



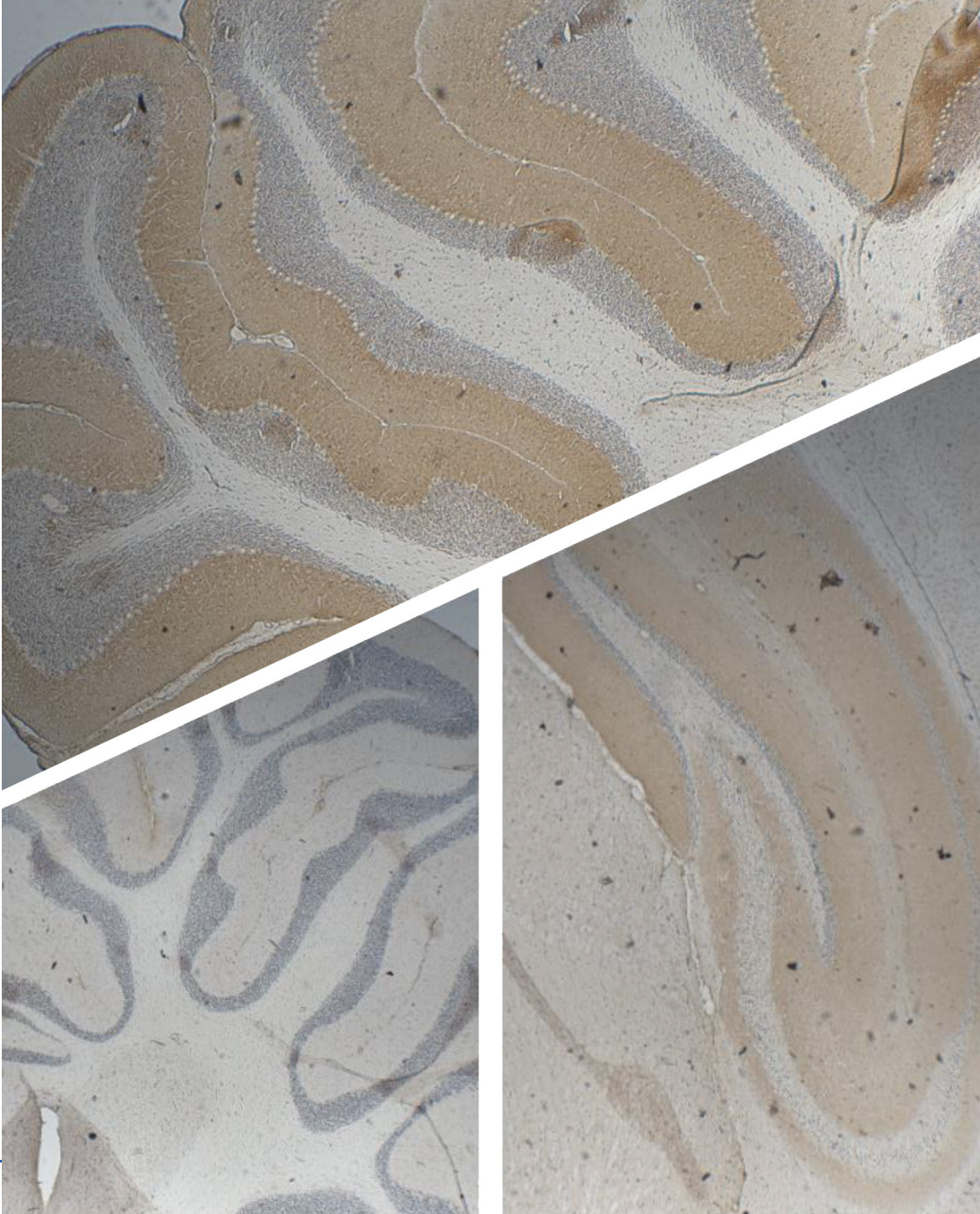
Nöroimmunoloji Derneği  
**NiMDER**

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

ISSN 3023-6622

# NÖROİMMUNOLOJİ DERNEĞİ **BÜLTENİ**

Eylül 2025 Sayı: 2







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. Esmekizoğlu Turgut

## Editöryal Kurul

Prof. Dr. Murat Kürtüncü

Prof. Dr. Recai Türkoğlu

Prof. Dr. Erdem Tüzün

Doç. Dr. Tuncay Gündüz

Doç. Dr. Vuslat Yılmaz

## İlgi Alanlarımız

Klinik ve Temel Nöroimmunoloji

## Yayın Türü

Yerel Süreli Yayın

ISSN: 3023-6622

## Grafik Tasarım ve Uygulama

Galenos Yayınevi

Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21

34093 Fındıkzade-İSTANBUL

Yayıncı Sertifika No: 14521

Tel: +90 530 177 30 97

E-posta: info@galenos.com.tr

## Online Yayın Tarihi

Eylül 2025

**NÖROİMMUNOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ**

Eylül 2025

Sayı: 2



Nöroimmunoloji Derneği  
**NiMDER**

# içindekiler

- 5** | **NÖROLOJİDE ÖNE ÇIKANLAR: TOLEBRUTİNİNİN  
MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE KULLANIMI**  
İrem Sibel Sipahi, Murat Kürtüncü
- 7** | **NÖROİNFLAMASYON VE EPİLEPSİ**  
Aysel Büşra Şişman Bayar
- 11** | **SANTRAL SİNİR SİSTEMİ DEMİYELİNİZAN  
HASTALIKLARINDA KOMPLEMAN SİSTEMİNİN ROLÜ**  
Bilge Piri Çınar, Sena Destan Bünül
- 18** | **ANTI-NMDAR ENSEFALİTİNDE ASTROSİTLERİN ROLÜ**  
Neşe Aşit, Sevginur Bostan, Canan Aysel Ulusoy, Erdem Tüzün,  
Fazlı Kemal Bayat
- 21** | **MULTİPL SKLEROZDA TEDAVİ NE ZAMAN KESİLEBİLİR?**  
Tuncay Gündüz

