş rehabilitasyon uygulamaları temelde her hastanın; bozukluklarının

Tablo 1. Kliniklerde sıklıkla kullanılan FDA onaylı ve normatif veriye sahip MS'de günümüzde de yaygın olarak kullanılan üç bilişsel değerlendirme bataryası ve bu bataryalarda kullanılan alt testler

| Batarya | Uygulama sıklığı | Süre | Kontrol testleri | Uygulanan yaş grubu |
|--------------------------|-----------------------------|-----------|------------------|---------------------|
| FlexTable System | 40 dakika x 1 seans x 6 gün | 8 hafta | MoCA | 40-75 |
| Biometrics E-LZNK System | 40 dakika x 1 seans x 5 gün | 4 hafta | MMSE | 18-85 |
| Rehacom System | 30 dakika x 1 seans x 5 gün | 4-8 hafta | Standart NPT | 45-68 |
| 66 Brain System | 30 dakika x 2 seans | 4-8 hafta | MoCA | Belirtilmemiş |

MoCA: Montreal Cognitive Assessment, MMSE: Minimental State Examination, Standart NPT: Wechsler Yetişkin Zeka Testleri + Boston Adlandırma Testi + Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi + Iz Sürme Testi + Sözel Akıcılık



Şekil 2. fMRI çalışmalarında ölçülen dinlenme durumu ağlarında CACR sonrası görülen gruplararası değişimler

değerlendirilmesini, iyileştirme için ulaşılabilir hedeflerin tanımlanmasını, hedeflere ulaşılmasına yardımcı olacak bir müdahaleyi ve son olarak iyileştirmeleri ölçmek için yeniden değerlendirmeyi içerir. Ancak, bu tip bir uygulama hem pahalı hem de zaman alıcıdır ve kaynak yetersizliğinden dolayı ideal gerekliliklerin karşılanmasında sorunlara neden olur. Bunların yanında, CR araştırmaları hastaların aylar sonra bile işlevselliklerinde iyileşmeler elde edebildikleri dair artan kanıtlar sunsa da çoğu uygulamanın etkisi yalnızca üç-altı ay arasında sürmektedir⁽²⁾.

VR etkileşimli teknolojiler ise hastalara ve uzmanlara farklı uygulama alanları sağlamaktadır. Caddeden karşıya geçme senaryosunda dikkat becerilerinin ölçümü ve eğitimi gibi klinik ortamda genellikle uygulanamayan kognitif ve motor aktivitelerin entegre kullanımını sağlayarak rehabilitasyonda değerli bir yaklaşım olarak koymaktadır. Örneğin, bir süpermarketi ziyaret ederek bellek egzersizleri veya gerçek hayat senaryolarının ve etkinliklerinin simülasyonlarını gerçekleştirerek yürütücü işlev egzersizleri gerçekleştirebilir⁽¹⁴⁾.

Sanal ortamlarda çalışmanın avantajlarından en önemlisi klinisyenlerin terapötik görevleri hastanın özel ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde kolayca değiştirmelerine olanak sağlamasıdır. Ayrıca, egzersiz zorluğunun optimal şekilde ayarlanmasını

sağlamak için sürekli değerlendirme tedaviye entegre edilebilmesi bir diğer avantajlarından biridir. Başarılı bir rehabilitasyonun en önemli faktörü olan “hastaların motivasyonu ve keyfini artırması” VR ortamında daha kolay sağlanmaktadır. Bunun yanında, görünüşte teknolojik cihazları kullanmaktan hoşlanan ancak kalem ve kâğıt içeren egzersizlere dirençli olan genç hastalarda VR müdahalelerinin daha iyi iş birliği sağladığı görülmüştür⁽¹⁵⁾.

Rose ve arkadaşlarının hem motor hem de kognitif egzersizleri içeren VR rehabilitasyon çalışmalarını değerlendirdikleri bir çalışmada, VR teknolojisinin nörolojik bozuklukların hem değerlendirilmesinde hem de tedavisinde kullanılabileceğine dair ön kanıtlar bulmuşlardır. Bu anlamda yapılan çalışmalar ve uygulamalar günümüzde devam etmektedir ancak, VR'in etkililiğini belirleyen çok sınırlı bilgiye rağmen ticari olarak temin edilebilen uygulamalar sıklıkla kullanılmaktadır⁽¹⁶⁾.

Kaynaklar

1. Chen MH, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Neurological update: cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2021;268:4908-4914.
2. Wilson BA. Cognitive rehabilitation: how it is and how it might be. *J Int Neuropsychol Soc*. 1997;3:487-496.
3. Caramazza A, Hillis A. For a theory of remediation of cognitive deficits. *Neuropsychol Rehabil*. 1993;3:217-234.

4. O'Carroll RE, Russell HH, Lawrie SM, Johnstone EC. Errorless learning and the cognitive rehabilitation of memory-impaired schizophrenic patients. *Psychol Med.* 1999;29:105-112.
5. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14:1-10.
6. Cella DF, Dineen K, Amason B, Reder A, Webster KA, Karabatsos G. Validation of the function assesment of MS QoL. 1996;35(suppl 1):129-140.
7. Nie P, Liu F, Lin S, Guo J, Chen X, Chen S, Lin R. The effects of computer-assisted cognitive rehabilitation on cognitive impairment after stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs.* 2022;31:1136-1148.
8. Fargo KN, Aisen P, Albert M, Au R, Corrada MM, DeKosky S, Drachman D, Fillit H, Gitlin L, Haas M, Herrup K, Kawas C, Khachaturian AS, et al. 2014 Report on the Milestones for the US national plan to address alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014;10(5 Suppl):S430-452.
9. Arsoy E, Tüzün E, Türkoğlu R. Effects of computer-assisted cognitive rehabilitation in benign multiple sclerosis. *Turkish Journal of Medical Sciences,* 2018, 48.5: 999-1005.
10. Akbayır E, Sen M, Arsoy E, Turkoglu R, Yılmaz V, Tuzun E. The effect of cognitive rehabilitation on peripheral blood B cell distribution and specific gene expression levels in MS patients. *J Mult Scler Res.* 2021;1:32-39.
11. Bonavita S, Sacco R, Della Corte M, Esposito S, Sparaco M, d'Ambrosio A, Tedeschi G. Computer-aided cognitive rehabilitation improves cognitive performances and induces brain functional connectivity changes in relapsing remitting multiple sclerosis patients: an exploratory study. *J Neurol.* 2015;262:91-100.
12. Cerasa A, Gioia MC, Valentino P, Nisticò R, Chiriaco C, Pirritano D, Quattrone A. Computer-assisted cognitive rehabilitation of attention deficits for multiple sclerosis: a randomized trial with fMRI correlates. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013;27:284-95.
13. Filippi M, Riccitelli G, Mattioli F, Capra R, Stampatori C, Pagani E, Rocca MA. Multiple sclerosis: effects of cognitive rehabilitation on structural and functional MR imaging measures-an explorative study. *Radiology.* 2012;262:932-940.
14. Rizzo AA, Buckwalter JG, Neumann U. Virtual reality and cognitive rehabilitation: a brief review of the future. *J Head Trauma Rehabil.* 1997;12:1-15.
15. Larson EB, Feigon M, Gagliardo P, Dvorkin AY. Virtual reality and cognitive rehabilitation: a review of current outcome research. *NeuroRehabilitation.* 2014;34: 759-772.
16. Rose FD, Brooks BM, Rizzo AA. Virtual reality in brain damage rehabilitation. *Cyberpsychology & Behavior.* 2005;8:241-262.



