



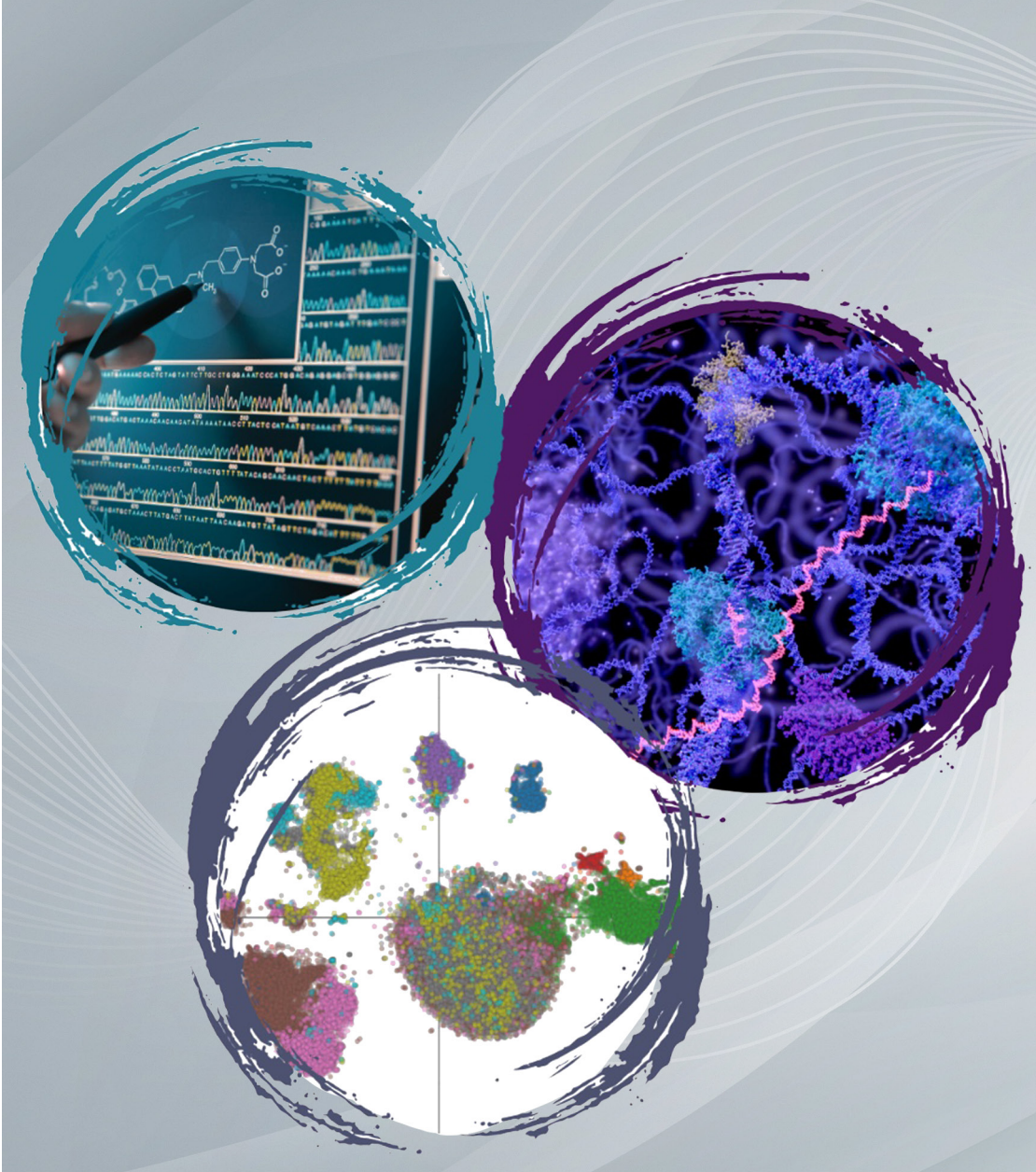
Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

www.noroimmunolojidernegi.org

ISSN 3023-6622

NÖROİMMUNOLOJİ DERNEĞİ **BÜLTENİ**

Şubat 2025 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)

Prof. 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. Esmek Ekizoğlu 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 2025

NÖROİMMUNOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ

Şubat 2025

Sayı: 1



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

içindekiler

- 6** | **NÖROİMMÜNOLJİDE ÖNE ÇIKANLAR**
Hazal Ceren Manazođlu, Murat Kürtüncü
- 11** | **PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLARIN TANI KRİTERLERİ**
Arife Çimen Atalar, Gülşen Akman Demir
- 18** | **KRONİK İNFLAMATUVAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ (CIDP) VE TEDAVİSİ**
Ayla Çulha Oktar
- 24** | **NÖROLOGLAR İÇİN LEZYON OLASILIK HARİTALAMA YÖNTEMLERİ**
Ahmed Serkan Emekli
- 32** | **TEK HÜCRE DEN EVRENSEL BİLGİYE: RNA SEKANSLAMA TEKNOLOJİSİNİN GÜCÜ**
Elif Şanlı
- 38** | **NÖROİNFLAMASYON VE DİL BOZUKLUKLARI**
Merve Savaş

**Türk İlaç Sektörünün
güçlü kuruluşu**

**Sanovel'e bir kez daha
FDA onayı!**



Sanovel

www.sanovel.com.tr



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

NÖROİMMÜNOLOJİDE ÖNE ÇIKANLAR

Hazal Ceren Manazoğlu¹, Murat Kürtüncü²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

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

Aynı Kriterler Hem Ataklı Hem de Progresif Multipl Skleroz (MS) Tanısında Kullanılabilir mi?

MS hastalarının %10-15'inde primer progresif seyir izlenmektedir. İlk olarak 2000 yılında önerilen primer progresif MS (PPMS) tanı kriterlerinde, en az 12 ay boyunca ilerleyici kötüleşme, beyin omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal bantlar (OKB) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile alansal yayılım görülmesi şart koşulmuştur⁽¹⁾. Bu yaklaşım 2017 MS tanı kriterlerinde de korunarak, PPMS ve ataklı yineleyici MS (RRMS) için ayrı kriterlerin aranması gerekli görülmüştür. PPMS için ayrı tanı kriterlerinin olmasının nedeni, hastalığın kendine özgü klinik tablosu ve ilerleyici nörolojik sendromlar açısından RRMS'ye göre daha geniş bir ayırıcı tanı listesinin bulunmasıdır. Buna karşın, PPMS için gerçekten de RRMS'den ayrı tanı kriterlerine ihtiyaç olup olmadığı konusu kavramsal açıdan net değildir.

Bilimsel literatürde giderek güçlenen şekilde, RRMS ve PPMS patofizyolojisinin ortak mekanizmalar sonucunda ortaya çıktığı yönünde fikir birliği oluşmaktadır⁽²⁾. Bu görüşün katkısı ile hastalık tipleri yerine biyolojik mekanizmalara dayalı bir sınıflandırma yapılması gerektiğini savunanlar da ortaya çıkmıştır⁽³⁾. Gerçekten de, RRMS ve PPMS'yi birbirinden ayıran görüntüleme veya biyobelirteçlerin bulunmaması, ayrı tanı kriterlerinin gereksiz olabileceği savını güçlendirmektedir⁽⁴⁾.

Bu durum ortak bir tanı kriterinin her iki klinik süreç için kullanılmasına yönelik çalışmaların gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Tümleşik tek bir kriterin kullanılması her iki seyir için tanı sürecini kolaylaştırıp, tedavinin daha erken evrede başlanmasına imkan verebilir.

Bu bağlamda, Brownlee ve ark.⁽⁵⁾ ortak kriterlerin RRMS ve PPMS tanısı için kullanılmasının geçerliliğini araştırmışlardır. Bu çalışmada araştırmacılar beş temel soruya yanıt bulmayı amaçlamışlardır:

1. 2017 RRMS alansal ve zamansal yayılım kriterlerinin PPMS hastalarındaki tanısız performansı nedir?
2. RRMS alansal tanı kriterlerine beşinci bölge olarak eklenen optik sinir, PPMS tanısında da kullanılabilir mi?
3. İki veya daha fazla spinal kord lezyonu, alansal tanı kriterlerine alternatif bir MRG kriteri olarak kullanılabilir mi?
4. PPMS hastalarında, alansal tanı kriterlerindeki üç ve daha fazla periventriküler lezyon gerekliliğinin tanısız performansı nedir?
5. PPMS tanısı, MRG veya BOS'ta oligoklonal bant pozitifliği gibi zamansal yayılım kriterleri olmadan, yalnızca modifiye edilmiş RRMS alansal yayılım kriterleri ile konabilir mi?

Özetle araştırmacılar, RRMS alansal tanı kriterlerini modifiye edip, PPMS tanısında test etmişlerdir. Çalışmada, beş Avrupa merkezinde takip edilen (Londra, Amsterdam, Barselona, Milano, Paris) toplam 421 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan, 282'si 2017 kriterlerine göre PPMS tanısı almıştır, 40 hasta ise MS dışı tanılar almış ve kontrol grubu olarak analize alınmıştır.

Çalışmada kullanılan modifiye edilmiş kriterler ise: optik sinir lezyonlarının alansal tanı kriterlerine eklenmesi, en az iki spinal kord lezyonu olan hastaların alansal kriterleri karşılayıcı sayılması ve yüksek alansal yayılım skoruna sahip (≥ 3 lezyon) hastaların, zamansal tanı kriteri veya BOS pozitifliği olmadan da tanı alması olarak belirlenmiştir.

Çalışma sonunda araştırmacılar aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. 2017 RRMS tanı kriterleri PPMS tanısında da kullanılabilir. RRMS için kullanılan alansal tanı kriterlerinin (%97 duyarlılık, %83 özgüllük), alansal tanı kriterleri ve BOS veya zamansal tanı kriterlerinin (%93

duyarlılık, %95 özgüllük) PPMS tanısı koymada oldukça başarılı olduğu bulunmuştur.

2. Optik sinirin alansal tanı kriterlerine eklenmesi minimal fayda sağlamaktadır. Optik sinirin dahil edilmesi, tüm kohortta yalnızca bir hastanın daha tanı almasını sağlamıştır.

3. En az iki spinal kord lezyonunun alansal tanı kriterlerine dahil edilmesi tanı oranını arttırmıştır. İki veya daha fazla spinal kord lezyonu olan hastalar, beyin MRG'leri normal olsa bile PPMS tanısı alabilmektedir. Bu haliyle tanı duyarlılığı %99'a çıkmıştır. Ancak özgüllük %78'e düşmüştür. Özetle, yanlış pozitiflik oranı artmıştır.

4. Yüksek alansal tanı skoruna sahip hastalarda BOS incelemesine gerek kalmamıştır. Sadece üç veya daha fazla bölgede lezyon olması (periventriküler, jukstakortikal, infratentorial, spinal kord, optik sinir), OKB ve zamansal tanı kriterleri olmadan PPMS tanısı koymak için yeterlidir. Ek olarak, dört veya daha fazla bölgede lezyon varsa, OKB incelemesi yapılmadan da PPMS tanısı konulabilir.

5. Yukarıdaki faktörler dışında, tanı esnasında yaş da göz önünde bulundurulmalıdır. Elli yaş üstü hastalarda gadolinyum tutulumu gençlere göre belirgin şekilde daha nadirdir (%6 vs. %17). Bu nedenle, alansal tanı kriterlerindeki periventriküler lezyon sayısının üç ve daha fazla olması genç hastalarda daha az hassastır.

Tüm bu bulgular sonunda araştırmacılar, PPMS tanısı için iki yeni önermede bulunmuşlardır:

1. Optik sinir dahil olmak üzere dört veya daha fazla bölgede tipik lezyonlar bulunuyorsa, BOS veya radyolojik zamansal tanı kriterlerine gerek olmadan MS tanısı konulabilir.

2. Optik sinir dahil olmak üzere iki veya daha fazla bölgede tipik lezyonlar bulunuyorsa veya normal beyin MRG'sine rağmen iki veya daha fazla spinal kord lezyonu varsa, MS tanısı için pozitif BOS veya zamansal tanı kriterini dolduran radyolojik bulgular gereklidir.

Bu yeni önerilerin, PPMS tanısını kolaylaştırıp, gereksiz testleri azaltarak erken tanı ve tedaviye olanak sağlayabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak; Brownlee ve ark.⁽⁵⁾ çalışmasında 2017 RRMS kriterlerinin, PPMS tanısı için de başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Bu nedenle, optik sinir ve iki veya daha fazla spinal kord lezyonunu içeren modifikasyonlar, PPMS tanı kriterlerini iyileştirebilir. Bundan ötürü, gelecekteki MS tanı kriterinin, RRMS

ve PPMS için tümleşik bir tanı kriter seti oluşturması önerilebilir. Bu çalışma, MS'in temelde tüm klinik alt tipleri ile tek bir hastalık olduğu ve farklı alt tipler için ayrı tanı kriterleri yerine tek bir kriterin kullanılmasının daha uygun olabileceğini düşündürmektedir.

Stabil Multipl Skleroz Hastalarında Birinci Basamak Hastalık Modifiye Edici Tedaviler Kesilebilir mi?

MS tanı kriterlerinin duyarlılığının yıllar içinde artmasıyla hastalığın erken evrelerinde, hatta bazen klinik izole sendrom veya radyolojik izole sendrom durumunda dahi hastalık modifiye edici tedavi (HMT) başlanmaktadır. Bu erken tedavi stratejisi, hastalığın kontrol altına alınmasını amaçlasa da bazı hastalarda gereksiz tedavi riskini de beraberinde getirmektedir.

Öte yandan, hastalığın ilerleyen dönemlerinde kullanılan bu tedavilerde kâr zarar dengesi değişebilmektedir. Yaş ilerledikçe, atak riski ve inflamatuvar aktivite azalabilir, bu da tedavinin göreceli etkinliğinin düşmesine sebep olabilir. Ek olarak, immün yaşlanma süreci ve immün sistemin zayıflaması nedeniyle tedaviye bağlı yan etki riski de artabilmektedir⁽⁶⁾. Bu faktörler göz önüne alındığında, tedavinin ne zaman ve hangi hastalarda güvenle kesilebileceğini belirleme ihtiyacı da artmıştır.

Çok sayıda gözlemsel çalışma HMT kesildikten sonra hastalık aktivitesinin geri gelme riskini öngören faktörleri araştırmıştır. İleri yaş ve uzun süreli stabil hastalık durumu, tedavi kesildikten sonraki inflamatuvar hastalık aktivitesinin düşük olmasıyla ilişkili bulunmuştur⁽⁷⁾. Ancak, HMT kesilmesiyle ilgili randomize klinik çalışmaların sağladığı kanıtlar halen sınırlıdır.

DISCOMS çalışması 55 yaş ve üzeri stabil MS hastalarında HMT kesilmesini araştırmış ve tedavi kesildikten sonra nüks oranının oldukça düşük olduğunu saptamıştır⁽⁸⁾. Ancak, bu çalışmada tedavi kesiminin, devam etmeye kıyasla daha kötü olup olmadığı belirlenememiştir.

Literatürdeki bu eksikleri tamamlamak için yapılan DOT-MS çalışması çok merkezli, açık etiketli, randomize tedavi gruplarına sahip, maskeleyen yöntemi ile sonlanım noktası analiz edilerek planlanan bir çalışmadır⁽⁹⁾. Bu çalışmada Coerver ve ark.⁽⁹⁾, Hollanda'daki 14 merkezin dahil olduğu, 18 yaşından büyük, son beş yılda atak geçirmemiş ve belirgin radyolojik hastalık aktivitesi olmayan veya son 10 yıl



içinde üçten fazla yeni T2 lezyonu bulunmayan ataklı yineleyici MS (RRMS) hastalarında HMT kesilmesini incelemiştir. Çalışmaya dahil edilen katılımcılar tedavinin kesildiği veya devam edildiği iki farklı gruba, 1:1 oranında rastgele olarak atanmışlardır.

DOT-MS çalışmasının birincil sonlanım ölçütü, hastalık aktivitesinin geri gelmesi olarak tanımlanmıştır. Hastalık aktivitesi ise klinik atak gelişimi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önemli hastalık aktivitesinin saptanması olarak belirlenmiştir. MRG'de önemli hastalık aktivitesi tanımı; üç veya daha fazla yeni T2 lezyonu bulunması veya iki veya daha fazla kontrast tutan lezyonun saptanması olarak belirlenmiştir. Özürlülük progresyonu, MSIS-29, CIS20r, SF-36 ölçeklerinde değişimler, nörofilament hafif zincir (NfL), ve glial fibriller asidik protein (GFAP) seviyelerinin değerlendirilmesi ise ikincil sonlanım ölçütlerini oluşturmuştur.

Çalışmada, 2020-2023 tarihleri arasında, 44 (%50) katılımcı HMT'nin devam ettiği gruba, 45 (%51) katılımcı ise tedavinin kesildiği gruba rastgele atanmıştır. Katılımcıların %67'si kadın, %90'u ise RRMS tanılıdır. Başlangıçtaki medyan yaş 54 yıldır [çeyrekler açıklığı (IQR): 49-59]. Atak süresi medyanı 9 yıldır (IQR: 7-13) ve hastaların %65'i enjeksiyon tedavisi (glatiramer asetat veya interferon beta) kullanmaktadır.

Çalışma, 20 Mart 2023'te erken sonlandırılmıştır. Bunun nedeni, çalışmaya devam edilmesi durumunda, tedavi kesmenin daha kötü olduğu hipotezini reddetme olasılığına ait p değerinin <0.001 olmasıdır. Çalışma sonlandırıldığında medyan takip süresi 15 aydır (IQR: 11-24). Tedaviyi kesen grupta 45 katılımcının 8'inde (%18) belirgin hastalık aktivitesi gelişmiştir. Tedavinin devam ettiği grupta ise 44 katılımcının hiçbirinde hastalık aktivitesi gözlenmemiştir. Belirgin hastalık aktivitesi gözlenen 8 katılımcının 6'sında (%13,3) klinik atak olmadan radyolojik aktivasyon olduğu tespit edilmiştir. İki katılımcıda (%4) ise inflamatuvar MRG aktivitesiyle birlikte klinik atak görülmüştür. MRG'de inflamatuvar aktivite olmadan klinik atak olan hasta bulunmamaktadır. Hastalık aktivitesi gelişme süresinin medyanı 12 aydır (IQR: 6-12).

Bu bulgular, stabil MS hastalarında tedavi kesilmesinin hastalık aktivitesinin geri gelmesine yol açabileceğini göstermektedir. Belirgin hastalık aktivitesi gelişen katılımcıların medyan yaşı 46 yıl (IQR: 43-59), hastalık aktivitesi gelişmeyen katılımcıların medyan yaşı 54 yıldır (IQR: 50-59). İki grup arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,19), fakat daha

genç yaşta olan hastalar, hastalık aktivitesi gelişimi açısından daha fazla risk altında olabilir.

Başlangıçtaki NfL ve GFAP seviyeleri, tedaviye devam eden ve kesen gruplar arasında farklılık göstermemiştir (p=0,6 ve p=0,9). Ayrıca, stabil kalan ve hastalık aktivitesi gelişen katılımcılar arasında da başlangıçtaki NfL ve GFAP seviyelerinde fark bulunmamıştır (p=0,4 ve p=0,2). Zamansal değerlendirmede, hastalık aktivitesi gelişenlerde NfL seviyeleri anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p=0,003). Bu durum, özellikle hastalık aktivitesinin meydana geldiği üç aylık dönemde daha belirgin hale gelmiştir (p<0,001). EDSS, 9-HPT ve T25-FW skorları, çalışma başlangıcında ve çalışma sonunda HMT'ye devam eden ve kesen gruplar arasında farklılık göstermemiştir. MSIS-29, CIS20r ve SF-36 puanları açısından da gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak çalışmada, tedavi kesilen MS hastalarında bahsedilen kriterlerle hastalık aktivitesi gelişme oranının %18, radyolojik aktivite oranının ise %24 olduğu izlenmiştir. Biyobelirteç seviyeleri hastalık aktivitesini tahmin etmede sınırlı bir değer taşımıştır. Tedavinin kesildiği ve devam edildiği gruplar arasında özürlülük progresyonu, yaşam kalitesi ve hasta memnuniyeti açısından fark gözlenmemiştir. HMT'nin kesilmesi birçok hasta için güvenli olabilir, ancak bazı hastalarda inflamatuvar aktivitenin yeniden başladığı gözlenmiştir. Bu nedenle, tedavinin sonlandırılması düşünülen hastalar, yakın klinik ve radyolojik takip altında olmalı ve gerektiğinde tedaviye hızla geri dönülebilmelidir.