# NÖROLOJİDE ÖNE ÇIKANLAR: TOLEBRUTİNİBİN MULTIPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE KULLANIMI

İrem Sibel Sipahi, Murat Kürtüncü

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Ana Bilim Dalı



Nöroimmunoloji Derneği  
**NİMDER**

Sitoplazmik bir tirozin kinaz olan Bruton tirozin kinaz (BTK), B lenfosit ile miyeloid seri hücrelerinde bulunmaktadır. BTK, özellikle B hücrelerinin gelişimi, aktivasyonu ve antijen tanıma sonrası sinyal iletiminde kritik rol oynar, Toll-benzeri reseptör 4 ve B hücre reseptörü sinyal yollarında görev yapar. Ek olarak BTK, mikrogliya, makrofaj, dendritik hücre ve mast hücreleri gibi miyeloid hücrelerde Fc $\gamma$  ve Fc $\epsilon$  reseptörleri aracılığıyla sinyal iletiminde rol oynar. Bu özellikleriyle BTK, hem doğal hem de adaptif bağışıklık sisteminin çeşitli otoimmün ve otoinflamatuar süreçlerinde merkezi bir düzenleyicidir.

B hücre kökenli malignitelerin tedavisinde onaylı olan birinci nesil BTK inhibitörleri (ibrutinib, akalabrutinib ve zanubrutinib), kanama, enfeksiyon ve atriyal fibrilasyon gibi ciddi yan etkileri nedeniyle otoimmün hastalıklarda kullanım alanı bulamamıştır. Bu nedenle hedef özgüllüğü artırılmış, daha iyi güvenilirlik profiline sahip ikinci nesil BTK inhibitörleri geliştirilmiştir. Günümüzde multipl skleroz, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve kronik spontan ürtiker gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda bu ajanların klinik araştırmaları sürmektedir. Bu klinik araştırmalardan elde edilen ilk sonuçlar yayımlanmaya başlamıştır. 2025 yılında *New England Journal of Medicine*'de yayımlanan GEMINI-1 ve GEMINI-2 çalışmaları, ataklarla seyreden multipl skleroz (RMS) hastalarında tolebrutinib tedavisinin etkinlik ve güvenliğini değerlendirmek üzere yürütülmüş, çift kör, randomize, aktif karşılaştırmalı faz 3 çalışmalarıdır<sup>(1)</sup>. GEMINI-1 çalışması Amerika'da, GEMINI-2 ise Avrupa'da gerçekleştirilmiş olup, her iki çalışmada da tolebrutinib teriflunomid ile kıyaslanmıştır. Birincil sonlanım noktası yıllık atak oranı olarak belirlenmiştir. İkincil sonlanım noktaları arasında üç ve altı aylık özürllük progresyonu, lezyon yükü değişimi ve beyin atrofisi yer almıştır.

Çalışmalara, 18-55 yaş aralığında, Genişletilmiş Özürllük Durum Ölçeği skoru 5,5'in altında olan, son iki yılda en az iki klinik atak geçirmiş veya son bir yıl içinde kontrast tutan T1 lezyon gösteren RMS hastaları dahil edilmiştir. GEMINI-1'e 974, GEMINI-2'ye ise 899 hasta alınmıştır. Katılımcılar, tolebrutinib veya teriflunomid kollarına 1:1 oranında randomize edilmiş ve ortalama 139 hafta süreyle izlenmiştir.

Yıllık atak oranı GEMINI-1'de tolebrutinib grubunda 0,13; teriflunomid grubunda 0,12 [risk oranı (RR): 1,06; %95 güven aralığı (GA), 0,81-1,39; p=0,67] olarak bulunmuştur. GEMINI-2'de ise bu oranın her iki grup için 0,1 (RR: 1,0; %95 GA, 0,75-1,32; p=0,98) olduğu izlenmiştir. Bu sonuçlar, tolebrutinibin birincil sonlanım noktası açısından teriflunomide üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur. Özürllük progresyonu açısından incelendiğinde, üç ay süreli progresyon GEMINI-1 ve 2 birleşik analizinde tolebrutinib grubunda %11,7, teriflunomid grubunda ise %15,3 olarak saptanmıştır (RR: 0,73; %95 GA, 0,57-0,94). Altı ay süreli progresyon ise sırasıyla %8,3 ve %11,3 olarak belirlenmiştir (RR: 0,71; %95 GA, 0,53-0,95). Altı aylık özürllük iyileşme oranlarının ise tolebrutinib grubunda %12,6; teriflunomid grubunda ise %10,4 (RR: 1,22; %95 GA, 0,94-1,60) olduğu saptanmıştır.

Yeni kontrast tutan T1 lezyon sayıları açısından GEMINI-1'de tolebrutinib grubunda ortalama 0,53, teriflunomid grubunda 0,29 (RR: 1,86; %95 GA, 1,36-2,55) olduğu; GEMINI-2'de ise sırasıyla 0,46 ve 0,22 (RR: 2,12; %95 GA, 1,50-2,99) olduğu izlenmiştir. Bu bulgular, tolebrutinibin akut radyolojik inflamasyonu baskılamada yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Yeni veya genişleyen T2 lezyon sayıları açısından da iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Beyin hacmindeki ortalama azalma GEMINI-1'de tolebrutinib kolunda %-0,69, teriflunomid kolunda %-0,88 olarak hesaplanmış (fark: %0,20); GEMINI-2'de ise sırasıyla



%-0,70 ve %-0,74 bulunmuştur (fark: %0,04). Bu sonuçlar, iki tedavi grubu arasında beyin atrofi açısından da fark olmadığını göstermektedir.

Güvenlilik analizlerinde advers olay oranları her iki tedavi grubunda benzer bulunmuş; ancak tolebrutinib grubunda minör kanama olayları (örneğin peteşi, menoraji) daha sık izlenmiştir. Bunun, BTK inhibitörlerinin miyeloid hücreler ve trombosit işlevi üzerindeki etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Transaminaz yüksekliği insidansı her iki grupta benzer olup (tolebrutinib: %5,6; teriflunomid: %6,3), bu yükselmelerin çoğu geçici olmuş ve klinik olarak anlamlı toksisiteye yol açmamıştır.