Nöroimmunoloji Derneği
NİMDER

SEMBOL SAYI MODALİTELERİ TESTİ

Bilişsel Bilgi İşleme ve Symbol Digit
Modalities Test

Erdil Arsoy, Recai Türkoğlu

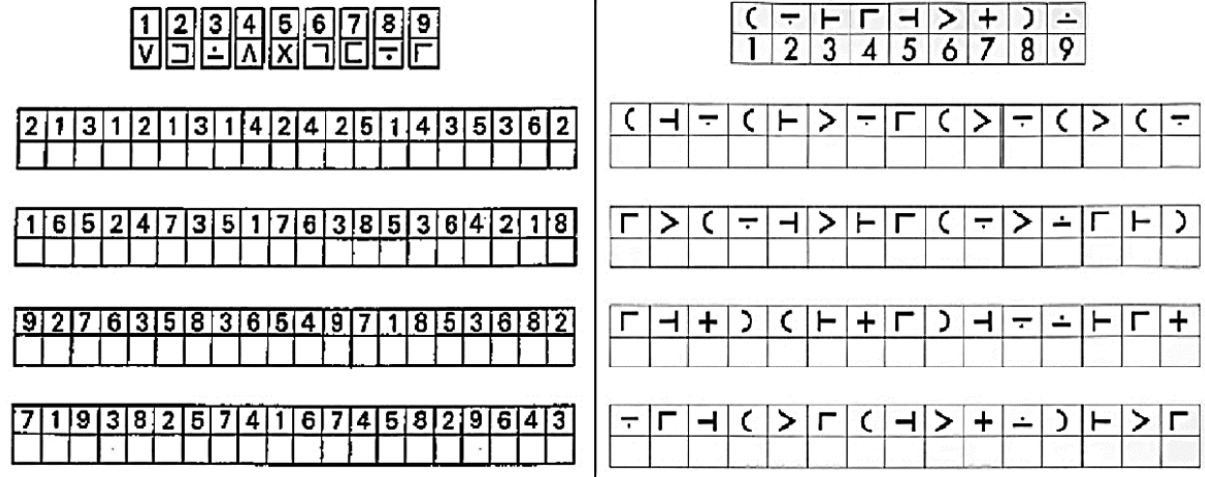
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Nöroloji biliminin babası olarak bilinen Jean-Martin Charcot 1877 yılında multipl sklerozun (MS) çekirdek semptomunu yavaşlamış bilişsel işleme (slowed cognitive processing) olarak tanımlamıştır. Charcot çağının ötesinde bir şekilde birçok hastada; kavrayışta azalma, zihinsel ve emosyonel becerilerde çoğunlukla zayıflama (bradifreni) gözlemlenmiştir. Charcot'nun çalışmalarını takip eden yüz yıl süresince geliştirilen psikometri yöntemlerinin MS hastalarına uygulanması ile bradifreni hipotezi test edilme imkânı bulmuştur. Stephen Rao⁽¹⁾ ve Ralph Benedict'in⁽²⁾ öncü oldukları MS'deki bilişsel bozulmaların profili çalışmalarında, bilgi işleme becerisinin diğer bilişsel alanlara göre daha çok etkilendiği görülmüştür. Bilgi işleme; doğruluk oranı ve hızı dikkate alınarak iki test ile ölçülmektedir. Bunlardan birincisi Paced Auditory

Serial Addition Test (PASAT), ikincisi ise Sembol Sayı Modaliteleri Testi'dir (SDMT).

SDMT, 1973 yılında Aaron Smith tarafından bireylerin nörolojik bozukluklarının belirlenmesi için geliştirilmiştir⁽³⁾. Wechsler (1955) tarafından geliştirilmiş Digit Symbol Testi (DST)'nin ters bir formudur ve ayrıca, uygulama açısından bazı farklılık ve avantajları vardır (Şekil 1)⁽⁴⁾. SDMT; uygulama süresinin kısalığı, kolay kullanımı ve puanlaması ile kliniklerde muadillerine göre daha yaygın kullanılmaktadır.

Nöropsikolojik değerlendirme araçlarının; güvenilirlik, pratiklik veya maliyet açısından klinikte kullanım avantajlarının değerlendirilmesi için yapılan Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium (MSOAC) çalışmalarında SDMT testinin PASAT gibi muadillerine



Şekil 1. DST (solda) ile SDMT (sağda) arasında iki temel farklılık vardır: DST, rakamlar ile eşleşmiş anlamsız şekillerin yazılması şeklinde uygulanırken, SDMT anlamsız geometrik şekiller ile eşleşmiş rakamların yazılması şeklinde uygulanmaktadır. Buna ek olarak, SDMT bu anlamsız şekillere karşılık gelen rakamlar hem yazılarak hem de sözel olarak söylenerek uygulanabilir. Bu uygulama farklılığı MS gibi üst ekstremitelerde sorunları yaşayan hasta gruplarında bilgi işleme becerilerinin daha hassas değerlendirilmesine imkân vermektedir.