Kaynaklar

1. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, Polman CH, Stevenson VL, McDonald WI. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol*. 2000;47:831-835.
2. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, Cohen JA, Correale J, Graves J, Marrie RA, Montalban X, Yong VW, Thompson AJ, Reich DS; International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol*. 2023;22:78-88.
3. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278-286.
4. Filippi M, Preziosa P, Barkhof F, Chard DT, De Stefano N, Fox RJ, Gasperini C, Kappos L, Montalban X, Moraal B, Reich DS, Rovira À, Toosy AT, Traboulsee A, Weinshenker BG, Zeydan B, Banwell BL, Rocca MA. Diagnosis of progressive multiple sclerosis from the

- imaging perspective: a review. *JAMA Neurol.* 2021 Mar 1;78:351-364.
5. Brownlee WJ, Vidal-Jordana A, Shatila M, Strijbis E, Schoof L, Killestein J, Barkhof F, Bollo L, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tintore M, Rocca MA, Esposito F, Azzimonti M, Filippi M, Bodini B, Lazzarotto A, Stankoff B, Montalban X, Toosy AT, Thompson AJ, Ciccarelli O; MAGNIMS Study Group. Towards a unified set of diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2024.
 6. Graves JS, Krysko KM, Hua LH, Absinta M, Franklin RJM, Segal BM. Ageing and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2023;22:66-77.
 7. Bsteh G, Feige J, Ehling R, Auer M, Hegen H, Di Pauli F, Deisenhammer F, Reindl M, Berger T. Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis - clinical outcome and prognostic factors. *Mult Scler.* 2017;23:1241-1248.
 8. Corboy JR, Fox RJ, Kister I, Cutter GR, Morgan CJ, Seale R, Engebretson E, Gustafson T, Miller AE; DISCOMS investigators. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2023;22:568-577.
 9. Coerver EME, Fung WH, de Beukelaar J, Bouvy WH, Canta LR, Gerlach OHH, Hoitsma E, Hoogervorst ELJ, de Jong BA, Kalkers NF, van Kempen ZLE, Lövenich H, van Munster CEP, van Oosten BW, Smolders J, Vennegoor A, Zeinstra EMPE, Barrantes-Cepas M, Kooij G, Schoonheim MM, Lissenberg-Witte BI, Teunissen CE, Moraal B, Barkhof F, Uitdehaag BMJ, Mostert J, Killestein J, Strijbis EMM. Discontinuation of first-line disease-modifying therapy in patients with stable multiple sclerosis: the DOT-MS randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2025;82:123-131.

AQP4+

NÖROMİYELİTİS OPTİKA SPEKTRUM BOZUKLUĞU İLE MÜCADELEDE

HASTALARIN VE HEKİMLERİN YANINDAYIZ

Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (NMOSB)'nda ayırıcı tanı; etkili tedavinin erken başlatılması, sekel ve mortalite riskinin azaltılması için kritik öneme sahiptir.

NMOSB nadir görülen, ciddi sakatlıklara ve mortaliteye yol açan nöroinflamatuvar bir hastalıktır. NMOSB atakları öngörülemez karakterde şiddetli ataklardır, bu ataklar sırasında kısmi veya tam görme kaybı, geçici veya kalıcı körlük oluşabilir; her atakta engellilik daha da artar.^{1,2}

Alexion, AstraZeneca Nadir Hastalıklar olarak Türkiye'deki 10 yılı aşan tecrübemizle, nadir hastalıklar alanında hastaların doğru tanı alması ve etkili tedavi yöntemlerine erişimini sağlamak için siz değerli hekimlerimizin yanınızdayız!

ALEXION[®]
AstraZeneca Rare Disease

Referanslar: 1. Contentti E, et al. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2023 Oct 17;9(4):20552173231205444. 2. Seok JM, et al. Sci Rep 13, 11625 (2023).

SOLIRIS[®] KÜB özeti için
QR kodu okutunuz.



TR/UNB-N/0007

PARANEOPLASTİK NÖROLOJİK SENDROMLARIN TANI KRİTERLERİ

Arife Çimen Atalar¹, Gülşen Akman Demir²

¹İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı (Emekli Öğretim Üyesi)



Nöroimmunoloji Derneği
NİMDER

Paraneoplastik nörolojik sendromlar (PNS), kanserin uzak etkileri sonucu oluşan ve immun-aracılı mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıkan çeşitli nörolojik sendromlardır. Bu sendromlar kanserin lokal veya metastatik etkileri sonucu değil, kanserin nöral proteinlere karşı tetiklemiş olduğu immun yanıtlar sonucu sinir sisteminin etkilenmesi ile ortaya çıkarlar⁽¹⁾. Kanser tanısı almış hastaların yaklaşık 1/300'ünde görülmekte olup, yıllık insidansının milyonda 1,6 ila 8,9 arasında değiştiği bildirilmiştir. Sinir sisteminin herhangi bir parçası (beyin, spinal kord, periferik sinirler, nöromusküler bileşke gibi) ve/veya kas dokusu etkilenebilir ve çoğu vakada, kan veya beyin omurilik sıvısında (BOS) antinöronal antikorların varlığı gösterilebilir^(1,2).

Tarihte ilk kez 1888 de Oppenheim tarafından malign tümörü olan bir hastada periferik nöropati varlığı gösterilmiş olup, "paraneoplastik" terimi ise ilk kez 1949 da metastatik uterus malinitesi olan bir vakada multipl kranyal ve radiküler nöropatilerin ayırıcı tanısı yapılırken kullanılmıştır. 1980'li yıllarda önce over karsinomu ve sonrasında akciğer kanseri gibi kanser vakalarında hastaların serumunda antikorların varlığı gösterilmiş ve takip eden yıllarda önce nöron çekirdeğine karşı oluşan antikor (anti-Hu, antinöronal nükleer antikor-1 veya diğer adıyla ANNA-1) ve sırasıyla anti-Yo (Purkinje hücre antikoru) ve anti-Ri (ANNA-2) antikorlarının keşfedilmesi ile süreç ivme kazanmıştır^(3,4). Tümör ve nöronal hücrelerde ortak olarak tespit edilen ve hücre içi proteinlere karşı oluşan bu antikorların varlığının gösterilmesi otoimmun etiyolojiyi destekler niteliktedir. Fakat ilginç olarak yakın zamanlı bazı çalışmalarda bu antikorların PNS olmadan da serumda varolabilecekleri ve hatta PNS olan bazı vakalarda serumda negatif olabilecekleri de gösterilmiştir⁽⁴⁾. Bu durum akla henüz keşfedilmemiş yeni antikorlar olabileceğini veya antikor dışı mekanizmaların sorumlu olabileceğini

getirmektedir. Nitekim her geçen yıl birçok yeni antikor tanımlanmaktadır. Oluşan bu antikorlar sadece hücre içi proteinlere karşı değil, bunun yanısıra hücre membran proteinleri ve iyon kanallarına karşı da oluşabilirler. PNS lar antikorların hedeflediği antijenlerin hücredeki yerleşimine göre iki grupta sınıflandırıldığında, birinci grup hücre içi antijenlere karşı oluşan antikorları içerir ve paraneoplastik etiyolojiyi destekler nitelikte antikorlardır. İkinci grup ise iyon kanalları ve hücre membran antijenlere karşı oluşan antikorlardır ve altta yatan bir tümör olmadan da otoimmun bir hastalık göstergesi olarak serumda varolabilirler⁽⁵⁾.

Tanı Kriterleri: İlk Tanı Kriterleri ve Yenilenen Kriterlerle Gelen Değişiklikler

Uluslararası alanında uzmanların biraraya gelmesi ile oluşturulan panel tarafından ilk kez 2004 yılında, klinik tanı ve ayırıcı tanı bakımından yol gösterici olması amacıyla PNS için bir grup tanı kriteri önerilmiştir⁽⁶⁾. Bu kriterler klinisyen ve araştırmacılar bakımından uzun yıllar boyunca etkin olarak kullanılmış fakat son yıllarda immunoloji alanında yaşanan gelişmeler, mevcut kriterlerin revize edilmesini zorunlu kılmıştır. Özellikle yeni birtakım nöron içi antijenlerin, nöron yüzey antijenlerinin ve bunlara karşı oluşan antikorların varlığının gösterilmesi eski kriterlerin kullanılmasını güçleştirmiştir. Bu nedenle 2021 yılında yine uluslararası platformda 8 farklı ülkeden gelen ve PNS alanında uzmanlaşmış 14 uzman tarafından (PNS-care panel) mevcut kriterler gözden geçirilmiş ve revize edilerek güncel kullanıma uygun hale getirilmeye çalışılmıştır⁽¹⁾.

Temel olarak revize edilen noktalar özetlenirse:

- Kanser ile ilişkili olabildiği gösterilmiş ve önceki tanı kriterlerinde yer almayan birtakım sendromların tanı kriterlerine yer almaması kararlaştırılmıştır

(inflamatuvar nöropatiler, monoklonal gamapatiler ve ilişkili polinöropatiler, miyastenia gravis, optik nevrit, kohlea-vestibulopatiler paraneoplastik retinopati... gibi).

- İmmun check-point inhibitörleri ile ilişkili ortaya çıkabilen nörolojik sendromları içeren öneriler getirilmiştir.
- PNS tanı kesinlik derecesi; “olası”, “muhtemel” ve “kesin” olarak sınıflandırılmıştır⁽¹⁾.

Eski sınıflandırmada PNS tanı kriterleri;

- Kanserin varlığı veya yokluğu,
- Ortaya çıkan sendromun “Klasik” olup olmaması,
- Onkonöral antikorun “iyi tanımlanmış” olup olmamasına göre şekillenmekteydi.

Myasthenia gravis, paraproteinemik nöropatiler, ve paraneoplastik retinopatiler sınıflamaya dahil edilmemişti. Eski sınıflamaya göre “Klasik” olarak tanımlanan sendromlar ve “iyi tanımlanmış” olarak belirlenmiş antikorlar Tablo 1’de gösterilmiştir.

2004 yılına ait kriterlerde kesin tanı için gerekli olan temel şartlardan “Klasik bir sendrom olma ve nörolojik sendromun görülmesinden sonraki takip eden 5 yıl içerisinde kanserin ortaya çıkması” şartı yeni kriterlerde revize edilerek, süre şartı ortadan kaldırılmıştır. Süreden bağımsız olarak sendrom-kanser ilişkisi bulunması yeterli kabul edilmektedir. Yine 2004’den bu yana geçen süreçte tanımlanmış olan yeni fenotipler ve immün-aracılı mekanizmalar yeni kriterlere dahil

edilmiş ve nöronal antikorların “altın standart” kabul edilen tekniklerle gösterilmiş olması şartı getirilmiştir.

Bunun yanısıra eski sınıflamada kesin tanıyı karşılayan diğer durumlar şunlardı:

- Klasik olmayan bir sendromun (spontan remisyona girebilecek durumlar haricinde), immunoterapi olmaksızın, kanser tedavisi sonrasında düzelmesi
- Onkonöral antijenlerin (iyi tanımlanmış veya tanımlanmamış olabilir) eşlik ettiği klasik olmayan bir sendromun ortaya çıkmasını takiben 5 yıl içinde kanser ortaya çıkması
- Klasik olan veya olmayan bir nörolojik sendrom ve iyi tanımlanmış onkonöral antikorların (anti-Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, veya amfifizin) birlikteliği (kansere olmadan)

2021 yılında revize edilen kriterlerde PNS tanımı şu şekilde yapılmaktadır: “Sinir sisteminin herhangi bir parçasını tutabilen ve stereotipik klinik bulgularla ortaya çıkan, kanser ile ilişkili, spesifik nöronal antikorların varlığı ile desteklenen immün-aracılı patogeneze sahip nörolojik sendromlardır⁽¹⁾. Her ne kadar patognomonik olan bir nörolojik sendrom gösterilememiş olsa da, yeni kriterlerde “Yüksek riskli fenotipler” olarak kabul edilen bazı sendromlar tanımlanmış olup bunlar yüksek oranda kanser ile ilişkili olarak kabul edilen ve tespit edildiğinde mutlaka altta yatan olası kanserin araştırılmasını gerektiren sendromlardır. Bu sendromlar eski sınıflamada “Klasik” olarak tanımlanan sendromlar olan; ensefalomiyelit, limbik ensefalit, hızlı progresif serebellar sendrom, opsoklonus-miyoklonus, sensoryal

Tablo 1. Eski sınıflamaya göre “klasik” olarak kabul edilen PNS sendromları ve “iyi tanımlanmış” olarak kabul edilen antikorlar⁽⁶⁾

“Klasik” sendromlar	“iyi tanımlanmış” antikorlar
Santral sinir sistemi sendromları	
Ensefalomiyelit Limbik ensefalit Subakut serebellar dejenerasyon Opsoklonus-miyoklonus sendromu*	•Anti-Hu (ANNA1) •Anti-Yo (PCA1) •Anti-CV2 (CRMP5) •Anti-Ri (ANNA2) •Anti-Ma2 (Ta) •Anti-amphiphysin
Periferik sinir sistemi sendromları	Kısmen-ilişkili olarak tanımlanmış antikorlar
Subakut sensoryal nöronopati Kronik gastrointestinal psödo-obstrüksiyon	•Anti-Tr (PCA-Tr) •ANNA3 •PCA2
Nöromusküler bileşke ve kasa dair sendromlar	
Lambert-Eaton miyastenik sendrom* Dermatomiyozit**	•Anti-Zic4 •Anti-mGluR1

*Sadece belli tümör tiplerinde onkonöral antikorlarla ilişkilendirilmiştir; **Bilinen onkonöral antikorlarla ilişkilendirilmemiş nörolojik sendromlar [Graus ve ark.⁽⁶⁾ 2004’den modifiye edilmiştir]. PNS: Paraneoplastik nörolojik sendromlar, ANNA: Antinöronal nükleer antikor, PCA: Purkinje-hücre antikor, CRMP5: Collapsin yanıt-mediator protein 5

nöronopati, gastro-intestinal psödo-obstrüksiyon (enterik nöropati) ve Lambert-eaton miyastenik sendromdur⁽¹⁾.

Eski sınıflamada “onkonöral” olarak tanımlanan antikörlerin de yeni sınıflamada ismi değiştirilerek “yüksek riskli antikörler” olarak revize edilmiştir. Bunun temel sebebi, eski sınıflamada yer almakta olan bu terimin, kanser ve sinir sistemi dokusunda ortak olarak ifade edilen bir antijen ve buna karşı oluşan antikoru ifade eden bir terim olmasıdır⁽⁶⁾. Günümüzde elde edilen veriler, bazı iyi tanımlanmış antijenlere karşı oluşan antikörlerin her zaman ilgili tümör dokusunda bulunmayabileceğini göstermektedir. Bu durum ilgili terimde revizyona gidilmesini gerektirmiştir.

Yenilenen kriterlerde tanı için, hastanın demografik ve klinik özelliklerinin göz önünde tutularak öncelikle çok dikkatli bir ayırıcı tanı yapılması ve diğer olası nedenlerin dışlanması gerektiği belirtilmiştir. Ayırıcı tanıyı takiben PNS tanısı için uzman paneli tarafından yeni geliştirilen skorlama sistemi (PNS-care score) kullanılarak hasta “olası, muhtemel veya kesin PNS” olarak sınıflandırılır⁽¹⁾.

Yeni kriterlerde nöroblastom veya küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkili opsoklonus-myoklonus sendromu, herhangi bir spesifik antikör ilişkisi bulunmamasından dolayı ayrıcalıklı tutulmuş ve PNS-care skoru 7 olmasına rağmen eğer bu tümörler ile ilişkisi gösterilirse “kesin PNS” olarak kabul edilmiştir. Bir başka dikkat edilmesi gereken durum ise zamanla, takip süresinin 2 yıldan kısa veya uzun olmasına göre, “olası” veya “muhtemel”

PNS tanılarının değişebileceğidir. Tanı esnasında “muhtemel PNS” olarak sınıflanan, antikör pozitifliği eşlik eden fakat kanser tespit edilmemiş olan bir nörolojik sendrom, 2 yıldan kısa bir sürede kanser tanısı alırsa tanı “kesin PNS” değişecektir. Fakat 2 yıldan uzun süre geçmesi durumunda halen kanser tespit edilememiş ise PNS-care skoru düşerek “olası PNS” tanısı geçerli olacaktır.

Antikor varlığının tespit edilemediği durumlarda tanı çok daha zordur ve bu vakalar PNS şeklinde ortaya çıktığında oldukça kafa karıştırıcı olabilirler. Bu durumda, PNS ile en sık birliktelik gösteren tümörlerin küçük hücreli akciğer kanseri, meme ve over kanserleri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve lenfomaların olabildiği akılda tutulmalıdır^(7,8).

Yeni kriterlerde kanser taramasının nasıl yapılacağına dair birtakım öneriler de mevcuttur. Özellikle yüksek riskli antikora sahip olan yüksek riskli fenotiplerde, ilk yapılan taramalarda olumsuz sonuç alınması durumunda 4-6 ayda bir taramaların tekrarlanarak, 2 yıl boyunca taramaya devam edilmesi önerilmektedir. Benzer öneri orta riskli antikoru olan fakat yüksek riskli fenotipe sahip ve belli demografik özellikler sergileyen veya kanser ile yakından ilişkili antikörlere sahip olan vakalar için de geçerlidir⁽⁶⁾.

Immun Check Point Inhibitörleri (ICI) Kullananlarda Öneriler

ICI hücrel ve humoral immun yanıtları güçlendiren antikörlüdür ve farklı tipte tümörlerin tedavisinde

Tablo 2. PNS-care skorlama sistemi (Graus ve ark.⁽¹⁾ 2021’den modifiye edilmiştir)

	Puan
Klinik seviye	
Yüksek-riskli fenotipler	3
Orta-riskli fenotipler	2
Epidemiyolojik olarak kanserle ilişkilendirilmemiş fenotipler	0
Laboratuvar seviyesi	
Yüksek-riskli antikör (>%70 kanserle ilişkili)	3
Orta-riskli antikör (%30-70)	2
Düşük-riskli antikör (<%30) veya negatif antikör	0
Kanser	
Tespit edilmiş, fenotiple ve (eğer varsa) antikörle uyumlu veya fenotiple uyumsuz fakat antijen ekspresyonu gösterilmiş	4
Tespit edilmemiş (veya uyumsuz) fakat takip süresi <2 yıl	1
Tespit edilmemiş ve takip süresi ≥2 yıl	0
Tanı düzeyi	
Kesin ≥8; Olası 6-7; Muhtemel 4-5; Paraneoplastik sendromla uyumsuz (non-PNS) ≤3	
Bu skorlamada bahsedilen yüksek riskli antikörler, ilişkili oldukları nörolojik sendromlar ve kanserler Tablo 3’ de kısaca özetlenmiştir [Graus ve ark. ⁽¹⁾ 2021’den modifiye edilmiştir]. PNS: Paraneoplastik nörolojik sendromlar	

yaygın olarak kullanılmaktadırlar⁽⁹⁾. Bu tedaviler T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu arttırmak, Treg fonksiyonlarını azaltmak ve olasılıkla humoral otoimmunitiyi güçlendirmek üzerinden etkinliklerini gösterirler⁽¹⁰⁾. ICI'ların kanser tedavisinde kullanımı sırasında, güçlenen immunité sonucu aralarında PNS'lerin de olduğu bir takım immün-aracılı advers etkiler görülebilmektedir⁽¹¹⁾. Ciddi düzeyde (grade 3-4) ICI ilişkili PNS'lerin oranı yaklaşık %1-3 arasında bildirilmiştir^(1,11). Tanıda öncelikle ortaya çıkan sendromun PNS tanı kriterlerini doldurup doldurmadığına bakılmalı ve olası alternatif tanılar açısından dikkatli bir ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bu sendromlar kanser tanısı alındıktan ve genellikle ICI tedavisi başladıktan kısa bir zaman sonra ortaya çıkarlar.

Özellikle Ma2 ve Hu antikor ilişkili malinitelerin ICI ile tetiklenebileceği bilinmektedir⁽¹²⁾. Bunun yanısıra literatürde İpilimumab (melanom tedavisi), Pembrolizumab (melanom tedavisi), Nivolumab (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisi), Nivolumab + ipilimumab kombinasyonu (melanom, küçük hücreli akciğer kanseri, merkel hücreli karsinom, mezatelyoma tedavileri), Cemiplimab (mixoid kondrosarkom tedavisi) ile ortaya çıkan ICI ilişkili PNS'lerden; enterik nöropati, limbik ensefalit, serebellar ataksi, ensefalomiyelit, anti-

NMDAR ensefaliti, bazal ganglia ensefaliti, opsoklonus-miyoklonus sendromu vakaları bildirilmiştir⁽¹¹⁾.