GEMINI-1 ve -2 çalışmaları, kan-beyin bariyerini geçebilen bir BTK inhibitörü olan tolebrutinibin RMS tedavisindeki potansiyelini değerlendiren en kapsamlı faz 3 verileri arasında yer almaktadır. Bu çalışmalar, tolebrutinibin atak sıklığını azaltma açısından

teriflunomide üstün olmadığını ortaya koymakla birlikte, özürülük progresyonunu yavaşlatma ve özürülük iyileşmesini artırma potansiyeli açısından dikkat çekici bulgular sunmaktadır. Öteyandan, kontrast tutan T1 lezyon sayılarındaki artış, BTK inhibitörlerinin MS'de akut inflamatuvar süreçleri baskılamadaki yetersizliğine işaret etmektedir. Bu çelişkili veriler, BTK inhibitörlerinin etki mekanizmaları ve hedef hasta popülasyonu hakkında daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir. Uzun dönem takip verileri ve progresif MS alt tiplerinde yürütülecek ileri faz çalışmalar, bu ajanların tedavi algoritmasındaki yerini daha net biçimde ortaya koyacaktır.

### Kaynaklar

1. Oh J, Arnold DL, Cree BAC, Ionete C, Kim HJ, Sormani MP, Syed S, Chen Y, Maxwell CR, Benoit P, Turner TJ, Wallstroem E, Wiendl H; Tolebrutinib Phase 3 GEMINI-1 and 2 Trial Group. Tolebrutinib versus Teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2025;392:1893-1904.

# NÖROİNFLAMASYON VE EPİLEPSİ

Aysel Büşra Şişman Bayar

Yalova Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği



Nöroimmunoloji Derneği  
**NiMDER**

Epilepsi, dünya genelinde yaklaşık 70 milyon insanı etkileyen merkezi sinir sisteminin kronik bir hastalığıdır. Hastalığın patofizyolojisi ve tedavisi üzerine hâlen devam etmekte olan birçok çalışma mevcuttur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağışıklık sisteminin hem periferik hem de merkezi bileşenlerinin epilepside gerek patogeneze gerekse tedavi açısından önemli roller oynadığını ortaya koymuştur. Bu derlemede, epilepsi ve immünoloji arasındaki ilişkiyi güncel literatür ışığında ele alacağız.

## Nöroinflamasyonun Epileptogenezdeki Rolü

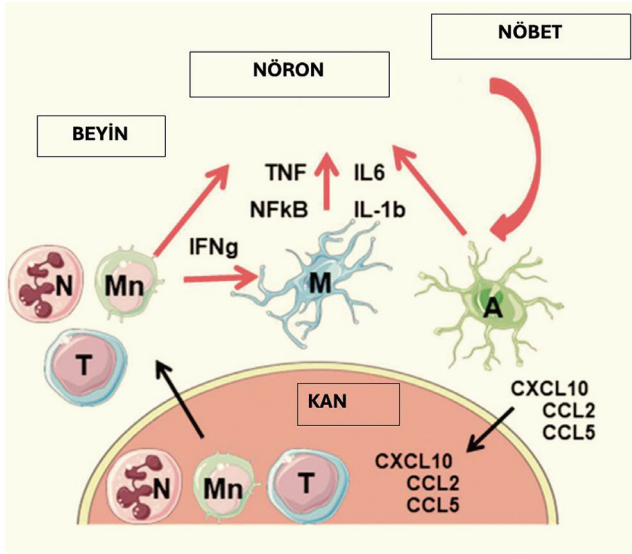
İnflamasyon, organizmanın homeostazdaki bozulmaya verdiği doğal bir cevap prosedürüdür. Bu prosedürün amacı, sistemi korumaya yöneliktir; ancak uzun süre devam etmesi veya inflamasyonu tetikleyen parametrelerin çok güçlü olması, sürecin zararlı sonuçlar ortaya çıkarmasına sebebiyet verebilmektedir. Nöroinflamasyon, beyindeki başlıca glial hücrelerden (astrozit ve mikroglia) proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve reaktif oksijen moleküllerinin salınması ile ortaya çıkmaktadır. Her ne kadar amaç beyni hasardan korumak olsa da ortaya çıkan sonuç her zaman amaç ile korele olmamaktadır. Nöroinflamasyon; yaşlanma, serebral homeostaz bozulması, enfeksiyon, otoimmün hastalıklar ve yer kaplayıcı lezyonlar gibi endojen ve eksojen birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Fizyolojik olarak başlayan bu inflamasyon süreci, inflamatuvar mediatörlerin merkezi sinir sistemi hücrelerindeki reseptörlerini aktive ederek çeşitli moleküler sinyal yollarını uyarması ile devam eder<sup>(1)</sup>. Mediatör ve reseptör arasında meydana gelen etkileşim düzensizliği, nöronal hasarı tetikleyebilir ve bu da etkilenen beyin bölgesine bağlı olarak hastada klinik bulguların oluşmasına sebep olabilir<sup>(2)</sup>. Nöroinflamasyon süreci, mikroglia ve reaktif astrozit hücrelerinin aktivitelerine bağlı olabileceği gibi (Şekil

1), kan-beyin bariyerindeki (KBB) bir bozulma yoluyla sistemik dolaşımdan gelen periferik immün hücrelere bağlı olarak da gelişebilir<sup>(3)</sup>.

Başlatıcı bir uyarana yanıt olarak aktive olan nöronlar, mikroglia ve astrositlerin aktivasyonunu tetikler. Bu süreç, tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) gibi proinflamatuvar mediatörlerin salınmasına ve nükleer faktör kappab (NF- $\kappa$ B) sinyal yolunun aktivasyonuna yol açar. Astrositler, aynı zamanda periferik dolaşıma geçebilen kemokinler (örneğin CXCL10, CCL2 ve CCL5) salgılayarak, beyin parankimine nötrofiller, monositler ve T lenfositler gibi periferik bağışıklık hücrelerinin göçünü kolaylaştırır. Bu hücreler, bir yandan mikroglia ve astrositlerin proinflamatuvar fenotipini güçlendirirken, diğer yandan da inflamatuvar yanıtı daha da şiddetlendiren çeşitli proinflamatuvar mediatörleri üretirler. Sürecin ilerlemesiyle birlikte nöronal hasar meydana gelir ve hasarla ilişkili moleküler yapılar (damage-associated molecular patterns, DAMPs) salınarak döngünün yeniden başlamasına neden olur (Şekil 1).