SDMT: Symbol Digit Modalities Test, DST: Digit Symbol Test

göre MS hastalığına sahip bireylerde anlamlı düzeyde performans değişikliklerini yansıttığı görülmüştür⁽⁵⁾. PASAT'tan farklı olarak, SDMT'nin MS'de istihdam, araba kullanma ve yardımcı günlük aktiviteler de dahil olmak üzere çeşitli fonksiyonel becerileri değerlendirmede de önemli bir belirteç olduğu bulunmuştur. Bunların yanında, hastaların SDMT'de gösterdikleri performansın olası bilişsel gerileme için bir yordayıcı olabileceği de düşünülmektedir⁽⁶⁾.

Nöroloji alanında kullanılan bilişsel tarama testleri ile ilgili yaşanan en büyük sorun başta yaş ve eğitim olmak üzere demografik değişkenlerden etkilenmeleridir. Bu sorun genellikle detaylı bilişsel muayene veya kapsamlı tarama bataryaları ile çözülsün de batarya içindeki her bir test için farklı demografik standartlara dikkat edilmesi gerekmektedir. SDMT bu anlamda, demografik değişkenlerden kısmen daha az etkilenen çok faktörlü bir ölçüm aracıdır. SDMT klinisyenler açısından da parasal ve zamansal sorunlara çözüm getirmekte ve ilaç çalışmalarında yaygın olarak bilişsel ölçümlerde kullanılmaktadır⁽⁷⁾. Şekil 2'de görüldüğü gibi, SDMT yukarıda belirtilen avantajlarından dolayı günümüzde MS kliniklerinde yaygın olarak kullanılan üç temel bilişsel değerlendirme bataryasında bulunan tek ortak ölçüm aracı olma özelliğine sahiptir⁽⁸⁾.

SDMT'nin Beyindeki Yapısal Değişiklikler ile İlişkisi

MS'de görülen bilişsel bozulmanın nöronal temelleri kesin olarak tanımlanmamakla beraber manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları konu ile ilgili farklı

perspektifler sunmaktadır. Öncül çalışmalar MS'de bilişsel bozulmayı yüksek lezyon yüküne bağlarken yakın dönem çalışmaları beyaz madde bölgelerindeki mikroyapı hasarı veya gri madde hasarının konumuna odaklanmaktadır^(9,10).

Riccitelli ve arkadaşlarının 177 relapsing remitting MS (RRMS) ve 80 sağlıklı katılımcı ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada, RRMS hastalarında beklenen düzeyde kortikal-subkortikal gri madde atrofisi ve ak madde mikroyapısal anormalliklileri görülmüştür. Ayrıca, supratentoryal ak madde yollarının yayılma anomallileri ile SDMT skorları arasında anlamlı düzeyde korelasyon görülmüştür. Araştırmada ayrıca, düşük SDMT performansının farklı infratentoryal akmadde yollarındaki hasarlar ile de ilişkilendirilmiştir. Düşük SDMT skorlarının, sağ anterior singulat korteks, sol postsantral girus ve sağ orta temporal girus atrofisi ile, düşük PASAT skorlarının ise bilateral derin gri madde çekirdekleri ve fronto-temporookspital bölge atrofisi ile bağlantılı olduğu bulgulanmıştır⁽¹¹⁾.

SDMT'nin Uygulama ve Puanlaması

Yukarıda bahsedildiği gibi SDMT hem uygulama hem de puanlama açısından TMT veya PASAT gibi muadillerine göre oldukça avantajlıdır. Testin A ve B olmak üzere iki formu olduğu için tekrarlı ölçümler için de uygundur. Kısaca belirtmek gerekirse, SDMT'nin uygulama ve puanlaması şu basamakları içerir:

-Katılımcının ilk denemesi ise A formu ikinci denemesi ise B formu verilir. Her denemede katılımcının

| Minimal Assessment of Cognitive Function MS (MACFIMS) | Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) | Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • SDMT (Symbol Digit Modalities Test) • PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) • BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test) • JLOT (Judgement of Line Orientation Test) • COWAT (Controlled Oral Word Association Test) • CVLT-II (California Verbal Learning Test – II) • Delis-Kaplan Executive Function System: Sorting Test (DKEFS) | <ul style="list-style-type: none"> • SDMT (Symbol Digit Modalities Test) • PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) • COWAT (Controlled Oral Word Association Test) • SRT (Selective Reminding Test) • 10/36 Spatial Recall Test | <ul style="list-style-type: none"> • SDMT (Symbol Digit Modalities Test) • PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) • BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test) • CVLT-II (California Verbal Learning Test – II) |

Şekil 2. MS'de günümüzde de yaygın olarak kullanılan üç bilişsel değerlendirme bataryası ve bu bataryalarda kullanılan alt testler



görevi bilmesine bakılmadan aşağıdaki yönergeler tekrarlanmalıdır. Daha verimli bir uygulama için katılımcıdan, testi uygulayan kişiye 90 derecelik bir açı ile oturması istenir.

-Katılımcıdan, sayfanın üstünde gördüğü dokuz sembole ve altındaki sayılara bakması istenir. Yönerge şu şekildedir: “Sayfanın üstünde görmüş olduğunuz her sembolün altında o sembol ile eşleyebileceğiniz sayılar bulunmaktadır. Sayfanın üstündeki bu bölüm sizin cevap anahtarınız olacak ve sürekli görebileceksiniz.”

-Katılımcı cevap anahtarını inceledikten sonra şu yönerge ile devam edilir: “Aşağıda gördüğünüz her sembolün altına, yukarıdaki cevap anahtarındaki gibi uygun sayıyı SIRAYLA yazmanız (söylemeniz) gerekmektedir. Unutmayın, her sembol ile birden çok kez karşılaşacaksınız.”

-Katılımcıya ilk 10 kutunun deneme olduğu söylenir ve uygun rakamı altına yazması (söylemesi) istenir.

-Deneme bölümü bittikten sonra (kalın çizgiye kadar) katılımcıdan durması istenir. Yönerge şu şekildedir: “Şimdi asıl teste başlayacağız. Bu sefer siz yaparken ben süre tutacağım. Ben size durun diyene kadar yine sırayla MÜMKÜN OLDUĞU KADAR ÇOK BOŞLUĞU DOĞRU BİR ŞEKİLDE doldurmanızı istiyorum. Hata yaptığınızı fark ederseniz üstünü çizip doğrusunu yazabilirsiniz.”