2021 tanı kriterlerinde ICI ilişkili PNS lere yönelik temel öneriler şunlardır⁽¹⁾:

- ICI ilişkili yüksek-orta risk grubunda yer alan PNS düşündüren vakalarda rutin nöronal antikor testi yapılmalı,
- Halihazırda ya da öyküde PNS olan vakaların ICI tedavisi alması durumunda PNS geliştirme riski daha yüksek olacağından tedavi kararı kar-zarar oranı gözetilerek verilmeli,
- Antikor pozitifliği olan vakalar daha yakın nörolojik izlemde tutulmalıdır^(1,11); ancak PNS açısından yüksek riskli kanserlerde ICI başlanmadan önce rutin antikor taramasının gerekip gerekmediğinin belirlenmesi için daha fazla araştırmaya gerek vardır.

Yüksek Riskli Fenotipler

Ensefalomiyelit (EM)

Santral sinir sisteminin farklı bölgelerini tutan (limbik sistem, serebellum, beyin sapı gibi) ve bunun yanısıra periferik sinir sistemi tutulumu da yapabilen (dorsal kök ganglia, sinir kökleri, periferik sinirler gibi-örneğin subakut sensoriyal nöropati) jeneralize ensefalitlerdir.

Tablo 3. Yüksek riskli antikorlar (kansere >%70 ilişkili bulunanlar)

Antikor tipi	Nörolojik sendrom (Fenotip)	En sık ilişkili kanser tipleri	Kanser sıklığı
Hu (ANNA-1)	Sensoryal nöronopati, kronik gastrointestinal psödo-obstrüksiyon, ensefalomiyelit ve limbik ensefalit	Küçük hücreli akciğer kanseri >> küçük hücreli olmayan akciğer kanseri; diğer nöroendokrin tümörler ve nöroblastom	%85
CV2/CRMP5	Ensefalomiyelit, sensoryal nöronopati	Küçük hücreli akciğer kanseri, timoma	>%80
SOX-1	Lambert-Eaton miyastenik sendrom (beraberinde hızlı progresif serebellar sendrom olan veya olmayan)	Küçük hücreli akciğer kanseri	>%90
PCA2 (MAP1B)	Sensorimotor nöronopati, hızlı progresif serebellar sendrom, ve ensefalomiyelit	Küçük hücreli akciğer ka., küçük hücreli olmayan akciğer ka., meme ka.	%80
Amfiziz	Poliradikülönöropati, sensorial nöronopati, ensefalomiyelit ve stiff-person sendromu	Küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri	%80
Ri (ANNA-2)	Beyin sapı/serebellar sendrom, opsoklonus-miyoklonus sendromu	Meme kanseri > akciğer kanseri (küçük hücreli olan ve/veya olmayan)	>%70
Yo (PCA-1)	Hızlı progresif serebellar sendrom	Over ve meme kanseri	>%90
Ma2 ve/veya Ma	Limbik ensefalit, diensefalit, ve beyin sapı ensefaliti	Testis kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri	>%75
Tr (DNER)	Hızlı progresif serebellar sendrom	Hodgkin lenfoma	%90
KLHL11	Beyin sapı/serebellar sendrom	Testis kanseri	%80

Graus ve ark.⁽¹⁾ 2021'den modifiye edilmiştir. ANNA: Antinöronal nükleer antikor, CRMP5: Collapsin yanıt-mediator protein 5, DNER: Delta/notch-like epidermal büyüme faktörü-ilişkili reseptör, KLHL11: Kelch-like protein 11, MAP1B: Mikrotubul-ilişkili protein 1B, PCA: Purkinje-hücre antikor, SOX-1: Antiglial nükleer antikor

Periferik sinir tutulumu gibi ek alanların tutulduğu durumlarda bu durum mutlaka hastalığın fenotip tanımlamasında belirtilmelidir. Örneğin: EM ve subakut sensoryal nöropati... gibi^(1,5).

En sık ilişkili olduğu kanser tipi küçük hücreli akciğer kanseridir ve genellikle anti-Hu (ANNA-1) pozitifdir. Bazı hastalarda CV2/CRMP5 antikor pozitifliği tespit edilebilir. Bu vakalarda koreiform hareket bozuklukları ve/veya optik nöropati daha sıklıkla eşlik etmekte olup testis veya akciğer kanseri ile ilişkili olabilirler⁽⁵⁾.

Limbik ensefalit (LE)

LE, kısa-dönem hafızanın kaybı, epileptik nöbetler ve psikiyatrik bulguların bir arada görülebildiği, subakut başlayıp 12 haftaya kadar ilerleyici seyir gösterebilen, limbik sistemin tutulması sonucu ortaya çıkan bir sendromdur⁽¹³⁾. Hastalar yeni anılar oluşturamaz ve birkaç dakika-saat önceki olayları kaydedemezler fakat eski anıları sağlam kalır.

LE vakalarının yaklaşık %60 kadarı paraneoplastik etiyojili olmayıp burada antikorun cinsi PNS etiyojinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Örneğin, limbik ensefalit ve anti-Hu birlikteliği çoğu zaman küçük hücreli akciğer kanserine işaret ederken, anti-LG11 (Leucine-rich glioma inactivated 1) ve anti-CASPR2 (Contactin associated protein-2) otoantikorlarına sahip vakalarda ise kanser birlikteliği çok daha nadirdir^(14,15). Hastaların BOS incelemesinde lenfositik pleositoz tespit edilebilir. Beyin manyetik rezonans (MR) incelemesinde Fluid-attenuated inversion recovery ve T2 sekanslarda bilateral hipokampus ve amigdalada sinyal anomalileri tipiktir⁽⁵⁾. Anti-Hu, anti-Ma, ve anti-CRMP5 en sık PNS ilişkili otoantikorlar olup, en sık rastlanan tümörler akciğer ve testis kanseridir. Anti-Hu pozitif küçük hücreli akciğer kanseri genellikle immun tedavilere yanıtızken, anti-Ma2 pozitif hastalar bu tedavilere yanıt verebilirler^(1,5).

Hızlı Progresif Serebellar Sendrom [Eski İsmi: Subakut Serebellar Dejenerasyon (SSD)]

Hastalarda hızla, şiddetli ve bilateral bir serebellar sendrom gelişir ve 3 aydan kısa bir zaman zarfında günlük aktivitelerde ciddi kısıtlanmalara neden olur. Duruş ataksisi ile başlayıp zaman içinde buna gövde ve ekstremitelerin ataksisi eklenir. Bazı vakalarda beyin sapı tutulumu da eşlik edebilir. Dizziness, aşağı-vuran nistagmus ve opsoklonus tespit edilebilir. İzole serebellar sendrom ile giden vakalarda anti-Yo antikor (Purkinje cell antibody 1) ve Tr/delta/notchlike epidermal growth factor-related receptor (DNER)

pozitifliği tipiktir. Hastalığın başlangıcında beyin MR normal olabilir ve ilerleyen dönemlerde serebellar atrofi ortaya çıkabilir. BOS genellikle normaldir. Küçük hücreli akciğer kanseri, jinekolojik tümörler, Hodgkin lenfoma en sık rastlanan tümörlerdir. Over ve meme kanserinde anti-Yo, Hodgkin lenfomada anti-Tr/DNER, ve bazı küçük hücreli akciğer kanserli ve SSD'li vakalarda anti-Hu veya anti-voltaj kapılı kalsiyum kanal antikorları [VGCC, (P/Q-tipi)] tespit edilebilir^(6,16,17).

Opsoklonus-Miyoklonus sendromu (OMS)

İstemsiz, yüksek frekanslı, çok yönlü ve aralıksız devam eden sakkadik göz hareketleri ve ritmik olmayan aksiyon myoklonusu birlikteliği şeklinde tanımlanır. Aksiyon myoklonusu gövde, ekstremiteler ve başı tutabilir ve eşlik eden ensefalopati bulguları ve serebellar tutulum da (gövde ataksisi, dizartri vb.) nadir değildir⁽¹⁾.

PNS tek etiyojili olmayıp idiyopatik vakalar da görülebilmektedir ve bu vakaların çoğu postenfeksiyöz süreçlerle ilişkili bulunmuştur. Çocuklarda OMS vakaları daha sık olup en çok nöroblastom ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Erişkinde rastlandığında ise en sık küçük hücreli akciğer kanseri veya meme kanseri tespit edilmiştir. Meme kanseri OMS birlikteliğine sıklıkla anti-Ri pozitifliği eşlik edebilir. Erken tedavi önem taşımakta olup teratom tespit edilen genç kadın hastalarda, OMS + anti-NMDAR antikor pozitifliği varsa bu hastaların tümör ve immunomodulator tedaviye cevapları gayet iyidir^(1,5,18).

Sensoryal Nöronopati

Arka kök ganglionlarının duyuşal nöronlarına karşı T hücre immun yanıtı gelişmesi sonucu ortaya çıkan bir periferik sinir PNS sendromudur. Hastalar subakut başlangıçlı ve asimetric bir radiküler ağrı ve uyuşmadan yakınrlar. En sık üst ekstremiteler tutulsa da zamanla tüm ekstremiteler tutulur ve vibrasyon ve pozisyon duyularında da bozulma meydana gelerek duyuşal ataksiye neden olur^(1,5,19). Elektromiyografik incelemede saf duyuşal nöropati tespit edilebilir (duyuşal sinir aksiyon potansiyelleri azalır veya kaybolur), motor yanıtlar normaldir. En sık anti-Hu pozitif küçük hücreli akciğer kanserine eşlik eder (%70-80) ve çoğu vakada beraberinde jeneralize ensefalomiyelit de gelişebilir. Ayrıca CV2/CRMP5 ve ampifizin antikor pozitif vakalar da tespit edilmiştir. Bazı hastalarda motor köklerin tutulumu da görülebilir ve özellikle motor tutulum ve inflamatuvar karakterde BOS eşlik eden hastalarda PNS etiyojili ön planda düşünölmelidir^(1,19).

Gastrointestinal Psödoobstrüksiyon (GPO)

Mekanik bir tıkanıklık olmaksızın tekrarlayıcı karın ağrısı atakları, distansiyon, konstipasyon, kusmanın olduğu durumdur. Anti-Hu ilişkili küçük hücreli akciğer kanseri birlikteliği sıktır. Histolojik incelemelerde miyenterik pleksusta lenfosit infiltratları izlenir. Tanı anormal gastrik boşalma veya ince barsak manometri ile doğrulanabilir. Ganglionik asetilkolin reseptör antikoları pozitifliği daha çok paraneoplastik olmayan vakalarla ilişkili bulunmuştur^(1,5,20).

Lambert-Eaton Miyastenik Sendrom

Alt ekstremitelerden başlayan proksimal kas güçsüzlüğü ile seyreden ve giderek yukarıya yayılarak oküler ve bulber kasları da tutabilen, sıklıkla otonom disfonksiyonun (gastrointestinal motilite bozukluğu erektil disfonksiyon vb.) eşlik ettiği bir sendromdur^(1,5,6). Hastalarda derin tendon refleksleri azalır veya kaybolur ve istemli kontraksiyon ve tekrarlayıcı hareketleri takiben kas zaafında düzelme meydana gelir. Altta yatan kanserden bağımsız olarak hemen tüm hastalarda PQ-tipi VGCC reseptörüne karşı gelişen antikolar tespit edilebilir. Tanı için elektrofizyolojik inceleme şarttır. Antigliyal nükleer antikoların (SOX1 antikoları) varlığı kuvvetle küçük hücreli akciğer kanseri ile ilişkili bulunmuştur. Tedavide 3,4-diaminopridin semptomatik olarak faydalı olup çoğu vakada immunosupresyon gerekir. Altta yatan tümörün tedavisi de temel tedavi basamaklarından biridir^(1,5,6,21).

Sonuç

Sonuçta paraneoplastik sendrom tanısında 2021'de yayınlanan kriterler dikkate alınmalıdır; ancak, genelgeçer kurallar yerine olgu bazında farklılıklar olabileceği ve tanıda bunun mutlaka gözönünde bulundurulması gerektiği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Gaus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, Antoine JG, Desestret V, Dubey D, Giometto B, Irani SR, Joubert B, Leyboldt F, McKeon A, Prüss H, Psimaras D, Thomas L, Titulaer MJ, Vedeler CA, Verschuuren JJ, Dalmau J, Honnorat J. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(4):e1014.
2. Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, Dalmau J, Honnorat J. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based study. *J Neurol.* 2019;267(1):26-35.
3. Hébert J, Riche B, Vogrig A, Dalmau J, Honnorat J. Epidemiology of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitides in France. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(6):e883.
4. Li L, Guo Y, Wang J. Detection of paraneoplastic antibodies and their significance in paraneoplastic neurologic syndromes: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2023;11(7):283.
5. Blaes F. Pathogenesis, diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes. *Expert Rev Neurother.* 2021;21(6):675-86.
6. Gaus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Honnorat J. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(8):1135-40.
7. Ducray F, Demarquay G, Gaus F, Dalmau J, Honnorat J. Seronegative paraneoplastic cerebellar degeneration: the PNS Euronetwork experience. *Eur J Neurol.* 2014;21(5):731-35.
8. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Dalmau J, Gaus F, Lang B, Mason WP. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain.* 2000;123:1481-94.
9. Leitinger M, Varosanec MV, Pikija S, Wass RE, Bandke D, Weis S, Studnicka M, Grinzinger S, McCoy MR, Hauer L, Sellner J. Fatal necrotizing encephalopathy after treatment with nivolumab for squamous non-small cell lung cancer: case report and review of the literature. *Front Immunol.* 2018;9:108.
10. Oliveira C, Mainoli B, Duarte GS, Machado T, Tinoco RG, Esperança-Martins M, Ferreira JJ, Costa J. Immune-related serious adverse events with immune checkpoint inhibitors: systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024;80(5):677-84. Erratum in: *Eur J Clin Pharmacol.* 2024;80(10):1597-98.
11. Gaus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(9):535-48.
12. Vogrig A, Fouret M, Joubert B, Dalmau J, Honnorat J. increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(6):e604.
13. Gaus F, Titulaer MJ, Balu R, Dalmau J, Honnorat J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404.
14. van Sonderen A, Arino H, Petit-Pedrol M, Dalmau J, Honnorat J. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology.* 2016;87:1449-56.
15. Alamowitch S, Rousset A, Dalmau J, Honnorat J, Gaus F. Limbic encephalitis and small cell lung cancer: clinical and immunological features. *Brain.* 1997;120:923-28.
16. Gaus F, Dalmau J, Valldeoriola F, Psimaras D, Dalmau J. Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *J Neuroimmunol.* 1997;74(1-2):55-61.
17. Mason WP, Gaus F, Lang B, Dalmau J, Honnorat J. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain.* 1997;120:1279-1300.
18. Armangue T, Titulaer MJ, Sabater L, Dalmau J, Honnorat J. A novel treatment-responsive encephalitis with frequent opsoclonus and teratoma. *Ann Neurol.* 2014;75(3):435-41.
19. Camdessanche JP, Dubois C, Lebrun A, Dalmau J, Gaus F. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies: a clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain.* 2002;125:166-75.

20. Li Y, Jammoul A, Mente K, Dalmau J, Honnorat J. Clinical experience of seropositive ganglionic acetylcholine receptor antibody in a tertiary neurology referral center. *Muscle Nerve*. 2015;52(3):386-91.
21. Verschuuren J, Strijbos E, Vincent A, Honnorat J. Neuromuscular junction disorders. *Handb Clin Neurol*. 2016;133:447-66.
22. Bonanni E, Tognoni G, Maestri M, Salvati N, Fabbrini M, Borghetti D, DiCoscio E, Choub A, Sposito R, Pagni C, Iudice A, Murri L. Sleep disturbances in elderly subjects: an epidemiological survey in an Italian district. *Acta Neurol Scand*. 2010;122:389-97.



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

KRONİK İNFLAMATUVAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ (CIDP) VE TEDAVİSİ

Ayla Çulha Otkar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Nöroloji Kliniği

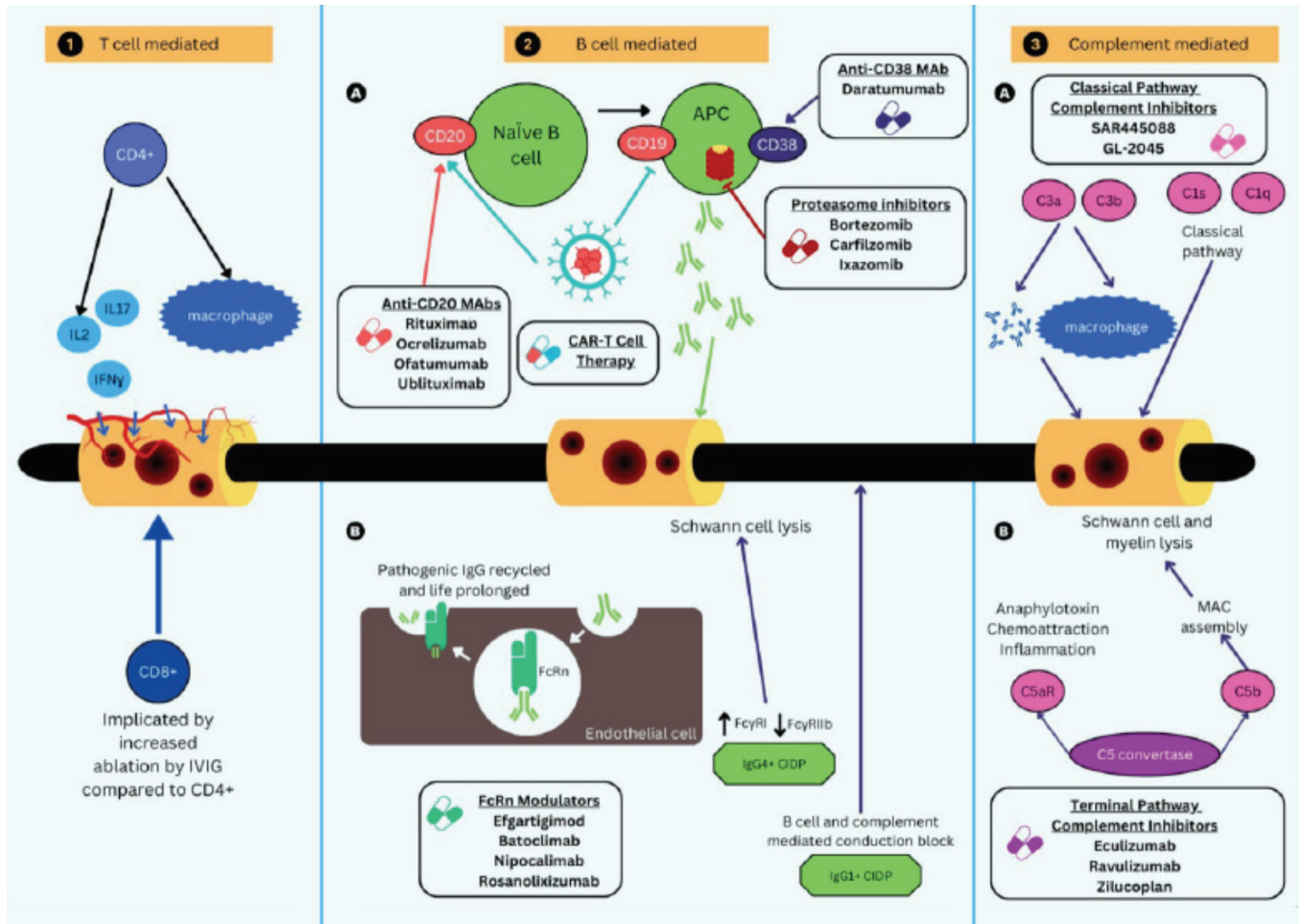
Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP), otoimmün mekanizmalar sonucunda periferik sinirlerde multifokal demiyelinizasyonla seyreden edinsel bir hastalıktır. İlk kez 1975 yılında Peter J. Dyck tarafından tanımlanmıştır^(1,2). Prevelansı 100.000'de 3, insidansı yılda 100.000'de 1'in altındadır. İnsidansı yaşla birlikte artar, en sık 5. dekatta ve erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir⁽³⁾. Tipik CIDP, progresyonun 8 haftadan uzun sürdüğü, dört ekstremitte distal ve proksimallerini simetrik bir şekilde tutan motor ve duysal semptomlarla karakterizedir. Ayrıca fokal, multifokal, distal, pür motor/motor baskın, pür duysal/duysal baskın olacak şekilde atipik formlarda da ortaya çıkabilir. Muayenede güç kaybının yanı sıra el ve ayaklarda pareteziler olabilirken ağrı nadirdir. Kalın miyelinli liflerin etkilenmesine bağlı vibrasyon ve pozisyon duyularında azalma görülebilir. Derin duyu etkilenmesine bağlı ataksi ve romberg belirtisi saptanabilir. Derin tendon refleksleri azalır veya kaybolur. Klinik ve elektrofizyolojik incelemelerin yanı sıra lomber ponksiyon yapılarak bakılan beyin omurilik sıvısı protein düzeyindeki yükseklik, sinir ultrason incelemesi, manyetik rezonans incelemesi ve sinir biyopsisi de tanıda kullanılır. CIDP, bağışıklık sisteminin sinir kökleri ve periferik sinirlere zarar verdiği immün aracılı bir radikülönöropatidir. Hastalığa özgü tek bir biyobelirteç bulunmamaktadır⁽¹⁾. CIDP'de miyeline yönelik hücresel ve humoral immün yanıtın yanı sıra sitokin aracılı inflamasyon da rol oynamaktadır (Şekil 1)⁽⁴⁾.