Merkezi sinir sisteminde mikroglia ve astrositler gibi glial hücreler, IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak nöronal uyarılabilirliği artırmakta ve böylece nöbet eşiğini düşürmektedir. Normal koşullarda beyinde düşük düzeylerde bulunan bu sitokinlerin, nöbet sonrası belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir<sup>(4)</sup>. Örneğin, febril nöbet geçiren çocuklarda yapılan bir çalışmada, beyin omurilik sıvısında IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin anlamlı biçimde yükseldiği bildirilmiştir<sup>(5)</sup>. Bu bağlamda, inflamatuvar sürecin nöbetlerin bir sonucu mu yoksa nedeni mi olduğu kesin olarak belirlenememekle birlikte; özellikle dirençli nöbetleri olan hastalarda anti-inflamatuvar tedavilere yanıt alınması, inflamasyonun yalnızca sekonder bir olaydan ziyade patogenezin aktif bir bileşeni olabileceğini düşündürmektedir.

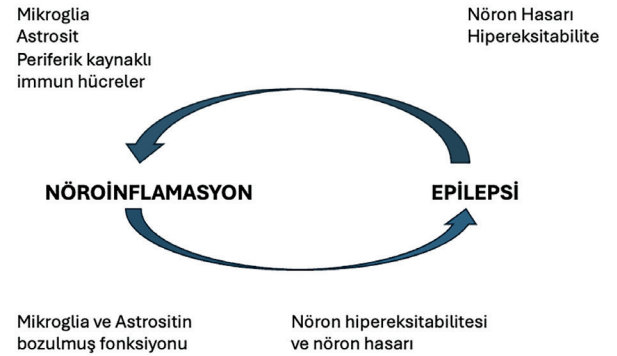


Şekil 1. Epilepside nöroinflamasyonun genel modeli

A: Astroglia, M: Mikroglia, N: Nötrofiller, Mn: Monositler, T: T-lenfositler

Periferik immün hücreler, özellikle monositler ve T lenfositleri, epileptik odaklara göç ederek inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Özellikle CCL2/CCR2 kemokin eksenini aracılığıyla monositlerin merkezi sinir sistemine (MSS) geçişi, nöbet sıklığı ve şiddetinde artışla ilişkilendirilmiştir<sup>(6,7)</sup>. Ayrıca, CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin epileptik nöroinflamasyonda KBB'yi geçip ve adaptif immün yanıtı aracılık ettiği gösterilmiştir<sup>(8)</sup>. Nöbet geçiren hayvanlarda veya epilepsili hastalarda periferdeki pro-inflamatuvar kaynaklı CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerinin neokorteks ve hipokampüse toplandığı görülmüştür<sup>(9)</sup>. Dolayısıyla, nöroinflamasyonun yalnızca MSS içi mekanizmalarla sınırlı kalmadığı, periferik immün süreçlerin de bu patofizyolojik süreçte katkı sağladığı yönünde artan kanıtlar mevcuttur.

Mevcut veriler, nöroinflamasyonun nöronal hipereksitabilite ve epileptik nöbetlerin oluşumunda rol oynadığını ve uzun süreli epileptik nöbetlerin de nöroinflamatuvar yanıtlar zincirini tetikleyebileceğini göstermektedir<sup>(10,11)</sup>. Nöroinflamasyon ve tekrarlayan nöbetler, karşılıklı olarak birbirini başlatan ve sürdüren patolojik süreçler olarak, klinik tablonun kötüleşmesine katkı sağlayabilir<sup>(12)</sup>. Epilepsi ve nöroimmunolojik mekanizmalar arasındaki ilişki geniş bir perspektiften ele alındığında, bu etkileşimin bir kısır döngü şeklinde işlediği söylenebilir: nöroimmunolojik süreçler nöbetleri tetiklerken, nöbetler de nöroimmün yanıtları aktive ederek süreci sürekli hale getiren bir geri besleme mekanizması oluşturur (Şekil 2).



Şekil 2. Nöroinflamasyon ve epilepsi döngüsü

## Otoimmünite ve Epilepsi

Epilepsi ve otoimmünite arasındaki ilişkinin tartışılmaya başlanması, özellikle otoimmün ensefalit hastalarında görülen dirençli nöbetler ve bu nöbetlerin immünmodülatör tedavilere yanıt vermesiyle ivme kazanmıştır. Bu gözlemler, nöbetlerin etiolojisinde saptanan otoantikorların doğrudan rol oynayabileceği ya da mevcut epileptik süreci ağırlaştırabileceği düşüncesini doğurmuştur. Otoimmün ensefalitlerde, özellikle anti-NMDAR, anti-LGI1 ve anti-CASPR2 antikorlarıyla ilişkili alt gruplarda, immünmodülatör tedavilerin nöbet kontrolünde etkili olması bu hipotezi desteklemektedir. Bu hastalarda nöbetlerin yanı sıra çeşitli nöropsikiyatrik ve bilişsel semptomlar da gözlenmekle birlikte, dirençli nöbetler klinik tablonun en belirgin ortak özelliği olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda, özellikle tedaviye dirençli epilepsisi olan hastalarda ve kronik seyirli epileptik ensefalopatilerde altta yatan otoimmün bir sürecin katkısı olabileceği düşünülmektedir. Nitekim Ramos ve arkadaşları tarafından 2024 yılında yapılan bir çalışmada, sık nöbet geçiren epilepsi hastalarında, kontrol grubuna kıyasla anti-NMDAR, anti-CASPR2, anti-LGI1 ve anti-GAD antikorlarının anlamlı oranda daha yüksek sıklıkta saptandığı bildirilmiştir<sup>(13)</sup>. Bu alandaki bilgiler halen sınırlıdır ve epilepsi ile otoimmün mekanizmalar arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## İmmünomodülatör Tedavi Yaklaşımları