-Test süresi 90 saniyedir. Bazı çalışmalarda 60 saniyelik versiyonunda kullanılmakta olup MS çalışmalarında 90 saniyelik versiyonu kullanılmaktadır.

SDMT'nin puanlanırken, katılımcının toplam doldurabildiği ve doğru cevap verdiği rakamlar not edilir. Örneğin; 45 tane sembol ve sayı eşleştirmiş bir katılımcının 2 hata yaptığını düşünelim. Buna göre, puanlama 43/45 şeklinde olacaktır.

Serkan Özakbaş ve arkadaşlarının Brief International Cognitive Assessment for MS testinin geçerlilik ve güvenilirliğini yaptıkları bir araştırmaya göre; RRMS hastalarının SDMT skor ortalamaları =43,2±2,5; sağlıklı kontrollerin ortalamaları ise =53,5±9,5 bulunmuştur (p<0,001)⁽¹²⁾. 2018 yılında Serkan Özakbaş'ın başında olduğu Türkiye genelinde yapılmış bir prevalans ve risk faktörleri çalışmasında ise; RRMS hastalarının SDMT skor ortalamaları =37,25±12,98, sağlıklı kontrollerin ortalamaları ise =52,06±9,94 bulunmuştur (p<0,001)⁽¹³⁾. Bu skorlar tanı için tek başına bir bilişsel değerlendirme standardı olarak kullanılmasa da SDMT kliniklerde bilişsel bozulmanın takip edilmesi için yararlıdır.

Progresyon Değerlendirmesi ve Bilişsel Relaps (?)

RRMS hastalığının temel özelliklerinden bir relapslardır ve en az 24 saat süren, diğer klinik koşullarla açıklanamayan, hastalık aktivitesine bağlı optik nevritten duyuşsal bozukluklara kadar oldukça farklı çeşitlerde görülen geçici nörolojik bozukluklar olarak tanımlanır⁽¹⁴⁾. MS hastalık aktivitesi sırasında diğer semptomatik nörolojik bozukluklarla ilişkili olarak geçici bilişsel bozulmalar tanımlanmış olsa da izole bilişsel relaps (ICR)'in klinik uygulamada kullanılabilecek operasyonel bir tanımı yoktur ve gözden kaçırılma riskine sahiptir.

Pardini ve arkadaşlarına göre ICR'nin tanımı üç kriter dikkate alınarak yapılabilir⁽¹⁵⁾:

- Nöropsikolojik performansta objektif, geçici ve önemli düzeyde bilişsel performans düşüşü,
- Bilişsel tutulum dışında yeni nörolojik belirti veya semptomların klinik kanıtı olmaması,
- Pozitif gadolinyum arttırıcı tarama (Gd+) olarak tanımlanan beyin aktivitesi ile ilişkili olması.

Günümüzde bilişsel relaps ile ilgili yapılan çalışmalar, relaps sırasında tutarlı bir düşüş gösterdiği için SDMT'ye odaklanmaktadır. Bazı çalışmalar SDMT skorlarında iki-üç ay arasında kontrol seviyesine dönüş olduğunu göstermiştir⁽¹⁶⁾. Bunun yanında, relaps sonrası 18 aya kadar SDMT skorlarında klinik olarak anlamlı düşüşlerin devam ettiğini bildiren çalışmalarda vardır⁽¹⁷⁾. Ancak, relaps sonrası görülen bu performans değişimleri hastaların günlük yaşamlarında da bir normalleşmeye gittiğine işaret etmemektedir. Ayrıca, bir çalışmaya göre relaps sonrası iyileşmeyi öngören tek klinik veya demografik değişkenin eğitim düzeyi olduğu bulunmuştur.

Bilişsel relapslar farklı araştırmalar ile raporlanmış olsa da bu çalışmaların arttırılması gerekmektedir. SDMT'nin klinik rutine dahil edilmesi, klinisyenlerin bilişsel relaps ve daha genel olarak hastalık aktivitesini daha iyi taramasını sağlayabilir. EDSS'ye halihazırda dahil edilmeye çalışılan SDMT gibi objektif bilişsel ölçümler, hastalık modifiye edici tedavilerin etkinliklerini de daha geniş bir perspektif ile değerlendirmemize yardımcı olacaktır⁽⁸⁾.

Kaynaklar

1. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41:685-691.
2. Benedict RHB, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS): international standards for validation. *BMC Neurol*. 2012;12.
3. Smith A. Symbol Digit Modalities Test. *West Psychol Serv*. 1973;22.
4. Kaufman AS. Test Review: Wechsler, D. Manual for Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised. *J Psychoeduc Assess*. 1983;1:309-319.
5. Strober L, DeLuca J, Benedict RHB, Jacobs A, Cohen JA, Chiaravalloti N, et al. Symbol Digit Modalities Test: a valid clinical trial endpoint for measuring cognition in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2019;25:1781-1790.
6. Strober L, Chiaravalloti N, Moore N, Deluca J. Unemployment in multiple sclerosis (MS): utility of the MS functional composite and cognitive testing. *Mult Scler*. 2014;20:112-115.
7. López-Góngora M, Querol L, Escartín A. A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal sensitivity. *BMC Neurol*. 2015;15:2-9.
8. Weinstock ZL, Benedict RHB. Cognitive relapse in multiple sclerosis: new findings and directions for future research. *NeuroSci*. 2022;3:510-520.
9. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;16.
10. Jacobsen C, Zivadinov R, Myhr KM, Dalaker TO, Dalen I, Benedict RHB, et al. Brain atrophy and clinical characteristics predicting SDMT performance in multiple sclerosis: a 10-year follow-up study. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 2021;7:1-10.
11. Riccitelli GC, Pagani E, Rodegher M, Colombo B, Preziosa P, Falini A, et al. Imaging patterns of gray and white matter abnormalities associated with PASAT and SDMT performance in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2017;00:1-13.
12. Ozakbas S, Yigit P, Cinar BP, Limoncu H, Kahraman T, Kösehasanogullari G. The Turkish validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery. *BMC Neurol*. 2017;17:1-6.
13. Ozakbas S, Turkoglu R, Tamam Y, Terzi M, Taskapilioglu O, Yucesan C, et al. Prevalence of and Risk Factors for Cognitive Impairment in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Multi-center, Controlled Trial. *Mult Scler Relat Disord*. 2018.
14. Leary SM, Porter B, Thompson AJ. Multiple sclerosis: Diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad Med J*. 2005;81:302-308.
15. Pardini M, Uccelli A, Grafman J, Yaldizli Ö, Mancardi G, Roccatagliata L. Isolated cognitive relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1035-1037.
16. Morrow SA, Jurgensen S, Forrestal F, Munchauer FE, Benedict RHB. Effects of acute relapses on neuropsychological status in multiple sclerosis patients. *J Neurol*. 2011;258:1603-1608.
17. McKay KA, Bedri SK, Manouchehrinia A, Stawiarz L, Olsson T, Hillert J, et al. Reduction in Cognitive Processing Speed Surrounding Multiple Sclerosis Relapse. *Ann Neurol*. 2022;91:417-423.