Yaygın Kullanılan Tedaviler

Intravenöz immünoglobulin (IVIg) tedavisi, CIDP'de immün düzenleyici ve anti-inflamatuvar etkileriyle klinik iyileşme sağlayan başlıca tedavi seçeneklerinden biridir. IVIg, makrofajların miyelin kılıfına zarar vermesini önler, patolojik antikörleri nötralize eder, sitokin aracılı inflamasyonu baskılar, otoantikör

üretimini ve kompleman aktivasyonunu inhibe eder. Ayrıca, regülatör T hücrelerin fonksiyonlarını artırarak immün toleransı destekler. CIDP tedavisinde başlangıç dozu toplam 2 g/kg olup, 2 ila 5 güne bölünerek uygulanır. Ancak, tüm hastalar başlangıç tedavisine yanıt vermeyebilir. Bu durumda, 1 g/kg IVIg'in 2 ila 5 ardışık doz halinde, her 3 haftada bir tekrarlanması önerilmektedir. Alternatif olarak, ilk tedaviden birkaç hafta sonra ikinci bir 2 g/kg dozunun uygulanması da düşünülebilir. Rapel tedavinin ideal süresi ve dozu kesin olarak belirlenmemiştir. Bununla birlikte, en yaygın klinik uygulama her 3 haftada bir 1 g/kg dozunda devam tedavisidir. Tedavi sürecinde daha düşük dozlar ve daha uzun aralıklarla uygulama, hastanın klinik ihtiyacına göre bireyselleştirilebilir. Eğer hasta tedaviye yanıt vermez veya klinik kötüleşme gözlenirse, tedavi rejimi gözden geçirilerek doz artırımı veya uygulama aralığının kısaltılması düşünülebilir. Klinik yanıt elde edildiğinde ise IVIg dozunun kademeli olarak azaltılması, uygulama aralığının uzatılması veya tedavinin tamamen sonlandırılması değerlendirilmelidir⁽⁵⁻⁷⁾.

Subkütan immünoglobulin (ScIg) tedavisinin uluslararası randomize plasebo kontrollü bir çalışma, ScIg'nin etkinliğinin kabul edilebilir olduğunu ve plasebo ile karşılaştırıldığında belirgin klinik fayda sağladığını göstermiştir⁽⁸⁾. Bu çalışmada, haftalık yüksek doz (0,4 g/kg) ve düşük doz (0,2 g/kg) ScIg alan hastalar plasebo grubuna kıyasla daha iyi sonuçlar elde etmiştir, ancak yüksek ve düşük dozlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. ScIg, IVIg tedavisine alternatif olarak etkili ve daha az yan etkiye sahip bir seçenek olabilir. Ancak, bu tedaviye geçiş yapılmadan önce hastaların IVIg ile klinik stabilite sağlamış olması gerekmektedir. Mevcut kanıtlar, ScIg'nin daha önce hiç tedavi almamış CIDP hastalarında başlangıç tedavisi olarak kullanılmasını desteklememektedir. ScIg kullanımındaki en önemli sınırlayıcı faktörlerden



Şekil 1. CIDP'nin patofizyolojik mekanizmaları. (1): CD4+T hücreleri sitokin salınımı (IL-17, IL-2, IFN gama) ve makrofaj aktivasyonuna neden olur. Makrofajlar kan sinir bariyerinin bütünlüğünün bozulmasına yol açar. CD8+T hücreleri miyelin üzerinde sitotoksik yıkıma neden olur. (2A): B hücreleri CD20 üretimlerini yitirip CD38 adlı proteini edinirler. Aktive olmuş antikor üreten hücreler, homeostatik fonksiyonları sürdürmek için proteozomdan yararlanır. Patojenik IgG1 ve 4 antikorları periferik sinir yapılarında özellikle nodal ve paranodal bölgelere bağlanır. Bu bağlanma sonucu; iletim bloğu, kompleman sisteminin sabitlenmesi ve miyelin kaybı meydana gelir. (2B): Antikorlar, endotel hücrelerinde FcRn'ler aracılığıyla yeniden dolaşıma girer, bu da IgG'nin dolaşımdaki yarı ömrünü uzatır. (3A): Klasik kompleman yolu, C1q'nun kompleman-fiksasyon yapan antikorların Fc bölgesine bağlanmasıyla aktive olur ve bu da C3 konvertaz yoluyla C3a ve C3b'nin oluşumuna yol açar. Bu aktivite tüm kompleman sistemini başlatır, anafatoksin ve MAC oluşumuna yol açar. (3B): Aktive olmuş C5, C5 konvertaz aracılığıyla, MAC oluşumu ile mediatörlük edilen terminal hücre yıkımında yer alır⁽⁴⁾

MAC: Membran atak kompleksi

biri, doza bağlı olarak gelişebilen deri tahrişi ve lokal reaksiyonlardır. Bu nedenle, tedavi planlanırken hasta tolerabilitesi ve bireysel yanıt göz önünde bulundurulmalıdır^(8,9).

Kortikosteroidler, CIDP tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ilk farmakolojik ajanlardan biridir ve 1958 yılında Austin tarafından etkili olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. Bu ilaçlar, anti-inflamatuvar ve immünsüpresif özellikleriyle hastalığın patofizyolojisinde rol oynayan immün yanıtı baskılar. Proinflamatuvar proteinlerin üretimini azaltırken, anti-

inflamatuvar proteinlerin ekspresyonunu artırarak sinir sistemindeki inflamasyonu kontrol altına alırlar. CIDP tedavisinde yüksek doz aralıklı pulse kortikosteroid uygulamaları, geleneksel oral deksametazon tedavisine alternatif olarak hem başlangıç hem de idame tedavisi için kullanılabilir. Ancak, uzun süreli kortikosteroid kullanımı ciddi yan etkilere yol açabilir. Bu nedenle, hastanın klinik yanıtı ve yan etki profili göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı benimsenmelidir^(4-7,10).



Plazma değişimi (Plazmaferez): Plazmaferez antikor aracılı hastalıklar için kullanılan bir tedavi yöntemidir. Kanın plazmasını ayırarak mevcut patojenik ajanların temizlenmesi amaçlanır. Dolaşımdaki immünglobulin, kompleman, sitokin ve antikorların temizlenmesini sağlar. CIDP'de plazmaferezin kanıt temeli 1986 ve 1996 yıllarında yayınlanan, 52 katılımcının bulunduğu, iki randomize çalışmaya dayanmaktadır. Plazmaferez, iyi bir damar erişimi ve özel ekipman gerektiren bir tedavi yöntemidir. Damar erişimi zor olan ve kısa sürede birden fazla plazma değişimi planlanan hastalarda, periferik olmayan bir damara yerleştirilen kateter kullanılabilir. Bu teknik zorluklar nedeniyle, plazmaferez etkin ve görece güvenli bir yöntem olmasına rağmen, genellikle kortikosteroid ve IVIg'den sonra üçüncü tedavi seçeneği olarak değerlendirilir. Tedaviye genellikle iki hafta içinde beş plazma değişimiyle başlanır ve sonraki değişim aralıkları hastanın durumuna göre bireysel olarak ayarlanır^(4,5,7,11,12).

IVIg, plazmaferez ve kortikosteroidlerin yüksek maliyeti ve kısa vadeli sınırlı faydaları, CIDP için daha etkili ve uzun süreli tedavi yöntemleri arayışına yol açmıştır. İmmünopatolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile yeni tedavi yöntemleri ile B hücreleri ve/veya plazma hücrelerinin yok edilmesi için anti-CD20 veya anti-CD38 biyolojik tedavileri ve proteazom inhibitörleri kullanılmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda neonatal Fc reseptör antagonisti (FcRn inhibitörleri) ve kompleman inhibitörleri de hastalığın ilerlemesini engelledikleri bildirilmiştir^(4,7).

B Hücre İnhibitörleri

Ritüksimab, anti-CD20 özellikli bir monoklonal antikordur ve CD20 proteini taşıyan hücreleri hedef alarak etki gösterir. Bu nedenle, yalnızca B hücrelerine özgüdür ve plazma hücreleri üzerinde doğrudan bir etkisi bulunmaz. Ritüksimab, hastalık patogenezinde CD20 pozitif B hücrelerinden türeyen antikorların rol oynadığı durumlarda etkili olabilir. Özellikle IgG4 aracılı otoimmün nöropatilerde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca, Ritüksimab'ın otoimmün nörolojik hastalıklarda off-label ve uzun süreli kullanımı güvenli bulunmuş olup, multipl skleroz (MS), myastenia gravis (MG) ve paraneoplastik hastalıklar gibi durumlarda uygulanmaktadır^(4,13).

Ocrelizumab, humanize bir monoklonal antikordur. Bir vaka raporunda dirençli CIDP'de Ocrelizumab'ın nöksleri önlediği bildirilmiştir^(4,14).

Ofatumumab, tamamen humanize edilmiş CD20'ye karşı subkütan uygulanan bir monoklonal antikordur⁽⁴⁾.

Ublituximab, kimerik bir antikordur ve FcγRIII reseptörüne daha güçlü bağlanır. Bu özelliği sayesinde Rituximab'a göre CD-20 B hücrelerinin üzerindeki antikor bağımlı hücrel sitotoksitesiteyi artırır⁽⁴⁾.

Daratumumab, CD38'e karşı geliştirilmiş bir insan monoklonal antikordur ve öncelikle multiple myelom (MM) tedavisi için geliştirilmiştir. B hücreleri, farklılaşma süreçlerinin her aşamasında CD20 ekspresyon ederken, antikor üreten plasmablastlar ve uzun ömürlü plazma hücreleri bu proteini taşımaz. Bu nedenle, anti-CD20 tedavisi sonrası hastalığın nöks ettiği durumlarda Daratumumab bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir⁽⁴⁾.

Proteazom inhibitörleri: Daratumumab gibi MM hastalarının yaşam süresini uzatmada etkili olmuştur. Proteazom, hücre içinde bulunan proteinlerin parçalanarak yok edilmesinden sorumludur. Bu sistemin inhibe edilmesi, yanlış katlanmış proteinlerin plazma hücrelerinde birikmesine ve sonuç olarak hücre ölümüne yol açar. Bu mekanizma, MM tedavisinde proteazom inhibitörlerinin etkinliğini açıklamaktadır⁽⁴⁾.

Bortezomib'in, tedaviye dirençli 10 CIDP vakasından oluşan bir seride, 6 vakada hastalığı stabilize ettiği, 4 vakada ise klinik ve elektrofizyolojik parametreleri iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, tedavi önemli yan etkilere neden olmadan uygulanmıştır.

Birinci nesil proteazom inhibitörü olan Bortezomib, doz bağımlı periferik nörotoksitesiteye neden olabilirken ikinci nesil proteazom inhibitörleri (Carfilzomib ve Ixazomib) nöropatiyi koruyucu özellikleri nedeniyle daha avantajlıdır^(4,15,16).

Kimerik Antijen Reseptör (CAR) T Hücre Tedavisi

CAR T hücre tedavisi, yenilikçi ve kişiye özel bir immünoterapi yöntemidir. Son yıllarda, tedaviye dirençli veya nöks eden B hücreli hematolojik kanserlerde etkili bir seçenek haline gelmiştir. Bu tedavide, hastadan alınan otojenik T hücreleri genetik olarak modifiye edilerek hücre yüzeyinde CAR reseptörleri ekspresyon etmeleri sağlanır. Bu reseptörler, hedeflenen kanser hücrelerindeki belirli proteinleri tanıyıp onlara bağlanır. Modifiye edilen CAR T hücreleri laboratuvar ortamında çoğaltılarak hastaya yeniden infüze edilir. CAR T hücreleri kanser hücrelerini tanıyıp bağlandığında, bağışıklık sistemini aktif hale getirerek çoğalır ve hedef hücreleri yok etmeye yönelik sitotoksik mekanizmaları devreye sokar⁽¹⁷⁾.

Neonatal Fc Reseptör (FcRn) Modülatörleri

FcRn, inflamatuvar FcγRI ve FcγRIIb ile anti-inflamatuvar FcγRIII üzerinden CIDP, MG ve diğer nöroimmünolojik hastalıklarda rol oynar. FcRn, IgG'nin yarı ömrünü uzatarak lizozomal yıkımını önler ve geri dönüşümünü sağlar. FcRn inhibe edildiğinde hem patolojik hem de normal IgG seviyeleri azalır. Ancak, bu mekanizma plazmaferez ile aynı etkiyi göstermez, çünkü plazmaferez yalnızca IgG'yi değil, bağışıklık sistemindeki diğer çözümler faktörleri de temizler. Buna karşın, FcRn inhibisyonu yalnızca IgG'yi hedef alır ve diğer bağışıklık bileşenlerini etkilemez.

Proinflamatuvar FcγRI'ye özgü monoklonal antikorlar ve FcγRIIb'nin çözünebilir rekombinant homologları, bağışıklık sistemindeki belirli hedeflere bağlanarak zararlı IgG'nin etkilerini baskılamayı amaçlar. FcRn hedefli tedaviler, hastaların kendileri tarafından kolayca uygulanabilecek şekilde tasarlanmış olup, IVIg tedavisine kıyasla daha pratik bir alternatif sunar. Ayrıca, FcRn modülasyonu, aşıların immünojenitesini olumsuz etkilemez⁽¹⁸⁾.

Efgartigimod (efgartigimod alfa-Fcab, Vygart-TM) Argenx tarafından MG dahil olmak üzere otoimmün hastalıkların tedavisi için geliştirilen ilk neonatal Fc reseptör antagonistidir. Aralık 2021'de ABD'de intravenöz Efgartigimod AChR pozitif MG tanılı yetişkinlerde onay almış ve ardından Ocak 2022'de Japonya'da jeneralize MG için onaylanmıştır. Efgartigimod, immünoglobulin G 1 (IgG) kaynaklı bir Fc fragmanı olup, FcRn'ye bağlanarak IgG ile etkileşimini engeller, böylece IgG'nin lizozomal yıkımına yol açar ve patolojik antikorların seviyelerini azaltır. Tek bir doz serum IgG seviyelerini %50 oranında azaltır, tekrarlanan dozlar ise 2 hafta içinde %75'e kadar bir azalma sağlar. Önerilen doz 10 mg/kg (maksimum 1200 mg) olacak şekilde 1 saatte intravenöz infüzyon şeklindedir.

İlaç, 4 hafta boyunca, haftada bir verilir. İnfüzyon sırasında ve 1 saat sonrasında hastalar hipersensitivite reaksiyonları açısından izlenmelidir. Efgartigimod IgG seviyelerinde geçici bir azalmaya neden olduğu için tedavi sırasında canlı veya zayıflatılmış aşılar önerilmemektedir. Sonraki tedavi kürleri klinik yanıt doğrultusunda belirlenir. En sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonlarıdır. Argenx tarafından rekombinant human hyaluronidaz bazlı subkütan form, Enhance® teknolojisini kullanarak geliştirilmektedir. Subkütan uygulanan Efgartigimod şu anda CIDP tedavisinde araştırılmaya devam edilmektedir (NCT04281472, NCT04280718)⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Batoclimab, Efgartigimod gibi FcRn üzerinde etkili bir tedavidir. CIDP'de subkütan Batoclimab'ın etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren bir klinik araştırma devam etmektedir (NCT05581199). MG'de etkinlik gösterse de CIDP'deki etkinliği henüz belirlenmemiştir^(4,18).

Nipocalimab, deglikozile edilmiş IgG1 anti-FcRn monoklonal antikorudur. MG tedavisinde güvenli ve etkili olduğu gösterilmiş olup, plasental geçiş yapmadığı için gebelikte güvenli bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. CIDP tedavisindeki güvenlik ve etkinliğini belirlemek amacıyla intravenöz Nipocalimab'ın değerlendirildiği faz 2/3 randomize, çift kör klinik çalışma halen devam etmektedir^(4,5).

Rozanolixizumab, humanize edilmiş bir FcRn monoklonal antikorudur ve IgG'yi FcRn aracılığıyla bağlayıp katabolize etmek üzere tasarlanmıştır, fakat albumin yıkımına yol açmaz. Tedavi, IgG'nin farklı türlerinde sürekli bir azalma sağlar ve bu azalma, doza bağlıdır. Rozanolixizumab, ITP (İzole Trombositopeik Purpura), AChR ve Muscle-Specific Kinase pozitif MG gibi hastalıklar üzerinde etkilidir^(4,5).

Kompleman İnhibitörleri

CIDP hastalığındaki immün hasarla ilişkili olarak kompleman sisteminin rolü artmıştır ve bu nedenle bu sistemin işlevini engellemek için yeni tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bu özellikle IgG1 alt sınıfı antikorlarının baskın olduğu durumlarda geçerlidir⁽⁵⁾.

Eculizumab, inflamatuvar nöropati tedavisinde kullanılan ilk kompleman inhibitörüdür. Eculizumab, humanize edilmiş bir IgG2 ve IgG4 monoklonal antikorudur. Bu ilaç, C5 konvertazını inhibe eder ve C5a ile C5b'nin oluşumunu engeller, böylece MAC oluşumunu azaltır ve Schwann hücreleri lizislerini engeller. Eculizumab, multifokal motor nöropatide herhangi bir etki göstermemiştir. Guillain-Barré sendromu üzerine yapılan Japonya'daki Eculizumab çalışmasında güvenli ve iyi tolere edilmesine rağmen, birincil hedeflere ulaşamamıştır. Eculizumab, MG hastalığında etkili olduğu kanıtlanmıştır^(4,5).

Ravulizumab, Eculizumab'ın geliştirilmiş bir versiyonu olup, daha uzun yarı ömrü ve daha geniş doz aralığı ile öne çıkmaktadır. Eculizumab her 2 haftada bir, Ravulizumab ise 8 haftada bir intravenöz uygulanır. Ravulizumab, MG ve NMOSD (NMO spektrum hastalıkları) klinik çalışmalarında etkili bulunmuş, ancak CIDP üzerindeki klinik denemeler henüz tamamlanmamıştır^(4,5).



Zilucoplan, kompleman C5'e bağlanarak C5'in C5a ve C5b'ye ayrılmasını engelleyen bir siklik peptittir ve günlük subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanır. RAISE adlı klinik çalışma, Zilucoplan'ın MG tedavisindeki güvenlik ve etkinliğini değerlendirmiş ve hızlı ve klinik olarak anlamlı bir iyileşme sağladığını göstermiştir. Ayrıca, ilacın güvenlik profilinin olumlu olduğu bildirilmiştir. CIDP üzerinde henüz klinik çalışmalar bulunmamakla birlikte, küçük molekülü kompleman inhibitörlerinin, kan-sinir bariyerini mevcut monoklonal immünoglobulin bazlı tedavilere kıyasla daha iyi aşabileceği yönünde bir hipotez öne sürülmektedir⁽⁴⁾.

Riliprubart (SAR445088), C1s bileşenini hedefleyerek klasik kompleman yolunu inhibe eden humanize bir anti-C1s IgG4 monoklonal antikordur. Bu tedavi, lektin ve alternatif kompleman yollarını etkilemeden yalnızca klasik kompleman yolunu baskılar ve aynı zamanda patolojik MAC oluşumunu engeller. Riliprubart, tedaviye dirençli veya henüz tedavi almamış (naif) CIDP hastalarında faz 2 aşamasında değerlendirilmektedir. İlk veriler, standart tedavi alan katılımcıların %88'inin Riliprubart'a geçiş sonrasında iyileştiğini veya stabil kaldığını göstermektedir. Ayrıca, %44'ü (n=11/25) belirgin klinik iyileşme göstermiştir⁽⁴⁾.