Epilepsinin etyopatogenezinde immün mekanizmaların rol oynadığının ortaya konması, hastalığın tedavi yaklaşımlarını da doğal olarak genişletmiştir. Antiepileptik ilaçların büyük çoğunluğunun yalnızca semptomatik etki gösterdiği bilinmekte olup, bu durum

hastalığa yönelik hedefe yönelik tedavi arayışlarını güncel bilgiler ışığında hızlandırmıştır. Özellikle dirençli nöbetleri olan otoimmün ensefalit vakalarında immünmodülatör tedavilerin nöbetleri belirgin şekilde azalttığı veya tamamen durdurduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, epilepsinin belirli alt gruplarında da benzer immün mekanizmaların hedef alınarak etkili tedavi stratejileri geliştirilebileceğini düşündürmektedir.

Kliniğimizde izlenen anti-NMDAR antikoru pozitif ve dirençli nöbetleri olan bir olguda, nöbetlerin ancak rituksimab tedavisini takiben kontrol altına alındığı gözlemlenmiştir. Literatürde de dirençli nöbetlerle seyreden anti-LGI1 ensefaliti ve Rasmussen ensefaliti vakalarında rituksimab tedavisinin belirgin klinik fayda sağladığı bildirilmiştir<sup>(14)</sup>. Benzer şekilde, başka bir otoimmün ensefalit olgusunda ise nöbetlerin, IL-1 $\beta$  reseptör antagonisti olan anakinra tedavisi sonrası tama yakın düzeldiği rapor edilmiştir<sup>(14)</sup>.

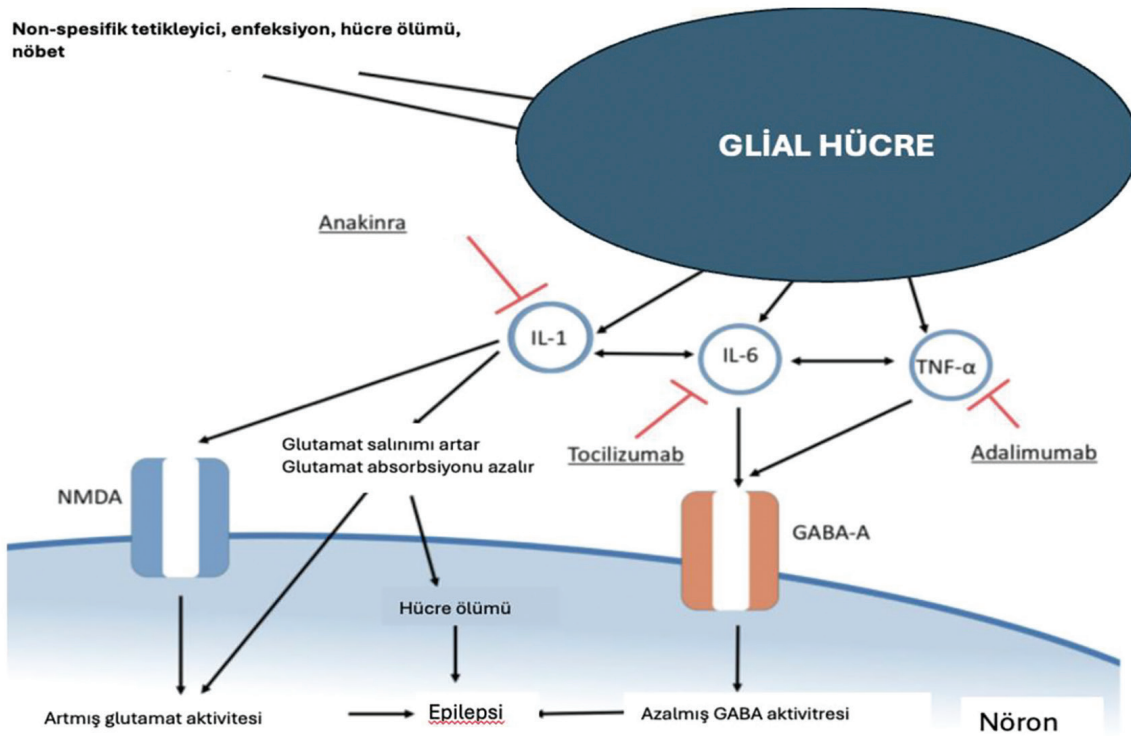
Yürütülen farmakolojik çalışmalar, nöroinflamasyonun farklı basamaklarını hedef alarak hem nöbetlerin kontrol altına alınmasını hem de altta yatan hastalığın tedavisini amaçlamaktadır. Geliştirilen tedavi stratejileri, merkezi sinir sisteminde astrosit ve mikroglia aktivasyonu sonucu ortaya çıkan inflamatuvar

süreçleri baskılamayı hedeflerken; eş zamanlı olarak periferik immün yanıtta yer alan lenfosit aktivitesini de modüle etmeyi amaçlamaktadır. Anakinra (IL-1 $\beta$  reseptör antagonisti), Adalimumab (TNF- $\alpha$  antagonisti) ve tocilizumab (IL-6 reseptör antagonisti) gibi ajanlar sistemik otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Araştırmalar, bu ilaçların glial kaynaklı inflamatuvar mediatörleri hedef alarak epilepsi gelişimini engelleyebileceği ya da dirençli nöbetlerin kontrolünde etkili olabileceğini göstermeyi hedeflemektedir (Şekil 3). Tocilizumab ile yapılan status epileptikus tedavi bildirilerinde tedavi sonrasında status epileptikusun sonlandığı, nöbet sıklığının birkaç vakada azaldığı belirtilmiştir<sup>(14)</sup>. Tek vakalık bir bildiriye Anakinra tedavisi kullanılan ilaca dirençli bir epilepsi vakasında nöbet sıklığının %80 oranında azaldığını gösterilmiştir<sup>(14)</sup>.