Nöroimmunoloji Derneği
NİMDER

NÖROMİYELITİS OPTİKA SPEKTRUM HASTALIKLARINDA GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Tuncay Gündüz

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Ana Bilim Dalı

Ortalama prevalansı 100.000' de bir olan nöromiyelitis optika spektrum hastalıkları (NMOSH) aslında 19. yüzyıldan beri bilinmektedir. İlk olarak sadece optik sinir ve spinal kordu etkileyen tekrarlayıcı ve inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmış olsa da, 2004 yılında bu hasta grubunda aquaporin-4 su kanallarına karşı antikörlerin (anti-Aqp4) saptanması ile klinik spektrum genişlemiş ve tanı kriterleri en son 2015 yılında revize edilmiştir. Halihazırda, NMOSH'nin başta optik sinirler ve spinal kord olmak üzere, area postrema, beyin sapı, diensefalon ve supratentorial serebral tutulum yaptığı bilinmektedir. NMOSH'ye özgü klinik ve manyetik rezonans bulguları olan hastaların %10-20 lik bir kısmında anti-Aqp4 antikörleri saptanamamaktadır. Bu hastalarda da eğer klinik ve radyolojik bulgular önemli ölçüde benzeşiyorsa NMOSH tanısı konmaktadır.

Ciddi ölçüde sekel bırakabilen ve hızlıca kalıcı özür lülüğe götürebilen bu hastalıkta tanının hızlı konulması ve tedavinin erken başlanması çok önemlidir. Akut dönemde klinik tablonun ağırlığına göre, yedi-on gün intravenöz yüksek doz metilprednizolon ve bu tedaviye yanıtı z olgularda plazma değişimi (beş-yedi seans), ve izleyen altı ay boyunca oral kortikosteroid tedavisi (32 mg/gün dozundan başlayarak tedrici azaltma ile) uygulanmaktadır. Atak sonrası iyileşme oranları bireysel farklılık göstermekte olup, yüksek olasılıkla tedaviye başlama zamanı ile ilişkilidir.

Yeni atakların engellenmesi için başlanan koruyucu tedavilerde son yıllarda önemli gelişmeler olmuştur. Uzun yıllardır NMOSH tanısı konan bir hastada ilk seçenekler azatioprin (AZT) ve mikofenolat (MMF) olmuştur. AZT 2-2,5 mg/kg/gün ve MMF 2000 mg/gün dozunda etkili olmaktadır. Bu iki ilacın da etki göstermesi için aylar gerekebildiğinden bu dönemin oral kortikosteroidler ile geçirilmesi çok önemlidir. Hastalar bu ilaçlar başlandıktan sonra, düzenli aralıklar

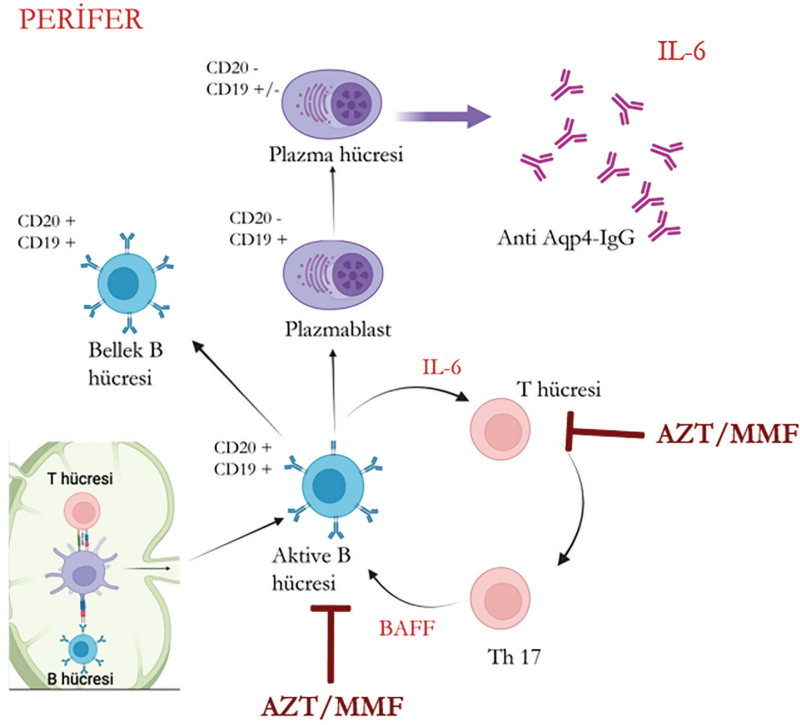
ile hepatotoksisite ve kemik iliği baskılanması için takip edilmelidir.

Bu ajanların yetersiz geldiği ve relaps ortaya çıktığı durumlarda ise vakit kaybetmeden daha güçlü bir ajana geçilmelidir. Günümüzde bu amaçla endikasyon dışı olarak en çok kullanılan ilaç rituksimabdır. Başlıca B hücrelerinin yüzeyindeki CD-20 proteinine bağlanarak bu hücreleri yıkan bir monoklonal antikör olan rituksimab günümüzde pek çok otoimmün hastalığın tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır (Şekil 1).