GL-2045, rekombinant bir kristalize edilebilir multimer fragmanı olup, IVIg tedavisinin, kompleman aktivasyonunu inhibe etme etkisini taklit eder. Bu etkisini C1q'a bağlanarak gösterir ve özellikle C3a ve C5a'nın seviyelerini azaltır. Şu anda GL-2045 veya türevleri, CIDP hastalığı için prelinik ya da klinik testlerde yer almamaktadır⁽⁴⁾.

Alemtuzumab, anti-CD52 özelliği gösteren bir monoklonal antikordur ve kompleman aracılığıyla tüm lenfositlerin ve monositlerin yıkımını hedefler. Alemtuzumab, relapsing-remitting MS ve B hücreli kronik lenfositik lösemi tedavisinde etkilidir. IVIg'e dirençli 7 CIDP hastasından 4'ü Alemtuzumab tedavisi ile iyileşmiş ve 2 hasta tek bir infüzyon sonrası tam remisyon göstermiştir. Alemtuzumab tedavisinin herhangi bir büyük yan etkisi bildirilmemiştir^(4,22,23).

CIDP, klinik araştırmalarda hasta temini, tanı zorlukları ve sürekli tedavi gereksinimi nedeniyle önemli engeller barındırmaktadır. Hastalığa özgü bir biyobelirteç veya kesin tanı testi bulunmaması, araştırmalarda heterojenliği artırmaktadır. Son yıllarda geliştirilen B hücresi hedefli tedaviler, proteazom inhibitörleri, FcRn modülatörleri ve kompleman inhibitörleri, patogeneze yönelik daha spesifik yaklaşımlar sunmaktadır. Ancak,

bu tedavilerin uzun vadeli etkinliği ve güvenliği için daha fazla klinik veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecekteki çalışmalar, bireyselleştirilmiş ve uzun süreli remisyon sağlayan tedavi stratejilerine odaklanmalıdır⁽¹⁸⁾.

Kaynaklar

1. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover RV. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc.* 1975;50:621-637.
2. Stino AM, Naddaf E, Dyck PJ, Dyck PJB. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy-Diagnostic pitfalls and treatment approach. *Muscle Nerve.* 2021;63:157-169.
3. Broers MC, de Wilde M, Lingsma HF, van der Lei J, Verhamme KMC, Jacobs BC. Epidemiology of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in the Netherlands. *J Peripher Nerv Syst.* 2022;27:182-188.
4. Mair D, Madi H, Eftimov F, Lunn MP, Keddie S. Novel therapies in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2024;96:38-46.
5. Rajabally YA. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: current therapeutic approaches and future outlooks. *Immunotargets Ther.* 2024;13:99-110.
6. Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA, van Schaik IN; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol.* 2010;17:356-363.
7. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, Attarian S, Blomkwist-Markens PH, Cornblath DR, Eftimov F, Goedee HS, Harbo T, Kuwabara S, Lewis RA, Lunn MP, Nobile-Orazio E, Querol L, Rajabally YA, Sommer C, Topaloglu HA. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint Task Force-Second revision. *Eur J Neurol.* 2021;28:3556-3583.
8. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Praus M, Mielke O, Durn BL, Cornblath DR, Merkies ISJ; PATH study group. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2018;17:35-46.
9. Wasserman RL. Common infusion-related reactions to subcutaneous immunoglobulin therapy: Managing patient expectations. *Patient Prefer Adherence.* 2008;2:163-166.
10. Austin JH. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment; with five-year observations of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisone. *Brain.* 1958;81:157-192.
11. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, Swanson C. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med.* 1986;314:461-465.

12. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Bril V, Shumak K, Vandervoort MK, Feasby TE. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain*. 1996;119:1055-1066.
13. Querol L, Lewis RA, Hartung HP, Van Doorn PA, Wallstroem E, Luo X, Alonso-Alonso M, Atassi N, Hughes RAC. An innovative phase 2 proof-of-concept trial design to evaluate SAR445088, a monoclonal antibody targeting complement C1s in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2023;28:276-285.
14. Casertano S, Signoriello E, Rossi F, Di Pietro A, Tuccillo F, Bonavita S, Lus G. Ocrelizumab in a case of refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-rituximab antibodies. *Eur J Neurol*. 2020;27:2673-2675.
15. Klimas R, Sgodzai M, Motte J, Mohamad N, Renk P, Blusch A, Grüter T, Pedreiturria X, Gobrecht P, Fischer D, Schneider-Gold C, Reinacher-Schick A, Tannapfel A, Yoon MS, Gold R, Pitarokoili K. Dose-dependent immunomodulatory effects of bortezomib in experimental autoimmune neuritis. *Brain Commun*. 2021;3:fcab238.
16. Pitarokoili K, Yoon MS, Kröger I, Reinacher-Schick A, Gold R, Schneider-Gold C. Severe refractory CIDP: a case series of 10 patients treated with bortezomib. *J Neurol*. 2017;264:2010-2020.
17. Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Völkl S, Aigner M, Rothe T, Minopoulou I, Tur C, Knitza J, Kharboutli S, Kretschmann S, Vasova I, Spoerl S, Reimann H, Munoz L, Gerlach RG, Schäfer S, Grieshaber-Bouyer R, Korganow AS, Farge-Bancel D, Mougiakakos D, Bozec A, Winkler T, Krönke G, Mackensen A, Schett G. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease - a case series with follow-up. *N Engl J Med*. 2024;390:687-700.
18. Ling LE, Hillson JL, Tiessen RG, Bosje T, van Iersel MP, Nix DJ, Markowitz L, Cilfone NA, Duffner J, Streisand JB, Manning AM, Arroyo S. M281, an Anti-FcRn antibody: pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety across the full range of IgG reduction in a first-in-human study. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105:1031-1039.
19. Heo YA. Efgartigimod: First Approval. *Drugs*. 2022;82:341-348.
20. Howard JF Jr, Bril V, Burns TM, Mantegazza R, Bilinska M, Szczudlik A, Beydoun S, Garrido FJRR, Piehl F, Rottoli M, Van Damme P, Vu T, Evoli A, Freimer M, Mozaffar T, Ward ES, Dreier T, Ulrichs P, Verschuereen K, Guglietta A, de Haard H, Leupin N, Verschuereen JJGM; Efgartigimod MG Study Group. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2019;92:e2661-e2673.
21. Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, Murai H, Bilinska M, Shakarishvili R, Smilowski M, Guglietta A, Ulrichs P, Vangeneugden T, Utsugisawa K, Verschuereen J, Mantegazza R; ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20:526-536.
22. Hirst C, Raasch S, Llewelyn G, Robertson N. Remission of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after alemtuzumab (Campath 1H). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:800-802.
23. Marsh EA, Hirst CL, Llewelyn JG, Cossburn MD, Reilly MM, Krishnan A, Doran M, Ryan AM, Coles AJ, Jones JL, Robertson NP. Alemtuzumab in the treatment of IVIG-dependent chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol*. 2010;257:913-919.



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

NÖROLOGLAR İÇİN LEZYON OLASILIK HARİTALAMA YÖNTEMLERİ

Ahmed Serkan Emekli

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Ana Bilim Dalı

Giriş

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tanı ve takip amacıyla tıbbın birçok alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle nörolojik hastalıklarda, beyin lezyonlarının karakteristik özelliklerini, lokalizasyonunu ve dağılım paternlerini belirlemek tanı ve tedavi sürecinin önemli bir parçasıdır.

2023 yılında ülkemizde 1,000 kişiye düşen MRG inceleme sayısının 222 olduğu bildirilmiştir. Aynı yıl nüfusun 85 milyonun üzerinde olduğu göz önüne alındığında, yaklaşık 19 milyon MRG incelemesi gerçekleştirilmiştir⁽¹⁾.

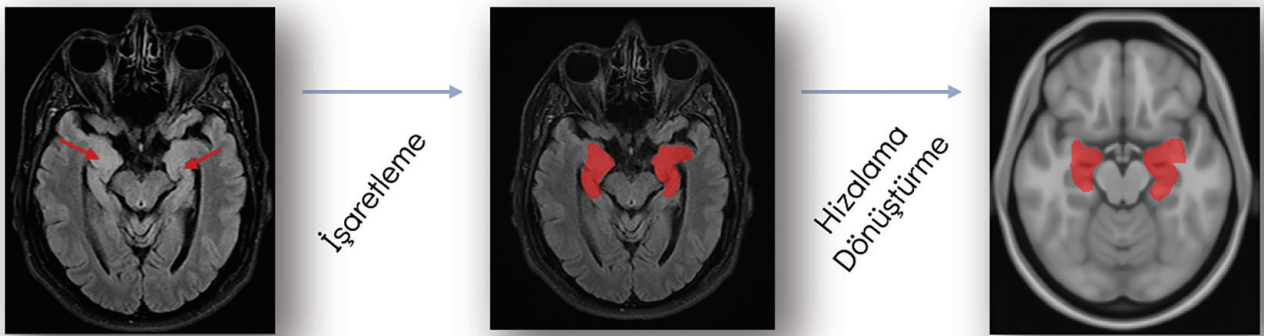
Tanı ve takipte vazgeçilmez bir yöntem olan MRG, hastaneler, cihazlar, hatta aynı cihazdaki farklı çekimler arasında dahi değişiklik gösterebilmektedir. Kısıtlı kaynaklar nedeniyle üç boyutlu görüntüleme standart hale getirilememektedir. Bu durum, farklı hastalara ait çeşitli görüntülerin toplu analizinde bazı zorluklar yaratmaktadır.

Bu yazıda, nörogörüntüleme analizi konusunda deneyimi olmayan nörologlar için, genellikle ücretsiz erişime açık araçlar kullanılarak standart olmayan beyin MRG incelemelerindeki lezyon dağılımlarının nasıl görselleştirilebileceği ele alınacaktır.

Lezyon Olasılık Haritası Nedir?

Belirli bir hasta grubunda lezyon lokalizasyonlarını belirleyebilmek için bireysel MRG incelemelerindeki lezyonların, tüm grubu temsil edecek şekilde birleştirilmesi gerekmektedir. Bu süreç, her incelemede lezyon içeren voksellerin (“lezyon var” bilgisiyle) işaretlenmesi ve ortak bir uzaya aktarılmasıyla gerçekleştirilir (Şekil 1).

Örneğin, hastalık alevlenmesi sırasında elde edilen beyin MRG’lerinde lezyon içeren bölgelerdeki vokseller “1” yani “lezyon var” bilgisiyle işaretlenir (Şekil 2). Tüm hastalara ait bu lezyon bölgeleri üç boyutlu koordinat sisteminde birleştirildiğinde, kesişen alanlar lezyon bulunan inceleme sayısını gösterir. Bu şekilde

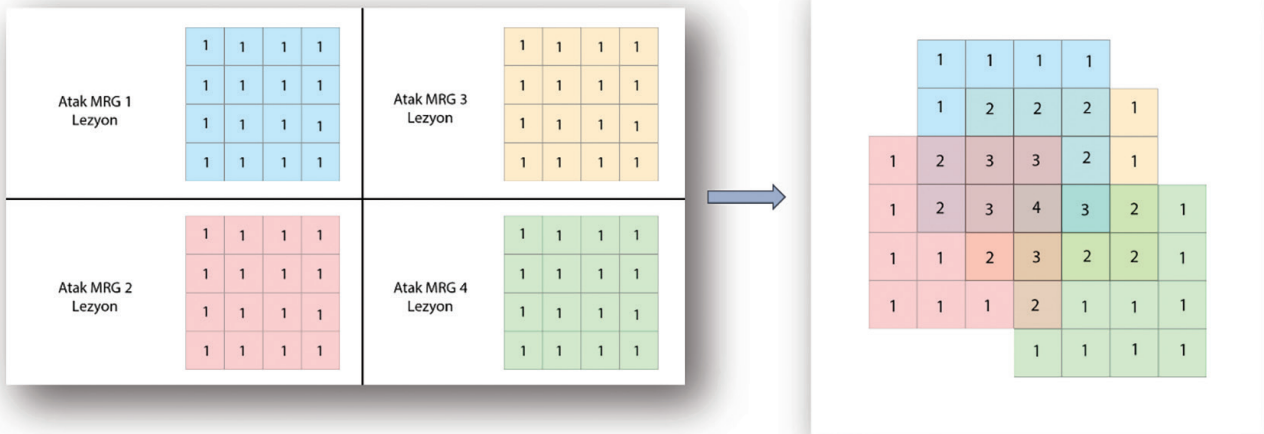


Şekil 1. Her bir birey veya inceleme için öncelikle lezyonların belirlenmesi ve işaretlenmesi gerekmektedir. Daha sonra, bu lezyonlar ortak bir uzaya hizalama ve dönüştürme yöntemleri kullanılarak standardize edilmelidir

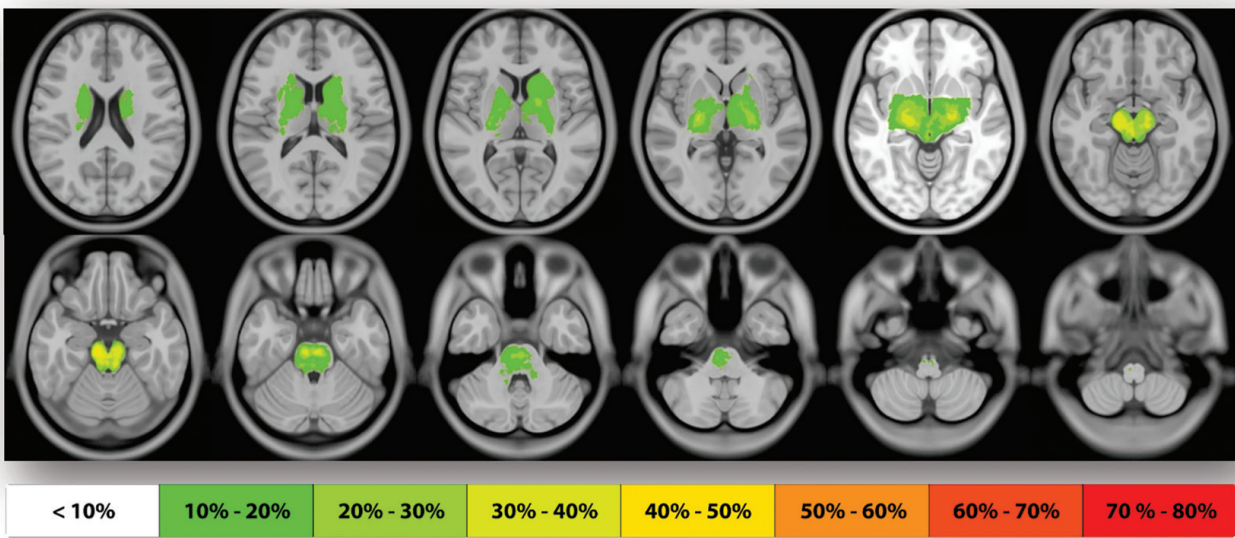
birleştirilen lezyon verileri, her vokselle için lezyon sıklığını ortaya koyan bir ısı haritasına dönüştürülür. Benzer bir yöntemle hazırlanan Nöro-Behçet hastalarının atak sırasındaki lezyon dağılımını gösteren harita buna örnek olarak verilebilir (Şekil 2, 3).

Lezyon olasılık haritası, belirli bir hasta grubunda lezyonların hangi bölgelerde ne sıklıkta görüldüğünü

görselleştiren bir analiz yöntemidir. Yeterli veri sağlandığında, hastalık alt grupları (örneğin, etiyoloji, cinsiyet, yaş grubu, prognoz farklılıkları) arasında karşılaştırmalı analizler yapmak da mümkün olmaktadır. Örneğin, parenkimal Nöro-Behçet hastalarında farklı alt gruplar arasında belirgin lezyon dağılım farklılıkları olasılık haritaları ile gösterilmiştir⁽²⁾. Bir diğer örnek ise Behçet hastalığı ile ilişkili sinüs ven



Şekil 2. Farklı bireylerde atak sırasında tespit edilen lezyon vokselleri, "1" (lezyon var) değeri ile işaretlenmiştir. Bu işaretlenmiş lezyonlar, üç boyutlu ortak bir koordinat sisteminde birleştirildiğinde, kesişim bölgeleri lezyon içeren inceleme sayısını temsil eder



Şekil 3. Parenkimal Nöro-Behçet hastalarının atak sırasında görülen lezyonlarının olasılık dağılım haritası. Lezyonların farklı anatomik bölgelerde görülme olasılıkları, renk gradyeni ile görselleştirilmiştir⁽²⁾

trombozu olan hastalar ile farklı etiyojilere bağlı sinüs ven trombozu olan hastalar arasındaki lezyon olasılık dağılım fark haritasıdır (Şekil 3, 4).

Temel Kısıtlılıklar

Standart olmayan MRG incelemelerinde hem bireyler arasında hem de aynı inceleme içinde değişkenlikler gözlenmektedir. Bu farklılıkların en önemlileri düzlemsel ve nöroanatomik varyasyonlardır. Hatta aynı inceleme içinde farklı MRG sekansları arasında bile düzlemsel farklılıklar görülebilir. Ayrıca, cihazın marka ve modeli, görüntü kalitesi, manyetik alan gücü, kesit aralığı ve kesit kalınlığı gibi birçok faktör, bu görüntülerin birleştirilmesinde ek zorluklar yaratmaktadır.

Düzlemsel ve nöroanatomik farklılıklar, standart MRG incelemelerinde bile sıkça karşılaşılan bir durumdur. Bu sorunların aşılabilmesi için çeşitli görüntü işleme ve dönüştürme yöntemleri kullanılarak görüntülerin ortak bir standart uzaya aktarılması gerekmektedir. Böylece hem bireyler hem de projeler arasında benzer koordinatlardan bahsedilmesi mümkün hale gelerek analizlerde tutarlılık sağlanabilir.

Normal popülasyona ait standart beyin MRG taslakları kullanılarak farklı incelemeler ortak bir düzleme taşınabilmektedir. Bu amaçla en yaygın kullanılan taslak, International Consortium of Brain Mapping (ICBM) 152 beyin MRG atlasıdır⁽⁴⁾. Ancak, hasta gruplarına ait MRG incelemelerinin normal popülasyonu temsil eden bu taslaklara dönüştürülmesi her zaman başarılı olmayabilir ve veri kayıpları yaşanabilir. Bu sorunu

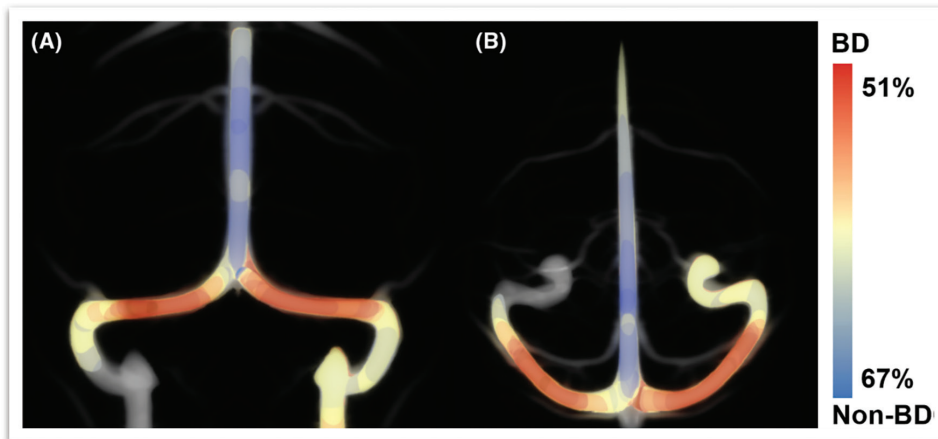
aşmak için, hasta grubunu temsil eden ortalama bir MRG görüntüsünün temel alınarak diğer bireylerin bu referans düzleme aktarılması önerilmektedir.

Lezyonların İşaretlenmesi

Nörolojik hastalıklarda, özellikle inflamatuvar merkezi sinir sistemi hastalıklarında, lezyonlar genellikle T2/FLAIR sekanslarında daha belirgin hale gelir. Ancak, lezyon belirleme süreci, hedeflenen hasta ve hastalık grubuna bağlı olarak farklı sekanslarda gerçekleştirilebilir. Örneğin, iskemik infarktların değerlendirilmesinde difüzyon ağırlıklı sekanslar, kanamaların belirlenmesinde ise gradient echo sekansları tercih edilebilir.