Metformin, fingolimod, dimetilfumarat, propranolol, ibuprofen ve N-asetil sistein gibi anti-inflamatuvar özellikli moleküllerin deneysel hayvan modelleri ve insan çalışmaları devam etmektedir<sup>(15)</sup>.

## Sonuç

Epilepsi ile immün sistem arasındaki karşılıklı etkileşim, hastalığın etyopatogenezinin daha



Şekil 3. Anti-inflamatuvar ilaçlar ve etki yerleri



derinlemesine anlaşılmasını sağlamış ve tedavi yaklaşımlarında yeni bir paradigma ortaya koymuştur. Özellikle nöroinflamatuvar süreçlerin nöronal hipereksitabilite, nöbetlerin kronikleşmesi ve tedaviye direnç gelişimindeki rolü, epilepsiyi yalnızca nörolojik değil aynı zamanda nöroimmünolojik bir hastalık olarak ele alma gerekliliğini gündeme getirmiştir. Glial hücrelerin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokin salınımı ve periferik immün hücrelerin MSS'ye göçü gibi mekanizmaların epileptogenezdeki katkısının aydınlatılması, hedefe yönelik ve hastalığın temel mekanizmalarına müdahale eden tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Bu doğrultuda, immünmodülatör ajanların, özellikle dirençli nöbetlerde gösterdiği terapötik yanıtlar, gelecekte epilepsi tedavisinde immün hedefli yaklaşımların daha fazla ön plana çıkabileceğini düşündürmektedir. Bağışıklık sistemine özgü biyobelirteçlerin kullanımıyla desteklenen bireyselleştirilmiş tedavi modelleri, epilepsi yönetiminde önemli bir dönüşüm potansiyeli taşımaktadır.

## Kaynaklar

1. Chiang N, Serhan C. Structural elucidation and physiologic functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors. *Mol Asp Med*. 2017.
2. Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*. 2005;46:1724-1743.
3. Choi J, Koh S. Role of brain inflammation in epileptogenesis. *Yonsei Med J*. 2008;49:1.
4. Scorza C, Marques M, Gomes da Silva S, Naffah-Mazzacoratti M, Scorza F, Cavalheiro E. Status epilepticus does not induce acute brain inflammatory response in the Amazon rodent *Proechimys*, an animal model resistant to epileptogenesis. *Neurosci Lett*. 2017.
5. Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, Hayashi T, Furukawa S. Tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1, and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures: comparison with acute encephalitis/encephalopathy. *Neurology*. 1998;50:407-411.
6. Tian DS, Peng J, Murugan M, Feng LJ, Liu JL, Eyo UB, Zhou LJ, Mogilevsky R, Wang W, Wu LJ. Chemokine CCL2-CCR2 signaling induces neuronal cell death via STAT3 activation and IL-1 $\beta$  production after status epilepticus. *J Neurosci*. 2017.
7. Feng L, Murugan M, Bosco DB, Liu Y, Peng J, Worrell GA, Wang HL, Ta LE, Richardson JR, Shen Y, Wu LJ. Microglial proliferation and monocyte infiltration contribute to microgliosis following status epilepticus. *Glia*. 2019;67:1434-1448.
8. Ravizza T, Gagliardi B, Noe F, Boer K, Aronica E, Vezzani A. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2008;29:142-160.
9. Silverberg J, Ginsburg D, Orman R, Amassian V, Durkin HG, Stewart M. Lymphocyte infiltration of neocortex and hippocampus after a single brief seizure in mice. *Brain Behav Immun*. 2010;24:263-272.
10. Rabidas SS, Prakash C, Tyagi J, Suryavanshi J, Kumar P, Bhattacharya J, Sharma D. A comprehensive review on anti-inflammatory response of flavonoids in experimentally-induced epileptic seizures. *Brain Sci*. 2023;13:102.
11. Aronica E, Bauer S, Bozzi Y, Caleo M, Dingledine R, Gorter JA, Henshall DC, Kaufer D, Koh S, Löscher W, Louboutin JP, Mishto M, Norwood BA, Palma E, Poulter MO, Terrone G, Vezzani A, Kaminski RM. Neuroinflammatory targets and treatments for epilepsy validated in experimental models. *Epilepsia*. 2017;58(Suppl 3):27-38.
12. An J, Li H, Xia D, Xu B, Wang J, Qiu H, He J. The role of interleukin-17 in epilepsy. *Epilepsy Res*. 2022;186:107001.
13. Ramos SG, Novoa V, Aranda C. Link between autoimmunity and epilepsy: neuronal autoantibodies. *Int J Immunol*. 2024;12:30-37.
14. Costagliola G, Depietri G, Michev A, Riva A, Foadelli T, Savasta S, Bonuccelli A, Peroni D, Consolini R, Marseglia GL, Orsini A, Striano P. Targeting inflammatory mediators in epilepsy: a systematic review of its molecular basis and clinical applications. *Front Neurol*. 2022;13:741244.
15. Sanz P, Rubio T, Garcia-Gimeno MA. Neuroinflammation and epilepsy: from pathophysiology to therapies based on repurposing drugs. *Int J Mol Sci*. 2024;25:4161.