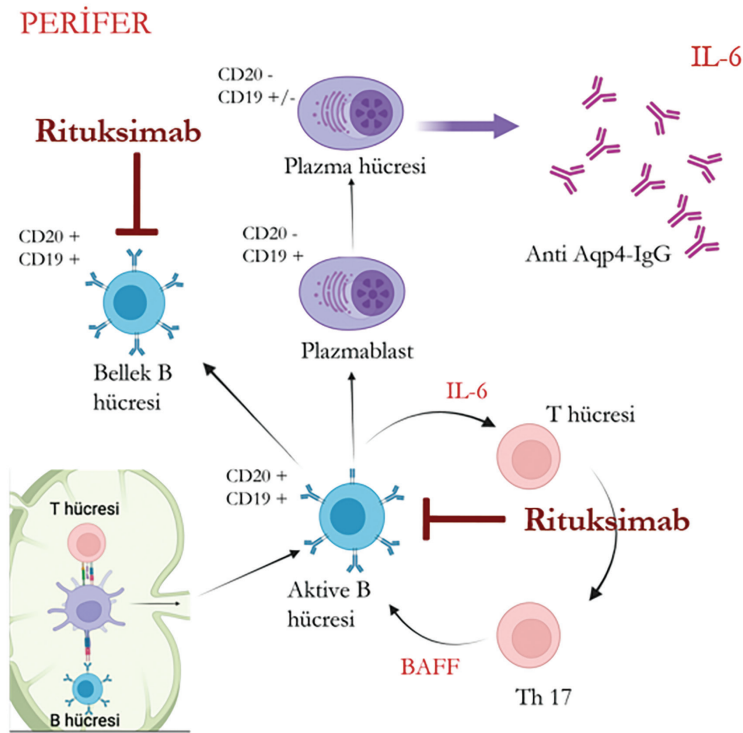
Lenf nodunda antijen sunumu sonrası aktive olan ve kana geçen aktive B hücreleri bir yandan interlökin-6 (IL-6) ile T hücrelerini uyarırken, öbür yandan bellek B hücrelerine ve anti-aqp-4 IgG üreten plazmablastlara evrilir. AZT ve MMF ise başlıca aktive olmuş B ve T hücrelerindeki DNA sentezini engelleyerek immünsupresif etki yaratırlar.

Ritüksimabın etkinliğinin gösterildiği randomize kontrollü klinik çalışmalar ve retrospektif çalışmalar mevcuttur. Halihazırda ilaç, yükleme dozu olarak 2000 mg ve altı ayda bir 1000 mg intravenöz yolla uygulanmaktadır. Bununla beraber altı ayda bir 2000 mg uygulayan merkezlerde bulunmaktadır. NMOSH'de ritüksimab genellikle ikinci basamakta başlansa da, ilk atağını ağır geçiren olgularda endikasyon dışı olarak ilk basamakta da tercih edilebilir.

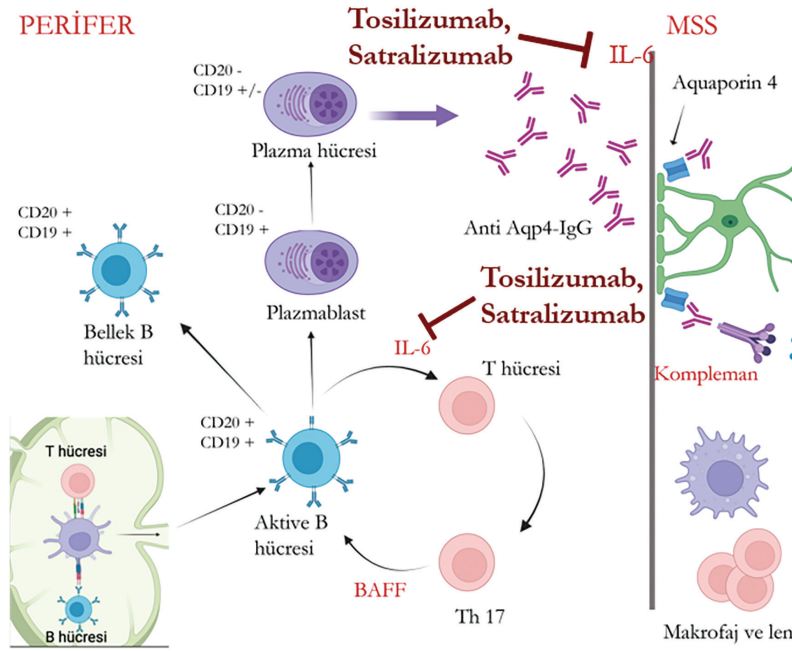
Ritüksimab tedavisinden fayda görmeyen ya da yan etki/komplikasyon neden ile kullanmayan hastalarda başka bir seçenek de IL-6 reseptör antagonisti olan monoklonal antikörlerdir. IL-6 blokajı anti-Aqp4 antikörlerinin merkezî sinir sistemine (MSS) geçerek inflamasyonu başlatmasını ve T hücrelerinin aktivasyonu engellemek sureti ile etki gösterirler (Şekil 3). Bu anlamda tosilizumab NMOSH'de endikasyon dışı olarak uzun zamandır etkin bir şekilde



Şekil 1. Anti-aqp-4 IgG (+) NMOSH hastalarında periferdeki patofizyolojik süreçler



Şekil 2. Ritüksimab CD-20 (+) aktive ve bellek B hücrelerini deplete ederek immünsupresif etki gösterir



Şekil 3. Tosilizumab ve satralizumab hücre yüzeyindeki IL-6 reseptörlerini bloke ederek etki gösterir

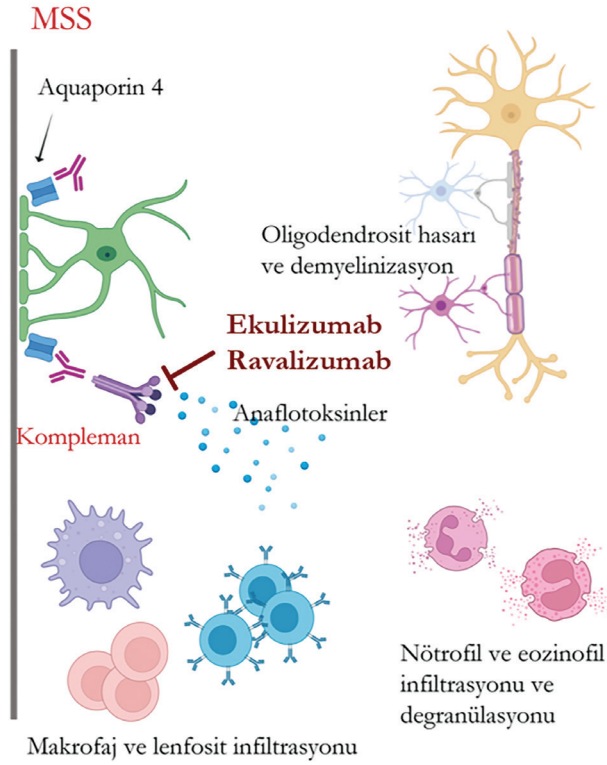
kullanılmaktadır. Ayda bir kez intravenöz ya da haftada bir kez subkutan uygulanan bu ilaç, rituksimabın nispeten güvenli bir alternatifi olarak öne çıkmaktadır. Yine bir IL-6 antagonisti olan satralizumabın anti-Aqp4 (+) hastalarda yüksek etkinliğe sahip olduğu yakın zamanda tamamlanan faz 3 çalışmada (SakuraSky ve SakuraStar) gösterilmiştir. Satralizumab ayrıca hücre içinde yıkılmadan yeniden dolaşıma salınabildiği için yarı ömrü ve etkisi daha uzun bir ajan olarak karşımıza çıkmaktadır.