Lezyon işaretleme için manuel, yarı otomatik ve tam otomatik yöntemler mevcuttur. Ancak, standart olmayan MRG incelemeleri, otomatize yöntemlerin uygulanmasını zorlaştırdığından, altın standart olarak kabul edilen manuel lezyon işaretleme yöntemi tercih edilmiştir. Bu yöntem, yüksek doğruluk sağlaması açısından avantajlı olmakla birlikte, uygulama süresinin uzun olması önemli bir dezavantajdır.

Lezyon işaretleme için kullanılacak birçok ücretsiz yazılım mevcuttur. Bu çalışmada, kullanım kolaylığı ve hedefe uygunluğu nedeniyle ITK-SNAP (<http://www.itksnap.org>) tercih edilmiştir. MRG incelemeleri DICOM formatında kaydedildikten sonra, nörogörüntüleme analizlerinde yaygın olarak kullanılan Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NifTI) formatına dönüştürülmelidir. Bu dönüşüm için dcm2nii



Şekil 4. Sinüs ven trombozu olan Nöro-Behçet hastaları ile Behçet hastalığı dışındaki etiyojilere bağlı sinüs ven trombozu olan hastaların trombüs lokalizasyonlarının olasılık fark haritası. Nöro-Behçet hastalarında trombüs olasılığının daha yüksek olduğu anatomik bölgeler kırmızı, Behçet hastalığı dışı nedenlere bağlı trombüs olasılığının daha yüksek olduğu anatomik bölgeler ise mavi ile gösterilmiştir.

(A) Posterior-anterior görünüm, (B) Superior-inferior görünüm, BD: Behçet hastalığı, Non-BD: Behçet hastalığı dışı

(<https://www.nitrc.org/projects/dcm2nii/>) veya MRICroGL (<https://www.nitrc.org/projects/mricrogl>) yazılımlarındaki dönüştürme araçları kullanılabilir.

ITK-SNAP başlatıldıktan sonra, lezyon işaretlemesi yapılacak kesitlerin NifTI (*.nii) formatına dönüştürülmüş görüntüleri programa yüklenmelidir. Program içinde açılan görüntülerde lezyon sınırları poligon aracı kullanılarak belirlenir ve işaretlenen alanlar "lezyon var" bilgisi ile doldurulur. Alternatif olarak, bu işlem boya fırçası aracı ile de gerçekleştirilebilir (Şekil 5). İncelemedeki tüm kesitlerde yer alan lezyonlar bu yöntemle işaretlenerek etiketlenir ve NifTI formatında segmentasyon dosyası olarak her hasta için kaydedilir.

Beyin Dokusunun Ayrılması

MRG görüntülerinin ICBM-152 taslağına aktarılması sürecinde kullanılan algoritmaların daha doğru çalışabilmesi için, beyin dokusunun çevresindeki kafatası ve diğer anatomik yapılardan ayrıştırılması önerilmektedir. Bu işlem, farklı yöntemler ve çeşitli ücretsiz yazılımlar kullanılarak gerçekleştirilebilir.

Bu amaçla kullanılacak yazılımlardan biri, çok yönlü görüntüleme ve işleme araçları içeren 3D Slicer (<https://www.slicer.org/>) yazılımıdır. 3D Slicer, manuel, yarı

otomatik ve tam otomatik yöntemlerle beyin dokusunu çevre dokulardan ayırma imkanı sunmaktadır.

Ancak, bu çalışmada Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library (FSL) (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/>) yazılımı önerilmektedir. FSL, MacOS ve Linux tabanlı sistemlerde çalışmakla birlikte, Windows Subsystem for Linux aracılığıyla Windows işletim sistemine de entegre edilebilir.

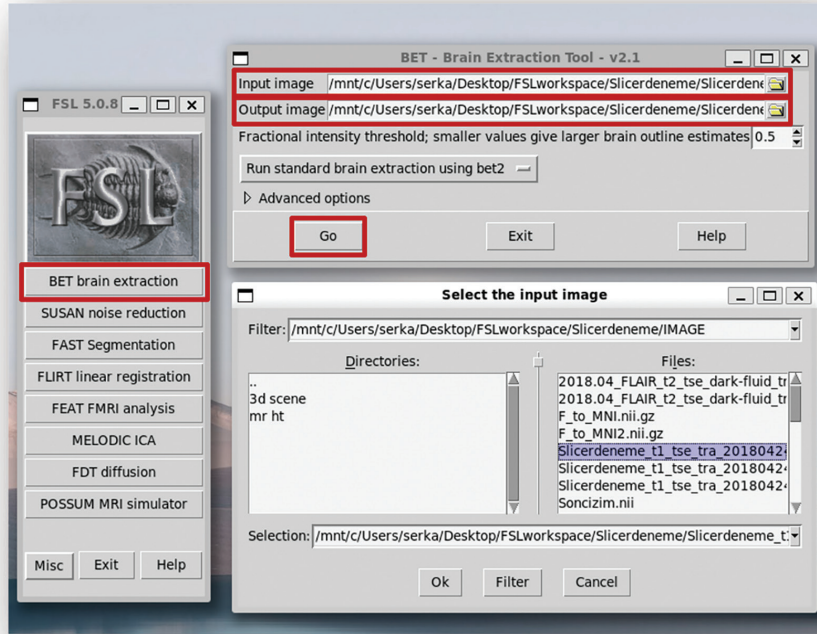
Beyin dokusunun ayrılması işlemi, FSL içindeki Brain Extraction Tool kullanılarak hızlı ve otomatik bir şekilde gerçekleştirilebilir. Şekil 6'da gösterildiği gibi, ön tanımlı parametreler bile değiştirilmeden etkili bir beyin segmentasyonu yapmak mümkündür. Bu işlem gerçekleştirilmediğinde, ilerleyen aşamalarda ICBM-152 taslağının beyin dokusu ayrılmamış versiyonlarının kullanılması gerekecektir.

Mekânsal Dönüşüm

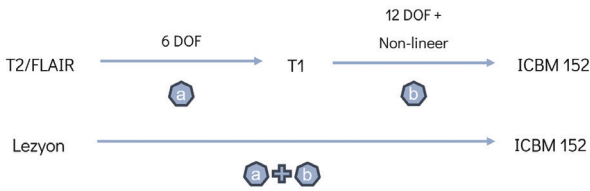
Mekânsal dönüşüm süreci, bireylere ait MRG incelemelerinin ICBM-152 beyin taslağına aktarılmasını ve bu süreçte elde edilen dönüşüm matrisleri ve deformasyon alanları kullanılarak işaretlenen lezyonların da aynı standart uzaya taşınmasını içermektedir (Şekil 7).



Şekil 5. ITK-SNAP yazılımında, otoimmün ensefalit tanılı hastanın bilateral mezyal temporal lob lezyonları, poligon ve fırça araçları kullanılarak manuel olarak işaretlenmiştir



Şekil 6. Brain Software Library yazılımında yer alan Brain Extraction Tool ile, kranyal manyetik rezonans görüntülerinde beyin dokusu, beyin dışı anatomik yapılardan ayrılmıştır



Şekil 7. T2/FLAIR kesitlerde belirlenen lezyonların, ICBM-152 beyin manyetik rezonans görüntüleme taslağına aktarılması süreci gösterilmektedir

Lineer ve Lineer Olmayan Dönüşümler

Mekânsal dönüşüm işlemleri, lineer ve lineer olmayan yöntemlerle gerçekleştirilebilir:

- Lineer dönüşümler, rotasyon, pozisyon, ölçekleme ve eğme işlemlerini kapsar.
- Aynı bireyin farklı MRG sekanslarını hizalamak için 6 serbestlik derecesi [degrees of freedom, (DOF)] içeren rotasyon ve pozisyon ayarlamaları genellikle yeterlidir.
- Farklı bireyler arasındaki lineer dönüşümler için ise 12 DOF içeren ölçekleme ve eğme işlemleri daha başarılı sonuçlar vermektedir.

- Lineer olmayan dönüşümler, görüntüleri deforme ederek hedef uzaya uyarlayan gelişmiş algoritmalar kullanılmaktadır.

T2/FLAIR ve T1 Görüntülerinin Hizalanması

Lezyonların en net görüldüğü T2/FLAIR kesitleri, aynı bireye ait T1 kesitlerine hizalanmalıdır. Bunun temel nedeni, büyük lezyonların nöroanatomik yapılar arasındaki sınırları belirsizleştirilmesi ve dönüşüm algoritmalarının bu bölgelerde düşük doğrulukla çalışabilmesidir.

Bu işlem 3D Slicer içindeki “ANTs Slicer” uzantısı, FSL içindeki FLIRT fonksiyonu veya Statistical Parametric Mapping (SPM12) (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) kullanılarak gerçekleştirilebilir.

SPM içinde yer alan “coregistration” fonksiyonu ile T2/FLAIR görüntüleri, T1 sekanslara kolaylıkla hizalanabilir. Ön tanımlı parametreler ile genellikle iyi sonuçlar elde edilebilse de, her dönüşüm sonrası elde edilen sonuçlar manuel olarak doğrulanmalı ve gerektiğinde parametreler optimize edilmelidir. Ayrıca, bu dönüşüm işlemi sırasında işaretlenen lezyonlar da aynı dönüşüm matrisleri kullanılarak eş zamanlı olarak hizalanabilir.

T1 Görüntülerin ICBM-152 Taslağına Aktarılması

T1 kesitlerin ICBM-152 beyin MRG taslaklarına aktarılması için SPM içerisindeki “normalise: estimate & write” fonksiyonu kullanılabilir. Bu süreçte, daha önce T1 görüntülerine hizalanmış olan T2/FLAIR kesitleri ve lezyonlar, aynı deformasyon alanlarını kullanarak doğrudan ICBM-152 uzayına aktarılabilir (Şekil 8).

FSL ile bu dönüşümleri gerçekleştirmek için:

- FLIRT fonksiyonu kullanılarak lineer dönüşüm yapılır.
- Ardından, FNIRT fonksiyonu ile lineer olmayan dönüşüm uygulanır.

Bu dönüşümler sırasında elde edilen matris ve deformasyon alanları, işaretlenmiş lezyonlara daha sonra uygulanmak üzere kaydedilebilir.

Lezyonların Birleştirilmesi

Tüm lezyonlar, öncelikle T2/FLAIR kesitlerden T1 görüntülerine, ardından T1 görüntüler üzerinden ICBM-152 beyin MRG taslağına aktarılmıştır (Şekil 1). Tüm incelemelerin ortak bir taslak üzerine taşınmasının ardından, bireylere ait dönüşmüş lezyonların birleştirilmesi süreci, üç boyutlu uzayda temel bir toplama işlemi olarak tanımlanabilir.

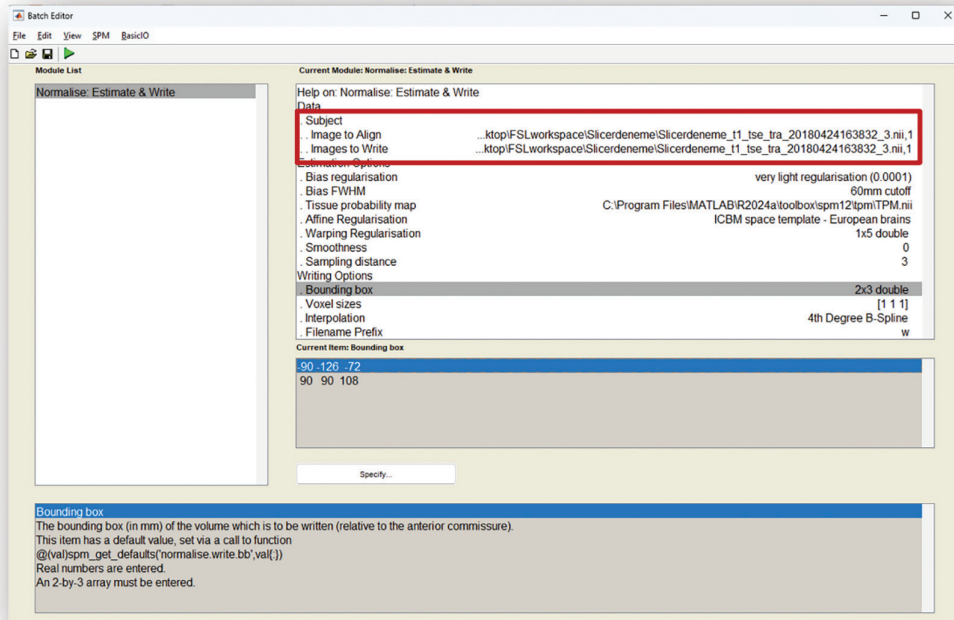
Bu işlem için MRICroGL yazılımında bulunan “create overlap image” fonksiyonu kullanılabilir. Alternatif olarak, FSL içinde yer alan fsmaths kütüphanesindeki fonksiyonlar veya Python programlama dili kullanılarak da benzer bir işlem gerçekleştirilebilir. Python ile bu işlemi yapmak için geniş dil modelleri (yapay zeka) kullanılarak ilgili kodlar yazdırılabilir.

Elde edilen toplam lezyon haritaları, MRICroGL uygulamasında farklı renk skalaları kullanılarak ısı haritalarına dönüştürülebilir. Ayrıca, aynı yazılım aracılığıyla lezyonların üç boyutlu dağılımlarını gösteren görseller oluşturulabilir.

İstatistiksel Analiz

Eğer yeterli veri mevcutsa, oluşturulan lezyon haritaları hastalık alt gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirilebilir. Bu haritalar, normalize edilerek ilgili bölgelerdeki lezyon olasılıkları belirlenebilir. Lezyon olasılık fark haritaları, farklı gruplar arasında lezyon lokalizasyonlarındaki farklılıkları göstermek için kullanılabilir.

Her bir vokselle için, lezyonu bulunan ve bulunmayan hastaların karşılaştırılması veya iki alt grup arasındaki lezyon dağılımının istatistiksel olarak değerlendirilmesi mümkündür. Ayrıca, lezyon dağılımlarının en fazla



Şekil 8. Statistical Parametric Mapping yazılımında, “normalise: estimate & write” fonksiyonunun kullanımı gösterilmektedir. Bu işlem sırasında, hizalanacak ve dönüşümü gerçekleştirilecek görüntüler ile lezyon segmentasyon verisi girdi olarak tanımlanmalıdır

farklılık gösterdiği bölgeler (region of interest) belirlenerek, bu alanlardaki hasta oranları istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılabilir.

Sonuç

Günümüzde klinik nöroloji pratiğinde MRG incelemeleri, tanı koyma ve hastalık seyrini takip etme açısından vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. Nörolojik hastalıkların kendilerine özgü karakteristik görüntüleme paternleri bulunmaktadır ve lezyon olasılık haritalama yöntemleri, bu paternlerin belirlenmesine katkı sağlayabilir.

Bu yöntemler, hastalıkların hem birbirleriyle hem de alt grupları arasındaki farklılıklarını incelemek ve hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan yapısal değişiklikleri takip etmek için güçlü bir araç sunar. Standart olmayan MRG incelemelerinden elde edilen sonuçlar, volümetrik analizler açısından bazı sınırlılıklar taşısa da lezyon lokalizasyonu ve alt grup analizleri için değerli bilgiler sağlar.

Bu yöntemlerin en önemli avantajlarından biri, özel bir programlama bilgisi gerektirmeden klinik olarak elde edilen görüntülerde uygulanabilmesidir. Lezyon olasılık haritalama yaklaşımları, giderek artan büyük ölçekli MRG verilerinden değerli bilgi üretme sürecine önemli katkılar sunacaktır.

Kaynaklar

1. Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2023. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Ankara 2025. Erişim adresi: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/50207/0/siy2023turkcepdf.pdf>. Erişim tarihi: 02.02.2025.
2. Emekli AS, Ersözlü E, Emekli MA, Gündüz T, Kürtüncü M. Lesion distribution pattern of parenchymal Neuro-Behçet's disease using probability mapping. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;58:103457.
3. Emekli AS, Doğan FU, Gündüz T, Sezgin M, Ekizoğlu E, Yeşilot N, Çoban O, Akman G, Kürtüncü M. Lesion probability map in cerebral vein thrombosis due to Behçet's disease. *Int J Rheum Dis.* 2023;26:145-150.
4. The McConnell Brain Imaging Centre, ICBM 152 Non-linear atlases. Erişim adresi: <https://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/ICBM152Nlin2009>. Erişim tarihi: 02.02.2025.

**Türk İlaç Sektörünün
güçlü kuruluşu**

**Sanovel'e bir kez daha
FDA onayı!**



Sanovel

www.sanovel.com.tr



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

TEK HÜCRENEN EVRENSEL BİLGİYE: RNA SEKANSLAMA TEKNOLOJİSİNİN GÜCÜ

Elif Şanlı

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

Tek hücre RNA dizileme (sc-RNAseq) teknolojisi çığ gibi değişen ve büyüyen hızıyla son yılların en güçlü ve vazgeçilmez araştırma metodlarından birisi haline gelmiştir. Tek bir hücrenin içeriğindeki mRNA bilgisini deşifre ederek hücrenel heterojeniteyi, hücre alt gruplarını ve dinamik biyolojik süreçlerdeki moleküler değişiklikleri çok boyutlu analizlerle detaylı bir şekilde ortaya koyar. İlk olarak 1992 yılında Eberwine ve ark.⁽¹⁾ tarafından yapılan çalışmada sıçan nöronunda tek hücre gen ekspresyonundan bahsedilmiştir. Tang ve ark.⁽²⁾, tek hücre dizileme teknolojisini kullanarak 2009 yılında tek bir fare blastomer hücresinin gen ekspresyon profilini ve daha önce bilinmeyen transkript kesim noktalarını ortaya koymuş, bu teknoloji 2013 yılında "Nature Methods" tarafından yılın metodu seçilmiştir⁽³⁾. Araştırma verilerinin açık kaynaklarda paylaşılması, bilimin sınırlarını genişleterek literatüre anlamlı katkılar sağlamış ve yeni araştırmaların önünü açmıştır. Başlangıçta oldukça karmaşık, maliyetli ve veri analizi açısından yüksek düzeyde uzmanlık gerektiren bir yöntem gibi görünse de zamanla daha ekonomik, yüksek verimlilik ve üstün çözünürlük sunan alternatif yaklaşımlar geliştirilmiştir.

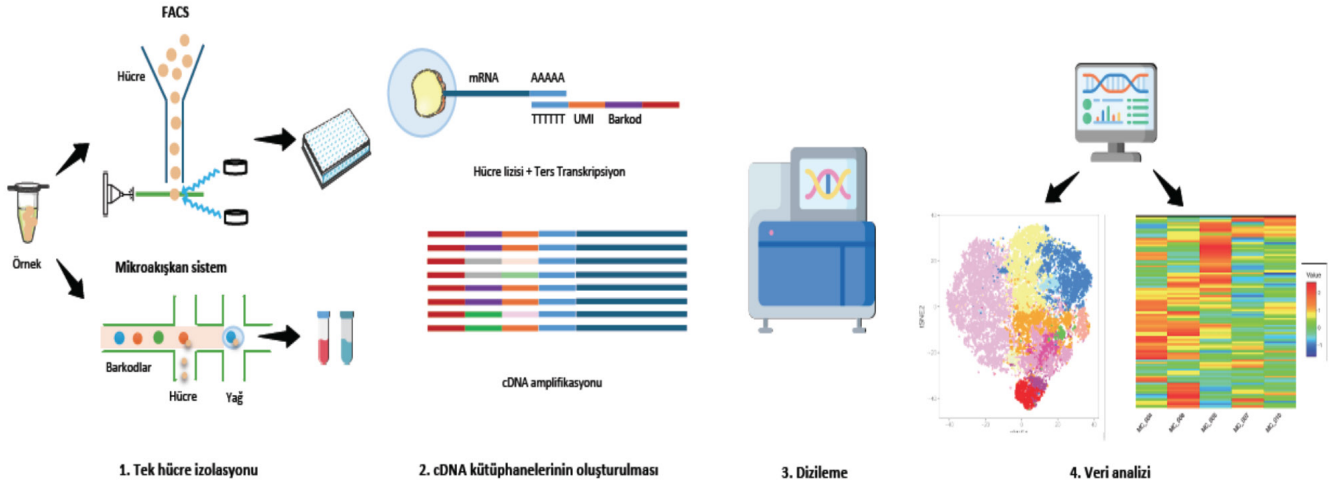
Peki, sc-RNAseq yöntemini bu kadar önemli bir hale getiren nedir? Önceki teknolojilerde yaygın olarak kullanılan mikroarray ve toplu (bulk) RNAseq dizileme yöntemleri, bir örnekteki tüm hücrelerin toplam RNA'sı üzerinden ortalama gen ekspresyon profillerini ortaya koysa da hücreler arası farklılıkları ve değişimleri incelemede yetersiz kalmaktadır⁽⁴⁾. Genetik olarak özdeş hücreler, intrinsik düzenleyici mekanizmalardaki rastgele değişimlerin etkisiyle farklı gen ekspresyon profilleri sergileyebilir⁽⁵⁾. Hücrelerin genomik, transkriptomik, proteomik, epigenomik ve metabolomik düzeylerdeki özellikleri, hücrenel heterojenliğin temelini oluşturmakta ve bu karmaşıklığın anlaşılması için tek hücre düzeyinde derinlemesine analizleri zorunlu kılmaktadır. Bununla birlikte, tek bir hücrenin

içeriğindeki yalnızca 10 pikogram (pg) gibi düşük RNA konsantrasyonları ve bu RNA'nın maksimum %5'inin transkripte edilebiliyor olması, geleneksel dizileme yöntemlerinin başlangıç materyali açısından yetersiz kalmasına neden olmuştur⁽⁶⁾. Ayrıca, geleneksel yöntemler, nadir hücre gruplarını ve dinamik süreçleri (örneğin, hücre proliferasyonu, gelişimi, farklılaşması veya hastalık durumlarını) hücre düzeyinde ayırt edemediği gibi, düşük seviyede ifade edilen genleri tespit etme konusunda da yetersiz kalmaktadır. Son yıllardaki teknolojik devrimler, sc-RNAseq'i biyolojideki temel sorunlara çığır açan bir çözüm olarak ön plana çıkarmıştır. Bu yenilikçi teknoloji, geleneksel dizilemede karşılaşılan heterojenite ve tek hücreye özgü bilgi kaybı gibi problemlerin üstesinden gelmekle kalmaz, aynı zamanda gelişmiş hesaplamalı yöntemlerle bilim dünyasına yeni olasılıklar ve keşif yolları sunar.