# SANTRAL SİNİR SİSTEMİ DEMİYELİNİZAN HASTALIKLARINDA KOMPLEMAN SİSTEMİNİN ROLÜ

Bilge Piri Çınar<sup>1</sup>, Sena Destan Bünü<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı



Nöroimmunoloji Derneği  
**NiMDER**

## Kompleman Sistemi

Kompleman proteinleri immün sistemin bir parçası olarak patojenlere karşı koruma sağlamak için çalışan bir grup plazma proteindir. Çoğunlukla karaciğerde sentezlenirken, plazmada ve hücre yüzeyinde zimogen olarak adlandırılan öncül inaktif form halinde bulunan bir dizi proteinden oluşur. Bu süreçte hem innate hem de kazanılmış immüneyi desteklemektedir. Innate immün sistemin temel bir bileşeni olan kompleman sistemi, patojen eliminasyonunu kolaylaştıran, inflamasyona aracılık eden ve adaptif bağışıklıkla etkileşime giren membrana bağlı proteinden oluşur<sup>(1)</sup>. Kompleman sistemi innate ve adaptif immün sistem arasında etkileşimi sağlayan bir köprü/bağlantı görevini görmektedir. Ancak kompleman sisteminin ana görevleri; hücre lizisi, inflamasyon mediatörlerinin oluşumu ve opsonizasyon olarak sıralanabilir<sup>(2-4)</sup>. Kompleman proteinleri, immunoglobulin G (IgG) ve immunoglobulin M (IgM) antikoları tarafından aktive edilir ve birlikte çalışması nedeniyle “tamamlayıcı-kompleman” adıyla tanımlanmaktadır. Kompleman proteinleri “öncü” formunda bulunurken inflamasyon bölgesinde aktifleşerek işleve başlar. Basamaklı kompleman sisteminin ana işleyiş mekanizması; kompleman proteinlerinin konvertaz haline gelerek, bir sonraki basamaktaki enzimatik kompleks için bileşenleri ayırmak ve bu komplekslerin hızlı ayrışarak enzimatik aktivitenin kaybı ile yolağı tamamlar. Kompleman yollarının tamamlanması ile oluşan son kompleman proteini, hedef hücre lizisi ya da opsonizasyonuna yol açar.

Kompleman sisteminin aktivasyonu; klasik yol, Alternatif yol ve Lektin yolu olmak üzere 3 sistem üzerinden gerçekleşir (Şekil 1). Lektin ve Alternatif yol mikroorganizma ile ilk karşılaşıldığında daha önemli iken Klasik yol, aktivasyon için antikora ihtiyaç duyar. Klasik yol için C1-9 arası proteinler ve düzenleyici

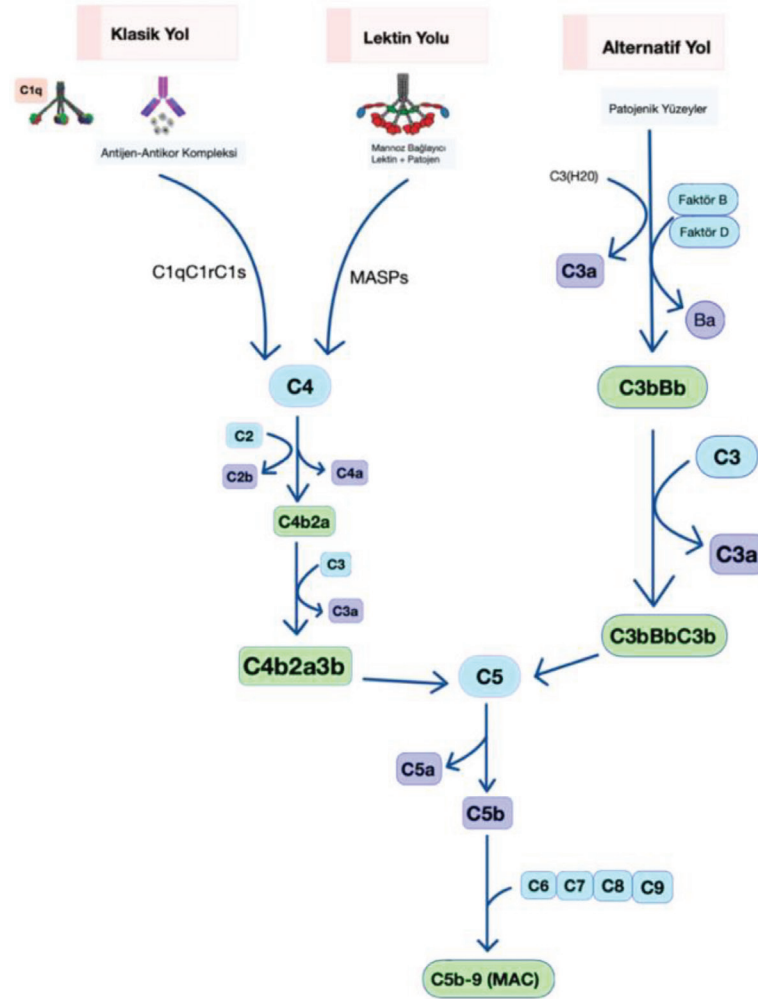
protein olan C1inh görevli iken, alternatif yolda C3a, C3b, Ba, Bb gibi kompleman proteinleri ve düzenleyici proteinler olan faktör H ve faktör I rol alır. Kompleman sisteminin kompleman proteinleri dışındaki diğer kısmını; komplemanları tanıyan kompleman reseptörleri ve aktive komponentleri inhibe eden kompleman düzenleyici proteinler oluşturmaktadır.

## Klasik Yolak

Klasik kompleman yolu, IgM veya IgG'nin antijen bağlanmasıyla başlatılır ve C1q sonra immün kompleksine bağlanır ve C1r ve C1s alt birimlerinin sıralı aktivasyonunu tetiklemektedir. C1s aktive olduğu zaman C4 ve C2'yi aktive eder. Aktive olan C4b, C2a birlikte C3 konvertaz olarak adlandırılan C4b2a'yı oluşturur. C3 konvertaz ise C3'ü aktive ederek C3a ve C3b'yi oluşturur. C3a anafletoksin olarak da bilinirken, C3b ise opsonin olarak bilinmektedir. Her C1s birçok C4b ve C2a fragmanı oluşturur. Her C4bC2a birçok C3b (aktive C3) oluşturur. C3b'lerin çoğu opsonin görevi görür ve bazı C3b'ler C4bC2a 'ya bağlanarak C5 konvertazı (C4bC2aC3b) oluştururlar. Sonuç olarak C5 konvertaz, C5'yi yıkarak membran atak kompleksini (C5-C6-C7-C8-C9) oluşturur ve hücre lizisine neden olur.