Astrosit ayaklarındaki aquaporin-4 su kanallarına antikor bağlandıktan sonraki süreçte, inflamasyonu devam ettiren ve arttıran başlıca bağışıklık elemanı kompleman sistemidir. Bu nedenle bu yolağı kontrol altına alan C5 inhibitörü monoklonal antikorlar ekulizumab ve ravalizumab, anti-Aqp4 (+) NMOSH'de en etkili ajanlar olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 4). Türkiye'de sadece ekulizumab tedavisi anti-Aqp4 (+) NMOSH hastalarına, en az iki immunsupresanı yeterli doz ve sürede verilmesine rağmen atak geçirme şartı ile verilebilmektedir. İlaç iki haftada bir uygulanmakta olup öncesinde meningokok aşılması yapılması gerekmektedir.

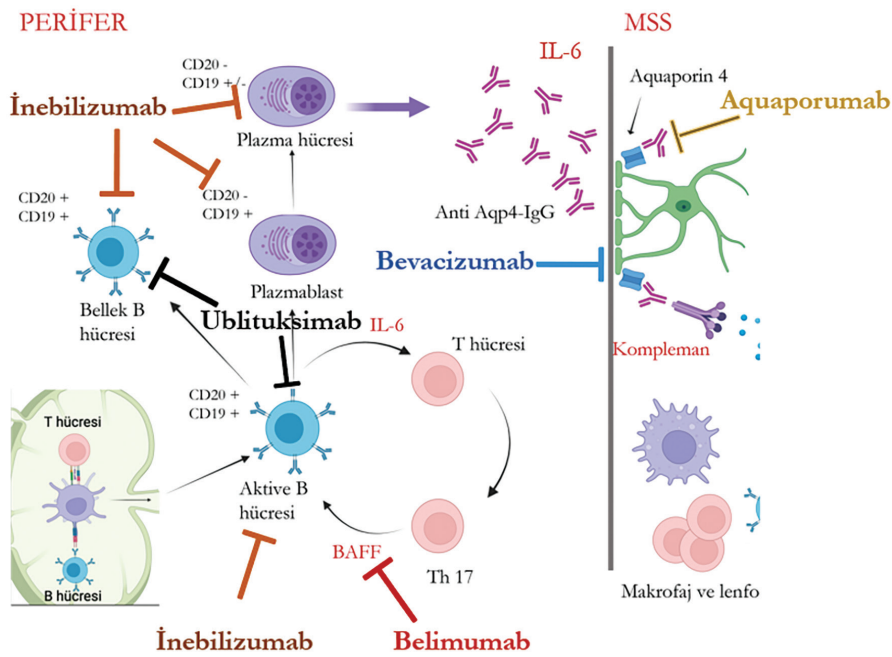
Umut Vaadeden Monoklonal Antikor Tedavileri

Mevcut tedaviler dışında halen klinik çalışmaları devam eden bazı ilaçlar da bulunmaktadır (Şekil 5). Bunlardan inebilizumab CD20 (+) hücreler dışında CD19 (+) plazmablastlar ve plazma hücrelerini de etkileyerek daha geniş spektrumlu bir etki göstermektedir. Ublitksimab ise rituksimab benzeri bir etki ile CD20 B hücrelerini deplete ederek etki gösterir. B hücreleri aktive edici faktör (BAFF) inhibitörü belimumab ise B hücre aktivitesinin engellenmesi sureti ile patofizyolojik süreci baskılar. NMOSH'nin MSS düzeyindeki süreçlerinde etkili olan ajanlar ise, kan beyin bariyerinin bütünlüğünü vasküler endotelial büyüme faktörünü inhibe ederek koruyan bevacizumab ve aquaporin-4 su kanallarına yüksek affinite ile bağlanarak patojen antikorların bağlanmasını engelleyen ancak halen insanda denenmeyen aquaporumabdır.

NMOSH'ye yaklaşımda birinci öncelik tanının hızlıca konulması ve tedavinin başlanmasıdır. Tedaviye yanıtız hastaların hızlıca tespit edilmesi ve daha güçlü bir tedaviye hızlıca geçilmesi, gelecekte olabilecek kalıcı özürüllüğü engellemekte en önemli unsurlardır.



Şekil 4. Eculizumab ve ravalizumab kompleman sisteminde C5'e bağlanarak, kaskadın başlamasını engellemek sureti ile etki gösterirler