Bu yazıda, öncelikle sc-RNAseq teknolojisinin çalışma prensibi ve deneysel aşamaları detaylı bir şekilde ele alınacak, ardından bu yenilikçi yöntemin kullanım alanlarına alanındaki güncel gelişmelere ışık tutulacaktır.

scRNAseq Prensipleri ve Deneysel Tasarımı

Transkriptomlar, hücrenin genomik bilgisinin proteinlere dönüştürülmesindeki ilk adımı temsil eden ve tüm mRNA varyantlarını içeren bir koleksiyondur. Transkriptomların dizilenmesi, bu mRNA koleksiyonlarından cDNA kütüphanelerinin oluşturulması prensibine dayanır. Bu süreçte, tek hücrenin hassas bir şekilde izole edilmesi ve her bir hücreden elde edilen materyalin eşit oranda amplifiye edilmesi kritik öneme sahiptir. Genel olarak, deneysel süreç şu aşamaları içerir: tek hücre izolasyonu, hücre lizisi, mRNA'nın cDNA'ya ters transkripsiyonu ve amplifikasyonu, cDNA kütüphanelerinin hazırlanması, dizileme ve elde edilen verilerin analizi (Şekil 1)⁽⁵⁾.



Şekil 1. Tek hücre RNA dizileme teknolojisi iş akışı

Tek Hücre İzolasyonunda Modern Yaklaşımlar

Tek hücrenin yakalanmasında güncel olarak akım sitometri [Fluorescence-Activated Cell Sorting (FACS)], manyetik boncuklarla hücre ayırma (MACS), lazer yakalama mikrodiseksiyonu (LCM), manuel mikro-manipülasyon, mikroakışkan sistemler ve damlacık tabanlı teknolojiler kullanılmaktadır. Hücre yakalama platformları, kullanılan teknolojiye bağlı olarak damlacık tabanlı (droplet-based) ve plaka tabanlı (micro/nano-well based) sistemler olarak sınıflandırılabilir⁽⁷⁾. FACS ve MACS, hücre izolasyonunda sık kullanılan yöntemlerdir. FACS, floresan işaretli monoklonal antikorlar kullanarak hücreleri boyut, granülarite ve floresan özelliklerine göre ayırırken, MACS yalnızca hücre membranına özgül antikorlarla çalışır. Her iki yöntem de bilinen hücre grupları ve ticari antikorlarla sınırlıdır. LCM ise mikroskop altında tek hücrenin belirlenmesi, termoplastik polimerle kaplanması ve lazer atımıyla hücre-polimer bileşiminin çıkarılması prensibine dayanır⁽⁸⁾. Mekânsal bilgiyi koruma avantajı sunmasına rağmen, pratiklik, verimlilik ve zaman kullanımı açısından sınırlamalara sahiptir. Mikroakışkan sistemler ya da diğer adıyla “lab-on-a-chip” bu alanda en sık tercih edilen teknolojilerden biridir. Hidrokinamik hücre tuzakları, yağ içinde damlacık bazlı yöntemlerden yararlanır. Hücre büyüklüğüne uygun olarak 10-100 µm arasında ayarlanabilir kanallardan oluşan reaksiyon hızı yüksek sistemlerdir. Özellikle, inert taşıyıcı yağ içine hücrelerin hapsedilmesi ile oluşturulan mikro damlacık temelli yöntem kontaminasyon riskini düşürmesi açısından ön plana çıkmaktadır⁽⁹⁾. Çalışma tasarımına uygun

yöntemlerle hücrelerin yakalanmasının ardından, mRNA'lara erişim sağlamak amacıyla hücre membranı lizis ile parçalanır. Bu aşamada, konsantrasyonu ve dizisi önceden bilinen spike-in RNA'lar ortama eklenebilir. Her platformla tam uyumlu olmayan (örneğin, damlacık tabanlı sistemler) bu moleküller, her hücrede eşit miktarda bulunmaları sayesinde, veri analizinde normalizasyon aşamasında teknik varyasyonları azaltmak için değerli bir referans kaynağı olarak işlev görür⁽¹⁰⁾.

cDNA Amplifikasyonu, cDNA Kütüphanelerinin Oluşturulması ve Dizileme

cDNA kütüphanelerinin oluşturulmasında, RNA'nın verimli bir şekilde cDNA'ya dönüştürülmesi ve amplifikasyonu kritik bir adımdır. Genellikle poli(A) kuyruğuna bağlanan oligo(dT) veya rastgele primerler kullanılarak RNA ilk zincir cDNA'ya dönüştürülür. Bu primerler adaptör dizileri, hücre etiketleri ve enzim kesim bölgeleri içerebilir (10). Benzersiz moleküler tanımlayıcılar (UMI), her mRNA molekülü için rastgele barkodlar oluşturularak amplifikasyon yanlılığını azaltır ve yalnızca UMI'lar sayılarak daha doğru sonuçlar elde edilir (11). İlk zincir tamamlandıktan sonra cDNA amplifiye edilir ve uygun dizi etiketleri ile fragmanlara ayrılarak kütüphaneler hazırlanır. Bu süreçte, geleneksel PCR, T7-*in vitro* transkripsiyon ve Phi29 DNA polimeraz aracılı RNA amplifikasyonu gibi tüm transkriptom amplifikasyonu yöntemleri kullanılır. Yöntemler transkripsiyon hızı, amplifikasyon hata oranları ve duyarlılık gibi parametreler açısından farklı avantajlar sunar ve SMART-seq, STRTseq, CEL-seq, Quartz-seq gibi



platformlarla uyumlu şekilde çalışır^(9, 10, 12).

Kütüphaneler oluşturulduktan sonra dizileme aşamasına geçilir ve bu aşamanın etkinliği, veri kümesinin boyutu (hücre sayısı) ve okuma derinliği (her hücreden dizilenecek transkript sayısı) gibi parametrelerle belirlenir. Bu parametreler, çalışmanın amacı, hücre tipi, heterojenlik düzeyi ve hedef genlerin ifade seviyelerine göre optimize edilmelidir. Ayrıca RNA degradasyonu, amplifikasyon yanlılıkları ve yığın etkileri gibi teknik zorluklar da göz önünde bulundurulmalıdır⁽¹⁰⁾. Hücre başına 10.000-50.000 okuma genellikle karışık hücre popülasyonlarında yansız bir hücre sınıflandırması için yeterlidir⁽¹³⁾. Ancak, nadir hücre tiplerini tespit etmek için hücre sayısı artırılırken, okuma derinliğinin azalacağı ve her hücreden elde edilecek bilgi miktarının sınırlı olacağı unutulmamalıdır. Hücre sayısı, dizileme cihazının kapasitesi, okuma sayısı ve kalite kontrol aşamasında elenecek oranlar dikkate alınarak belirlenir. En yaygın kullanılan yeni nesil dizileme platformları arasında 10xGenomics Chromium, Smart-seq/Smart-seq2, Drop-seq, CEL-Seq/CEL-Seq2 ve Fluidigm C1 yer almaktadır⁽¹⁴⁾. Projenin hedefleri, bütçesi ve hücre popülasyonunun özelliklerine bağlı olarak platform seçimi yapılabilir. Geniş ölçekli ve maliyet etkin çalışmalar için 10xGenomics Chromium tercih edilirken, Smart-seq2 daha detaylı ve derinlemesine analizler için öne çıkmaktadır.

Kalite Kontrolü ve Veri Analizi

scRNA-Seq verilerinin analizi, ham verilerin işlenmesiyle başlayarak, dizilerin referans genomla hizalanması, kalite kontrolü, miktar belirleme, normalizasyon, karıştırıcı faktörlerin elimine edilmesi, boyut indirgeme, kümeleme ve aşağı akış analizlerini kapsayan çok aşamalı bir süreci içerir⁽¹²⁾. İlk adımda, ham RNA dizilerinin genomun hangi bölgelerini temsil ettiğini belirlemek amacıyla, UCSC Genome Browser⁽¹⁵⁾ veya Ensembl.org⁽¹⁶⁾ gibi veri kaynaklarından elde edilen model organizma referans genomlarına hizalama yapılır⁽¹⁰⁾.

Dizileme verilerinin doğru analiz edilebilmesi için ham ve hizalanmış okumalarda belirli kalite standartlarının sağlanması gerekir. Düşük hücre sayıları nedeniyle yüksek okuma kalitesi ve teknik gürültünün azaltılması kritik öneme sahiptir. Yönteme bağlı olarak, kütüphane hazırlığı veya dizileme sonrasında kuyularda yakalanan hücrelerin sayısı ve sağlığı değerlendirilebilir. Hasarlı hücrelerde sitoplazma ve metabolizma ile ilişkili mRNA'lar kaybolurken, mitokondriyal mRNA korunur⁽⁵⁾.

Bu nedenle, bu tür hücrelerden elde edilen yanıltıcı veriler filtrelenerek analiz dışında bırakılır. Ayrıca, düşük transkript sayıları, yetersiz amplifikasyon verimliliği, düşük girdi materyali, adaptör diziler ve birden fazla lokusa eşlenen okumalar da analizden çıkarılmalıdır^(10, 17).

Filtreleme sonrasında, her hücreden gelen hizalanmış genlerin farklı transkript sayıları elde edilir. Bu sayıların mutlak bir değere oranlanarak RNA konsantrasyonuna normalize edilmesi amaçlanır. Teknik varyasyonu ve gürültüyü azaltmak, hücreler arasındaki farklılıkların güvenilir şekilde karşılaştırılabilmesi için kritik öneme sahiptir⁽¹⁸⁾. Normalizasyon için kullanılan yöntemler global ölçeklendirme yöntemleri [log normalizasyon, karekök (root-square) normalizasyon], genelleştirilmiş doğrusal modeller (Pearson residuals), karma yöntemler (SCTransform, Combat-seq) ve makine öğrenmesi temelli (DeepImpute) yöntemler şeklinde sınıflandırılabilir^(19, 20). Çalışma tasarımına (örneğin, kütüphane büyüklüğü, RNA içeriği, hücreler arası varyasyonlar) bağlı olarak farklı normalizasyon teknikleri ve yazılım araçları kullanılabilir. Örneğin, başlangıçta eklenen spike-in RNA'ların dizilenen RNA sayılarıyla oranlanmasıyla ölçeklendirme katsayısı (scaling factor) hesaplanarak transkript sayıları normalize edilebilir. Yığın etkilerini azaltmak için ise her hücreden rastgele eşit sayıda transkriptin seçildiği aşağı örnekleme (down-sampling) yöntemi uygulanabilir⁽¹⁰⁾. Veri setinin boyutuna ve analiz gereksinimlerine göre R ve Python tabanlı Seurat, Scran, SCnorm ve Scanpy paketleri sıkça tercih edilir⁽¹⁹⁾.

Normalizasyon sonrası veri setleri ile çeşitli analizler yapılabilir. Örneğin, boyut indirgeme (Dimensionality Reduction) analizi, yüksek boyutlu verilerin 2D, 3D gibi düşük boyutlara indirgenerek görselleştirilmesine olanak sağlar⁽¹⁴⁾. Kümeleme (Clustering) analizlerinde ise gen ekspresyon profillerine göre hücre alt grupları ve nadir hücreler tanımlanabilir. Bu amaçla en sık kullanılan algoritmalar Seurat paketi içinde Temel Bileşen Analizi (Principal Component Analysis), t-dağıtılmış Stokastik Komşu Gömme (t-distributed Stochastic Neighbor Embedding), ve Tekdüze Manifold Yaklaşımı ve Projeksiyonu'dur (Uniform Manifold Approximation and Projection)^(17, 21). Diferansiyel gen ekspresyonu analizi (Differential Gene Expression Analysis), hücre soy belirleme (Trajectory Inference/Pseudotime Analysis), pathway analizi, hücre içi ve hücreler arası iletişim (Cell-Cell Communication Analysis), mekânsal analiz ve multi-omik entegrasyon (Spatial Analysis and Multi-Omics Integration) gibi analizler, birçok araştırma sorusuna yanıt sunabilir⁽¹⁴⁾.

Ayrıca, açık erişim veri tabanlarından yararlanarak kendi veri setlerinizi mevcut scRNA-seq verileriyle entegre edebilir, insan ya da diğer türlere ait hücre gruplarını ve farklı hastalardan elde edilen verileri analiz edebilirsiniz. Öne çıkan açık erişim veri tabanlarından bazıları şunlardır: tüm insan hücre tiplerinin kataloglandığı Human Cell Atlas⁽²²⁾, 21 türe ait gen ekspresyon profillerini içeren Single Cell Expression Atlas⁽²³⁾, immün hücrelere odaklanan JingleBells⁽²⁴⁾, insan kanseri çalışmaları için özelleşmiş CancerSEA⁽²⁵⁾, ve scRNA-seq verilerini diğer omik veri setleriyle birlikte sunan Single Cell Atlas⁽²⁶⁾. Son olarak, GitHub gibi platformlar, scRNA-seq veri setleri için kod, algoritma geliştirme, analiz pipeline'ları ve açık kaynaklı araçların paylaşımı açısından değerli bir kaynaktır.

scRNAseq Kullanım Alanları ve Güncel Gelişmeler

Tek hücre RNA-seq, doku ve organlardaki hücre popülasyonlarının farklı zamanlardaki gelişimini karakterize etme imkânı sunar ve embriyonik gelişim gibi kritik süreçlerin anlaşılmasını sağlar. Örneğin, insan beyninin gelişimsel transkriptom haritası scRNA-seq ile çıkarılmıştır⁽²⁷⁾. Altmış sekiz insan fetüsü ve yetiştikten alınan doku örnekleriyle yapılan bir çalışmada, beyin damarlarının moleküler atlası oluşturularak gelişimsel ve patolojik süreçlerdeki değişimler ortaya konmuştur⁽²⁸⁾. Farelerde yapılan başka bir scRNA-seq çalışması, durağan ve aktif nöral kök hücreleri (NSC) tanımlayarak, beyin iskemisi sırasında interferon gama sinyalizasyonu ile durağan NSC'lerin aktivasyonunu göstermiştir⁽²⁹⁾. Ayrıca, vasküler endotelial büyüme faktörünün, CD133+ ependimal NSC'leri aktive ederek temel fibroblast büyüme faktörü ile nöral soy farklılaşmasını ve göçünü tetiklediği gösterilmiştir⁽³⁰⁾.

Tek nükleotid varyasyonları (SNV) ve kopya sayısı varyasyonları gibi somatik mutasyonları ifade eden parametreler de scRNAseq ile tek hücre çözünürlüğünde ele alınabilmektedir⁽³¹⁾. Örneğin, yaşlanma ile DNA'da biriken somatik mutasyonların, nörodejenerasyonu hızlandırdığı bilinmektedir. Prefrontal korteks ve hipokampus bölgelerinden alınan nöronal DNA'larda yapılan scRNAseq genom-çaplı somatik SNV taraması hipokampüste daha yoğun olmak üzere nöronlarda SNV'lerin biriktiğini göstermiştir⁽³²⁾. Benzer şekilde, hücre mutasyon süreçleri ve tümör oluşum mekanizmaları moleküler düzeyde açıklanabilir ve tümör mikroçevresinin haritası oluşturabilir. Güncel çalışmalarda, glioblastomanın (GBM) yüksek intratümoral heterojenitesi ve tümör mikroçevresinin

tedavi direncine olan katkısı ortaya konmuştur. İlk ve tekrarlayan GBM'lerin analiz edildiği bu araştırmalar, mezenkimal fenotipe geçiş, kök hücre ve hücre döngüsü ile ilişkili genlerin yukarı regülasyonu, mikrogliya oranındaki azalma ve O6-metilguanin DNA metiltransferaz ile ilişkili sinyal yollarının aktivasyonu gibi bulgularla, tedaviye direnç mekanizmalarını ve tümör mikroçevresi ile kan-beyin bariyeri etkileşimlerini detaylandırmıştır^(33, 34). Bu bulgular, yeni tanısal ve terapötik biyobelirteçlerin keşfi ile ilaç direnci mekanizmalarının aydınlatılması açısından oldukça önemlidir. Ayrıca, farklı hücre gruplarının hedeflenmesi ile yeni kombine tedavi stratejileri geliştirilebilir⁽¹²⁾.

Otoimmün süreçlerin daha iyi anlaşılmasında, T hücre reseptörleri ve B hücre reseptörleri repertuarlarının V(D)J kütüphaneleriyle profillemesi, adaptif bağışıklık sisteminin antijen tanıma kapasitesini şekillendiren genetik çeşitliliği ortaya koymaktadır. Bu yöntem, antijen özgüllüğünün tespiti, klonal çeşitlilik ve genişleme gibi süreçlerin yanı sıra otoimmünite, enfeksiyon ve kanser gibi bağışıklıkla ilişkili hastalıklarda genetik ve hücresel temellerin kapsamlı bir şekilde analiz edilmesine olanak tanır. Antijen tanıma mekanizmalarının haritalanması, immünoterapiler ve aşı tasarımına önemli katkılar sağlayabilir⁽³⁵⁾. scRNA-seq yaklaşımları ise, otoimmün hastalıklarda etkili olan patojenik otoreaktif B hücrelerini tanımlayarak, bu hücreleri hedef alan daha hassas, etkili ve bireyselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesini mümkün kılmaktadır⁽³⁵⁾. Buna ek olarak, post-mortem dokular ve insan organoidleri kullanılarak yapılan scRNA-seq çalışmaları, multipl skleroz, epilepsi, Alzheimer, otizm, majör depresif bozukluk, amyotrofik lateral skleroz ve şizofreni gibi nörolojik ve psikiyatrik hastalıklara ilişkin yeni moleküler anlayışlar sunmaktadır. Bu çalışmalar, hücreye özgü gen ekspresyon değişikliklerini ortaya koyarak, tanı ve tedaviye yönelik yeni hedef moleküllerin keşfi için değerli bir altyapı sağlamaktadır⁽³⁶⁾.

Sonuç olarak, scRNA-seq, sitoplazma ve nükleustaki tüm mRNA varyantlarını düşük hücre sayılarıyla hassas bir şekilde yakalayabilen, tek hücre çözünürlüğünde işleyerek nadir hücre tipleri ve gen transkriptlerini derinlemesine profileyebilen son derece güçlü bir teknolojidir. Kanser, gelişimsel biyoloji, nörobiyoloji, immünoloji, rejeneratif tıp, ilaç geliştirme, hastalık modelleme, mikrobiyom araştırmaları ve *in vitro* fertilizasyon gibi çok çeşitli alanlarda biyolojik süreçlerin moleküler düzeyde anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Modern immünoloji araştırmalarında ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının geliştirilmesinde çığır açan bir araç olan scRNA-seq,



hücrel heterojenliğin ve dinamik biyolojik süreçlerin moleküler temellerini ortaya koymaktadır. Ancak, deney tasarımı ve analizlerin karmaşıklığı, yüksek maliyetler ve biyoinformatik yöntemlerin henüz tam olarak standardize edilmemiş olması gibi zorluklar, bu teknolojinin uygulanabilirliğini sınırlandırmaktadır. Bununla birlikte, hızla gelişen biyoinformatik araçlar ve teknolojik ilerlemeler, bu engelleri aşmak için çözümler sunmaktadır. Gelecekte, genomik, epigenomik ve metabolomik gibi diğer omik disiplinlerin scRNA-seq ile entegre edilmesi, insan beyninin ve hastalık süreçlerinin karmaşıklığını daha kapsamlı bir şekilde anlamamızı sağlayacaktır. Bu alanda uzmanlaşan araştırmacılar, yalnızca teknik ve analitik yetkinliklerini artırmakla kalmayacak, aynı zamanda biyomedikal araştırmaların yönünü belirleyerek gelecekteki bilimsel gelişmelere öncülük etme fırsatını yakalayacaklardır. scRNA-seq ve türevleri, bilimsel araştırmaları daha sağlam bir zemine oturtturarak biyolojinin henüz keşfedilmemiş alanlarını aydınlatmaya ve yeni olasılıkları ortaya çıkarmaya devam edecektir.

Kaynaklar

1. Eberwine J, Finnell RH, Zukin RS. Analysis of gene expression in single live neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;3010-3014.
2. Tang F, Barbacioru C, Wang Y. mRNA-Seq whole-transcriptome analysis of a single cell. *Nat Methods*. 2009;377-382.
3. Method of the Year 2013. *Nat Methods*. 2014;1.
4. Li X, Wang C-Y. From bulk, single-cell to spatial RNA sequencing. *Int J Oral Sci*. 2021;36.
5. Cuevas-Diaz Duran R, Wei H, Wu JQ. Single-cell RNA-sequencing of the brain. *Clin Transl Med*. 2017;e20.
6. Liu N, Liu L, Pan X. Single-cell analysis of the transcriptome and its application in the characterization of stem cells and early embryos. *Cell Mol Life Sci*. 2014;2707-2715.
7. Sant P, Rippe K, Mallm J-P. Approaches for single-cell RNA sequencing across tissues and cell types. *Transcription*. 2023;127-145.
8. Espina V, Milia J, Wu G, Cowherd S, Liotta LA. Laser Capture Microdissection. In: Taatjes DJ, Mossman BT, editors. *Cell Imaging Techniques: Methods and Protocols*. Humana Press; 2006. p. 213-229.
9. Zhou W, Liu L, Zhang Y. Microfluidics applications for high-throughput single cell sequencing. *J Nanobiotechnology*. 2021;312.
10. Grün D, van Oudenaarden A. Design and analysis of single-cell sequencing experiments. *Cell*. 2015;799-810.
11. Kivioja T, Vähä-Koskela M, Aho T. Counting absolute numbers of molecules using unique molecular identifiers. *Nat Methods*. 2012;72-74.
12. Wang S, Xu H, Xue M. The Evolution of Single-Cell RNA sequencing technology and application: progress and perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023;2943.
13. Haque A, Engel J, Teichmann SA, Lönnberg T. A practical guide to single-cell RNA-sequencing for biomedical research and clinical applications. *Genome Med*. 2017;75.
14. Balzer MS, Ma Z, Zhou J, Abedini A, Susztak K. How to get started with single cell RNA sequencing data analysis. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2021;1279-1292.
15. Meyer LR, S. D., R. T., et al. The UCSC Genome Browser database: extensions and updates 2013. *Nucleic Acids Res*. 2013;D64-D69.
16. Cunningham F, Amode MR, Barrell D, Beal K, Billis K, Brent S, Carvalho-Silva D, Clapham P, Coates G, Fitzgerald S, Gil L, García Girón C, Gordon L, Hourlier T, Hunt SE, Janacek SH, Johnson N, Juettemann T, Kähäri AK, Keenan S, Martin FJ, Maurel T, McLaren W, Murphy DN, Nag R, Overduin B, Parker A, Patricio M, Perry E, Pignatelli M, Riat HS, Sheppard D, Taylor K, Thormann A, Vullo A, Wilder SP, Zadissa A, Aken BL, Birney E, Harrow J, Kinsella R, Muffato M, Ruffier M, Searle SMJ, Spudich G, Trevanion SJ, Yates A, Zerbino DR, Flicek P. Ensembl 2015. *Nucleic Acids Res*. 2015;D662-D669.
17. Su M, Pan T, Chen QZ, Zhou WW, Gong Y, Xu G, Yan HY, Li S, Shi QZ, Zhang Y, He X, Jiang CJ, Fan SC, Li X, Cairns MJ, Wang X, Li YS. Data analysis guidelines for single-cell RNA-seq in biomedical studies and clinical applications. *Mil Med Res*. 2022;68.
18. Lytal N, Ran D, An L. Normalization methods on single-cell RNA-seq data: an empirical survey. *Front Genet*. 2020;41.
19. Cuevas-Diaz Duran R, Wei H, Wu J. Data normalization for addressing the challenges in the analysis of single-cell transcriptomic datasets. *BMC Genomics*. 2024;444.
20. Ahlmann-Eltze C, Huber W. Comparison of transformations for single-cell RNA-seq data. *Nat Methods*. 2023;665-672.
21. Andrews TS, Kiselev VY, McCarthy D, Hemberg M. Tutorial: guidelines for the computational analysis of single-cell RNA sequencing data. *Nat Protoc*. 2021;1-9.
22. Regev A, Teichmann SA, Lander ES, Amit I, Benoist C, Birney E, Bodenmiller B, Campbell P, Carninci P, Clatworthy M, Clevers H, Deplancke B, Dunham I, Eberwine J, Eils R, Enard W, Farmer A, Fugger L, Göttgens B, Hacohen N, Haniffa M, Hemberg M, Kim S, Klenerman P, Kriegstein A, Lein E, Linnarsson S, Lundberg E, Lundeberg J, Majumder P, Marioni JC, Merad M, Mhlanga M, Nawijn M, Netea M, Nolan G, Pe'er D, Phillipakis A, Ponting CP, Quake S, Reik W, Rozenblatt-Rosen O, Sanes J, Satija R, Schumacher TN, Shalek A, Shapiro E, Sharma P, Shin JW, Stegle O, Stratton MJ, Stubbington MJT, Theis FJ, Uhlen M, van Oudenaarden A, Wagner A, Watt F, Weissman J, Wold B, Xavier R, Yosef N. Human Cell Atlas Meeting Participants (2017). *The Human Cell Atlas*. eLife. 2017;6:e27041.
23. Papatheodorou I, Moreno P, Manning J, Fuentes AM, George N, Fexova S, Fonseca NA, Füllgrabe A, Green M, Huang N, Huerta L, Iqbal H, Jianu M, Mohammed S, Zhao L, Jarnuczak AF, Jupp S, Marioni J, Meyer K, Petryszak R, Prada Medina CA, Talavera-López C, Teichmann S, Vizcaino JA, Brazma A. Expression Atlas update: from tissues to single cells. *Nucleic Acids Res*. 2020;D77-D83.
24. Ner-Gaon H, Melchior A, Golan N, Ben-Haim Y, Shay T. JingleBells: A Repository of immune-related single-cell RNA-sequencing datasets. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2017;3375-3379.
25. Yuan H, Yan M, Zhang G, Liu W, Deng C, Liao G, Xu L, Luo T, Yan H, Long Z, Shi A, Zhao T, Xiao Y, Li X. CancerSEA: a cancer single-cell state atlas. *Nucleic Acids Res*. 2019;D900-D908.

26. Pan L, Parini P, Tremmel R, Loscalzo J, Lauschke VM, Maron BA, Paci P, Ernberg I, Tan NS, Liao Z, Yin W, Rengarajan S, Li X; SCA Consortium. Single Cell Atlas: a single-cell multi-omics human cell encyclopedia. *Genome Biol.* 2024;104.
27. Armand EJ, Li J, Xie F, Luo C, Mukamel EA. Single cell sequencing of brain cell transcriptomes and epigenomes. *Neuron.* 2021;11-26.
28. Wälchli T, Zinner B, Hoegger P, Reitz C, Hashemi E, Jacob M, Stokkeland M, Vieu M, Combe L, Belle M, Benzine J, Ganss B, Lützkendorf S, Schwarz T, Mörbe U, Remme B, Tönnies J, Klapper W, Nitzsche T, Albrecht S, Schmidt K, Rieckmann A, Ziegler C, Bastian M, Baeckström D, Kalita A, Rickert U, Schröder K, Moser D, Hain J, Heine W, Müller S, Wirth T, Mair G, Kochetkova I, Felsenstein L, Schreiber M, Krey A, Ruettinger J, Bader A, Nienhaus T, Lohr A, Scheffler M, Ziegler A, Riemann J, Bickel M, Fleischer K, Treiber C, Sperling L, Köhler B, Roeser J, Müller U, Reinhard J, Bohländer S, Schmidt K, Marbach S. Single-cell atlas of the human brain vasculature across development, adulthood and disease. *Nature.* 2024;603-613.
29. Llorens-Bobadilla E, Zhao S, Baser A, Saiz-Castro G, Zwadlo K, Martin-Villalba A. Single-cell transcriptomics reveals a population of dormant neural stem cells that become activated upon brain injury. *Cell Stem Cell.* 2015;329-340.
30. Luo Y, Coskun V, Liang A, Yu J, Cheng L, Ge W, Shi Z, Zhang K, Li C, Cui Y, Lin H, Luo D, Wang J, Lin C, Dai Z, Zhu H, Zhang J, Liu J, Liu H, deVellis J, Horvath S, Sun YE, Li S. Single-cell transcriptome analyses reveal signals to activate dormant neural stem cells. *Cell.* 2015;1175-1186.
31. He X, Memczak S, Qu J, Belmonte JCI, Liu G-H. Single-cell omics in ageing: a young and growing field. *Nat Metab.* 2020;293-302.
32. Lodato MA, Rodin RE, Bohrsen CL, Coulter ME, Barton AR, Kwon M, Sherman MA, Vitzthum CM, Luquette LJ, Yandava CN, Yang P, Chittenden TW, Hatem NE, Ryu SC, Woodworth MB, Park PJ, Walsh CA. Aging and neurodegeneration are associated with increased mutations in single human neurons. *Science.* 2018;555-559.
33. Wang L, Jung J, Babikir H, Shamardani K, Jain S, Feng X, Gupta N, Rosi S, Chang S, Raleigh D, Solomon D, Phillips JJ, Diaz AA. A single-cell atlas of glioblastoma evolution under therapy reveals cell-intrinsic and cell-extrinsic therapeutic targets. *Nat Cancer.* 2022;1534-1552.
34. Wu H, Guo C, Wang C, Xu J, Zheng S, Duan J, Li Y, Bai H, Xu Q, Ning F, Wang F, Yang Q. Single-cell RNA sequencing reveals tumor heterogeneity, microenvironment, and drug-resistance mechanisms of recurrent glioblastoma. *Cancer Sci.* 2023;2609-2621.
35. Nicholas CA, Smith MJ. Application of single-cell RNA sequencing methods to develop B cell targeted treatments for autoimmunity. *Front Immunol.* 2023;1103690.
36. Walter TJ, Suter RK, Ayad NG. An overview of human single-cell RNA sequencing studies in neurobiological disease. *Neurobiol Dis.* 2023;106201.



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

NÖROİNFLAMASYON VE DİL BOZUKLUKLARI

Merve Savaş

İstanbul Atlas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü

Nörodejeneratif hastalıkların patolojik bir bileşeni olarak kabul edilen kronik nöroinflamasyon, merkezi sinir sistemindeki glial hücrelerin sunduğu immün yanıtlar yoluyla gerçekleşmektedir. Alzheimer hastalığı ve frontolobar dejenerasyon gibi hastalıklarda görülen demans tablolarının altında yatan mekanizmalarda nöroinflamatuvar süreçler anahtar bir rol oynamaktadır^(1,2). Kronik nöroinflamasyon, kognitif yıkıma neden olmasının yanında çeşitli dil bozuklukları ile de sonuçlanabilmektedir. Primer progresif afazi varyantlarından biri olan semantik demansta, hastalığa özgü dejenerasyonun görüldüğü anatomik lokasyonların nöroinflamasyondan en çok etkilenen alanlar olduğu ortaya konmaktadır. Semantik demans, işitsel anlama, tekrarlama gibi fonolojik işleme ve artikülasyon fonksiyonlarının korunduğu fakat tek sözcük anlama becerisinin bozulduğu bir klinik tablodur⁽³⁾. Semantik demansın başlangıç aşamaları, kranyal görüntülemelerde sol temporal kutup atrofisi ile karakterizedir. Hastalık ilerledikçe atrofik görünüm sağ temporal kutbu, insular ve orbitofrontal korteksleri içine almaktadır⁽⁴⁾. Semantik demansta nöroinflamasyonun yoğunlaştığı topografyanın linguistik işlevlere ait çekirdek beyin bölgeleri ile örtüşmesinin, hastalığa dair ilerleyici dil bozukluğunun açıklanmasında yol gösterici olabileceği önesürülmektedir⁽⁵⁾. Benzer biçimde frontotemporal lobar dejenerasyon patolojileri altında sınıflanan agramatik varyant (konuşma fonksiyonu, morfosentaktik bozulma nedeniyle tutuktur) primer progresif afazide serum proinflamatuvar seviyeleri, beyin mikrogial aktivitesi ve hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur⁽⁶⁾. Agramatik varyant ve ilerleyici konuşma apraksisi hastalarında nöroinflamasyon belirteçlerinin sağlıklı kontrollere kıyasla sol inferior, orta ve superior frontal giruslarda, sol putamen ve pallidumda artmış olmasıyla birlikte, Broca alanında pik yapması ve nöroinflamasyonun presantral girus dahil olmak üzere frontal lob, supramarginal girus, superior temporal sulkus ve sağ inferior frontal

girusun posteriorunu da kapsamaması, patolojik sürecin ilerlemesinde nöroinflamasyonun rolünü ortaya koymaktadır⁽⁷⁾. Serum ve beyin omurilik sıvısı örneklerinde CCL2, CX3CL1, CXCL1 gibi kemokinlerin incelendiği primer progresif afazi hastalarında agramatik, logopenik (anomi ve çalışma belleği bozukluğu ön plandadır) ve semantik varyantların birbirinden ve sağlıklı kontrol grubundan farklılaştığı görülmüştür⁽⁸⁾. Bu nedenlerle nöroinflamasyon seviyelerinin dil bozukluklarının eşlik ettiği nörodejeneratif hastalıklarda progresyonun öngörülmesi ve potansiyel tedavi mekanizmalarının belirlenmesinde değerli bir araç olarak ele alınabilmesi gündeme gelmektedir.

Nöroinflamasyonun rol oynadığı merkezi sinir sistemi hastalıklarından bir diğeri olan MS'e, sensörimotor ve vizüel kayıplara ek olarak kognitif ve linguistik tutulumlar da eşlik edebilmektedir⁽⁹⁾. MS'de anomiy, afazi, dizartri, aleksi, disortografi gibi spesifik dilsel bozukluklarla birlikte hastaların öz bildirimlerine dayalı elde edilen veriler doğrultusunda anlatılmak istenen mesajın tam anlamıyla ifade edilememesi, semantik parafazi, işitilen sözel ifadelerin tam olarak anlaşılabilmesi gibi güçlükler yaşadıkları anlaşılmaktadır. Bu güçlükler MS'li hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkilemektedir⁽¹⁰⁾.

Sınırlı ilgi ve basmakalıp davranışlarla karakterize edilen otizm, çocukluk çağının iletişim, dil ve sosyal etkileşim alanlarında belirgin güçlüklerin görüldüğü nörogelişimsel bir hastalıktır. Otizmin etiyolojisi, hastalığın kompleks ve multifaktöriyel doğası nedeni ile henüz aydınlatılamamıştır⁽¹¹⁾. Otizmde görülen kognitif ve davranışsal sorunların altında yatan mekanizmalardan biri olduğu varsayılan nöroinflamasyon, hastalığın klinik şiddeti ile ilişkilendirilmektedir^(12,13).

Santral sinir sisteminin dejeneratif, otoimmün ve nörogelişimsel hastalıklarında görülen dil

bozukluklarının nöroinflamasyonla ilişkili olabileceği sonucuna ek olarak serebrovasküler hasar sonrası oluşan kognitif ve linguistik tutulumların nedenlerinin anlaşılması ve uygun terapötik girişimlerin planlanmasında, inmeye bağlı patolojinin ötesine geçilerek nöroinflamatuvar süreçlerin işe koşulması gerekmektedir⁽¹⁴⁾.

Peri-opretatif kognitif bozukluk, anestezi ve cerrahi prosedürlere bağlı olarak bellek, dikkat, dil ve görsel uzaysal fonksiyonları etkileyerek hastaların yaşam kalitelerinde düşüşe neden olabilen bir klinik tablodur. Peri-operatif kognitif bozukluğun patogeneğinde rol oynadığı öne sürülen nöroinflamasyon; hipokampus, prefrontal korteks gibi spesifik beyin bölgelerini etkilemekle birlikte pre-limbik korteks, bazolateral amigdala, infralimbik korteks-basomedial amigdala ve lateral habenula-ventraltegmental alandaki nöral devrelerin işleyişini bozabilmektedir⁽¹⁵⁾. Bu bağlamda, gelecekte yapılacak araştırmaların, nöroinflamasyonun mekanizmalarını daha derinlemesine inceleyerek hem dil bozukluğuna yol açan patolojik süreçlerin anlaşılması hem de klinik uygulamalara katkıda bulunması beklenmektedir.

Kaynaklar

- Bright F, Werry EL, Dobson-Stone C, Piguet O, Ittner LM, Halliday GM, Hodges JR, Kiernan MC, Loy CT, Kassiou M, Kril JJ. Neuroinflammation in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:540-555.
- Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*. 2016;353:777-783.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76:1006-1014.
- Chan D, Fox NC, Scahill RI, Crum WR, Whitwell JL, Leschziner G, Rossor AM, Stevens JM, Cipolotti L, Rossor MN. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2001;49:433-442.
- Pascual B, Funk Q, Zanotti-Fregonara P, Cykowski MD, Veronese M, Rockers E, Bradbury K, Yu M, Nakawah MO, Román GC, Schulz PE, Arumanayagam AS, Beers D, Faridar A, Fujita M, Appel SH, Masdeu JC. Neuroinflammation is highest in areas of disease progression in semantic dementia. *Brain*. 2021;144:1565-1575.
- Malpetti M, Swann P, Tsvetanov KA, Chouliaras L, Strauss A, Chikaura T, Murley AG, Ashton NJ, Barker P, Jones PS, Fryer TD, Hong YT, Cope TE, Savulich G, Street D, Bevan-Jones WR, Rittman T, Blennow K, Zetterberg H, Aigbirhio FI, O'Brien JT, Rowe JB. Blood inflammation relates to neuroinflammation and survival in frontotemporal lobar degeneration. *Brain*. 2025;148:493-505.
- Pascual B, Funk Q, Bradbury K, Appleton J, Zanotti-Fregonara P, Nakawah M, Beers D, Faridar A, Stanley Appel A, Fujita M, Masdeu J. Neuroinflammation biomarker in non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia and/or apraxia of speech (P12-3.002). *Neurology*. 2022;98(Suppl 18).
- Sogorb-Esteve A, Swift IJ, Woollacott IOC, Warren JD, Zetterberg H, Rohrer JD. Differential chemokine alteration in the variants of primary progressive aphasia-a role for neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2021;18:224.
- Renauld S, Mohamed-Saïd L, Macoir J. Language disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;10:103-111.
- El-Wahsh S, Ballard K, Kumfor F, Bogaardt H. Prevalence of self-reported language impairment in multiple sclerosis and the association with health-related quality of life: An international survey study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;39:101896.
- Sauer AK, Stanton JE, Hans S, Grabrucker AM. Autism Spectrum Disorders: Etiology and Pathology. In: Grabrucker AM, editor. *Autism Spectrum Disorders* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021.
- Hughes HK, Moreno RJ, Ashwood P. Innate immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder (ASD). *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2024;22:229-241.
- Matta SM, Hill-Yardin EL, Crack PJ. The influence of neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. *Brain Behav Immun*. 2019;79:75-90.
- Evans E, Ellis C. Looking upstream to understand race/ethnicity as a moderator for poststroke neuroinflammation and a social determinant for poststroke aphasia outcomes. *Am J Speech Lang Pathol*. 2024;33:74-86.
- Chen Z, Zuo Z, Zhang Y, Shan G, Zhang L, Gong M, Ye Y, Ma Y, Jin Y. Bibliometric analysis of neuroinflammation and postoperative cognitive dysfunction. *Brain Behav*. 2025;15:e70271.