Şekil 5. Klinik çalışmalarını devam eden tedaviler

Kaynaklar

1. Miyazawa I, Fujihara K, Itoyama Y. Eugène Devic (1858-1930). *J Neurol*. 2002;249:351-352.
2. Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. *Curr Opin Neurol*. 2019;32:385-394.
3. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, Jacob A, Marignier R, Weinshenker BG, Paul F, Pittock SJ, Palace J, Wingerchuk DM, Behne JM, Yeaman MR, Fujihara K. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder and its prevalence and incidence worldwide. *Front Neurol*. 2020;11:501.
4. Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:412-418.
5. Flanagan EP. Neuromyelitis optica spectrum disorder and other non-multiple sclerosis central nervous system inflammatory diseases. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2019;25:815-844.
6. Borisow N, Mori M, Kuwabara S, Scheel M, Paul F. Diagnosis and treatment of NMO spectrum disorder and MOG-encephalomyelitis. *Front Neurol*. 2018;9:888.
7. Krumbholz M, Hofstadt-van Oy U, Angstwurm K, Kleiter I, Jarius S, Paul F, Aktas O, Buchholz G, Kern P, Straube A, Kümpfel T. Very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder beyond the age of 75. *J Neurol*. 2015;262:1379-1384.
8. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:663-679.
9. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenembaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG; International panel for NMO diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85:177-189.
10. Khalilidehkordi E, Clarke L, Arnett S, Bukhari W, Jimenez Sanchez S, O'Gorman C, et al. Relapse patterns in NMOSD: evidence for earlier occurrence of optic neuritis and possible seasonal variation. *Front Neurol*. 2020 Jun 16;11:537.
11. Alves Do Rego, C. and N. Collongues, Neuromyelitis optica spectrum disorders: features of aquaporin-4, myelin oligodendrocyte glycoprotein and double-seronegative-mediated subtypes. *Rev Neurol (Paris)*, 2018. 174:p.458-470.
12. Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, Linaker S, Solomon T, Das K, Bhojak M, Jacob A. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol*. 2017;264:2088-2094.
13. Sepúlveda M, Sola-Valls N, Escudero D, Rojc B, Barón M, Hernández-Echebarría L, Gómez B, Dalmau J, Saiz A, Graus F. Clinical profile of patients with paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder and aquaporin-4 antibodies. *Mult Scler*. 2018;24:1753-1759.
14. Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, Kearns J, Weinshenker BG, Krecke KN, Matiello M, Keegan BM, Mokri B, Aksamit AJ, Pittock SJ. Paraneoplastic isolated myelopathy: clinical course and neuroimaging clues. *Neurology*. 2011 Jun 14;76:2089-95.
15. Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, Lennon VA, Lucchinetti CF, McKeon A, Wingerchuk DM, Shuster EA, Jiao Y, Horta ES, Pittock SJ. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol*. 2015;72:81-7.
16. Zhu W, Zhang Y, Wang Z, Fu Y, Yan Y. Monoclonal antibody-based treatments for neuromyelitis optica spectrum disorders: from bench to bedside. *Neurosci Bull*. 2020;36:1213-1224.
17. Gao F, Chai B, Gu C, Wu R, Dong T, Yao Y, Zhang Y. Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis. *BMC Neurol*. 2019 Mar 6;19:36.
18. Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73:1342-1348.
19. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, Nakashima I, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Fujita KP, Armstrong R, Wingerchuk DM. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *New England Journal of Medicine*, 2019.
20. Redenbaugh V, Flanagan EP. Monoclonal antibody therapies beyond complement for NMOSD and MOGAD. *Neurotherapeutics*. 2022;19:808-822.
21. Sudhakar P, Abusamra K, Thandampallayam M, Kini A. New advancements in the management of neuromyelitis optica spectrum disease: literature review. *Frontiers in Ophthalmology*, 2023.

RADYOLOJİK İZOLE SENDROMLU BİREYLERDE TERİFLUNOMİDİN KULLANIMI

Aycan Koç, Murat Kürtüncü

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı



Nöroimmunoloji Derneği
NİMDER

Radyolojik izole sendrom (RİS), beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) tesadüfi olarak multipl skleroz (MS) ile uyumlu ak madde lezyonlarının izlenmesi durumudur. Beş yılda RIS'li bireylerin yaklaşık olarak üçte birinin MS'e evrildiği izlenmiştir. RIS'li bireyler genel olarak sadece klinik ve radyolojik olarak takip edilmektedir. Ancak son yıllarda bu bireylerin de hastalık modifiye edici ilaçlar ile tedavi edilmesinin denendiği çalışmalar yayınlanmaya başlanmıştır. Bunlardan ilki dimetil fumarat ile ilgilidir. ARISE çalışmasında dimetil fumarat alan RIS'li bireylerde plasebo alanlara göre ilk klinik olay riskinde %88'lik azalma olduğu gösterilmiştir⁽¹⁾.

Lebrun-Fréney ve ark.larının 2023 yılında JAMA Neurology'de yayınladıkları plasebo kontrollü, randomize olarak gerçekleştirilen TERIS çalışmasında RIS'li bireylerde teriflunomid kullanımının MS ile ilişkilendirilen ilk klinik olayın başlangıç zamanına etkisi incelenmiştir. Çalışmaya 89 katılımcı dahil edilmiş ve 1:1 oranında teriflunomid veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Teriflunomid grubunda plasebo grubuna göre ilk klinik olayın süresi anlamlı olarak uzamıştır. Teriflunomid, plaseboya göre ilk klinik olaya kadar geçen süreyi plaseboya göre anlamlı şekilde ertelemiştir (Hazard ratio: 0,3; 95% confidence interval, 0.11-0.71; p=0,007) Plasebo grubunda hastaların %44'ünde MS'e dönüşüm izlenirken, bu oranın

teriflunomid grubunda %18 olduğu izlenmiştir. Ayrıca MS'e dönüşen hastalarda da aktif tedavi alanlarda yaklaşık 19 haftalık bir gecikme olduğu saptanmıştır. İlginç şekilde, teriflunomid tedavisinin ikincil sonlanım noktası olan radyolojik parametrelerin hiçbirinde anlamlı bir fark yaratmadığı görülmüştür.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı, dahil edilen bireylerin genel RİS popülasyonundan farklı olmasıdır. Hastaların %28'nin beyin MRG'sinde kontrast tutan en az bir lezyon, %45'inde ise en az bir spinal lezyon izlenmektedir. Her ne kadar beyin omurilik sıvısı oligoklonal ban inceleme sonuçları olmasa da bu hasta profili ileride MS geliştirme riski yüksek hastaların profili ile uyum göstermektedir. TERIS çalışmasına yüksek riskli hastaların alınması, plasebo grubunda yaklaşık iki yılda hastaların yarısında izlenen MS'e dönüşümü de açıklamaktadır. Bu nedenle çalışmanın sonuçlarını genel RIS'li bireylere uyarlamak doğru olmayabilir.

Kaynaklar

1. Okuda DT, Kantarci OH, Lebrun-Fréney C, et al. Dimethyl fumarate delays multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome. Ann Neurol. 2023; 93:604-614.
2. Lebrun-Fréney C, Siva A, Sormani MP, et al. Teriflunomide and time to clinical multiple sclerosis in patients with radiologically isolated syndrome: the TERIS randomized clinical trial (published online ahead of print, 2023 Aug 21). JAMA Neurol. 2023;e232815.