## Alternatif Yolak

Klasik aktivasyon yolunun keşifinden yaklaşık elli yıl sonra, Pillemer ve ark.<sup>(5,6)</sup>, başka bir yolağın varlığını öne sürdüler. Buna göre, antijen-antikor etkileşiminden bağımsız şekilde patojenin doğrudan bağlanmasıyla aktive edilebilen ve ilk tanımlandığında “properdin yolu” olarak da adlandırılan bu yolak aslında bir aktivasyon yolu olmaktan ziyade, çözünür C3 konvertazın düşük seviyede sürekli oluşumunu sağlamaktadır. Alternatif yolda; aktivasyon için antijen tanınmasına gerek yoktur ve C1, C4 ve C2 bypass edilmiştir. Bu yolak, C3'ün C3b'ye spontan dönüşümü



Şekil 1. Kompleman sisteminin aktivasyonu

ile başlar ve normalde C3b kısa ömürlüdür, hızlı bir şekilde hücre yüzeyindeki proteinlerce inaktif edilir. Ancak immünite tetiklendiğinde antijen görevi gören yapılarda bu proteinler olmadığı için C3b onlara bağlanır ve aktif olarak kalır. Alternatif yolun bir komponenti olan Faktör B, C3b ye bağlanır ve Faktör B, Faktör D ile parçalanarak Ba ve Bb oluşur. Bu aşamada C3bBb, C3 konvertazı oluşturur. C3b3bBb ise C5 konvertaz olarak etki gösterir ve C5a ve C5b oluşur, böylece membran atak kompleksi (C5-C6-C7-C8-C9) oluşmaya başlar.

### Lektin Yolağı

İlktanımlanan ve uzun yıllar tek kompleman aracılı olarak kabul edilen klasik yolun iyice anlaşılmasından elli yıl sonra alternatif yol tanımlanmıştır. Ardından, son olarak mannoz bağlayıcı lektin (MBL)/MBL ilişkili serin proteaz (MASP) yolu tanımlanmıştır. Bu yolu

başlatan proteinler MBL ve ficolin'dir ve bağlanma gerçekleşikten sonra MASP aktivasyonu ile lektin yolağı aktive olur<sup>(7,8)</sup>. Başlangıçta MBL proteininin eksikliği ile immün yetmezlik arasındaki ilişkiye dayanarak klasik kompleman yolunun aktivatörü olarak belirtilmiştir. MBL ve C1 kompleksleri arasında paylaşılan yapısal benzerlik nedeniyle kompleman aktivasyonunun benzer olduğu düşünülmektedir<sup>(9,10)</sup>. MASP-2, C3 konvertazı oluşturmak için C4 ve C2'yi keserken, MASP-1, çok yavaş bir oranda da olsa, C4b2a kompleksini atlayarak C3'ü doğrudan kesebilir.

### Kompleman Sisteminde Diğer Oyuncular:

Kompleman sisteminin 3 ana yolağında basamaklarında görev alan ana ürün kompleman proteinlerinin haricinde (C1, C2, C3...) bazı regülatör proteinler de yer almaktadır. Bu protein yapıdaki moleküller aktivatör

ya da inhibitör olarak yolların farklı basamaklarında görev alırlar.

**CD35** hem klasik hem de alternatif yolda, C3/C5 konvertazın bozunmasını kolaylaştıran bir transmembran glikoproteindir ve C3b ve C4b'nin bozunmasında faktör I için bir yardımcı faktör görevi görür<sup>(11)</sup>. Eritrositler üzerindeki CD35 ekspresyonu otoimmünitenin azaltılmasını sağlayarak düzenleyici rolünü yerine getirmektedir. **CD46** ise; her 3 yolda da yer alır ve faktör I aracılı C3b ve C4b'nin parçalanmasında yardımcı faktör görevi görür. CD46 eksikliği, kompleman aracılı otoimmünite için yatkınlık oluşturmaktadır.

**CD55** hem klasik hem de alternatif yolda bulunan bir regülatör protein olup, C3 konvertazın inhibisyonudur<sup>(12)</sup>. Diğer adı protektin olan CD59, kompleman sisteminin son basamağında etki ederek membran atak kompleksinin oluşmasını engeller<sup>(13)</sup>. **C1-inhibitör (C1-INH)**, klasik ve lektin yolda yer alan regülatör proteindir ve klasik yolda; serin proteazlardan C1r ve C1s ile geri döndürülemez bir kompleks oluşturarak etkisizleştirir. Lektin yolda ise; MASP-1 ve MASP-2'ye bağlanarak etkisizleştirerek lektin yolağını inhibe etmektedir<sup>(14)</sup>.

**Faktör I**, her 3 kompleman yolda rol alır ve C3b ve C4b'yi parçalar, C3 ve C4 parçaları oluşturarak C3 ve C5 konvertaz enzimlerinin oluşumunu engeller<sup>(15)</sup>. Faktör I'in parçalanmasını destekleyen yardımcı faktörler faktör H, CD35, CD46 ve C4b bağlayıcı proteindir. Faktör I'deki mutasyonlar, insanlarda atipik hemolitik üremik sendromun oluşumuyla bağlantılıdır ve menenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonları gibi piyogenik enfeksiyonlara duyarlılığı artırır<sup>(16)</sup>. Klasik ve alternatif yolda rol alan **Faktör H**, C3b için birden fazla bağlanma noktasına sahiptir ve faktör B için "rekabetçi bağlanma" yoluyla alternatif C3 konvertazın bozunmasını hızlandırır. Ayrıca faktör I aktivitesini destekleyerek C3b'nin parçalanmasını kolaylaştırır<sup>(17)</sup>.

### Multipl Skleroz ve Kompleman Sistemi

Multipl skleroz (MS) sıklıkla atak ve remisyon dönemlerinin izlendiği relapsing remitting MS (RRMS) grubundaki hastaların yaklaşık yarısı 10 yıl içinde ataklardan bağımsız progresyonun gözleendiği sekonder progresif faza geçiş (SPMS) yapar. MS popülasyonunun yaklaşık %10'u ise başlangıçtan itibaren progresyonun izlendiği primer progresif MS alt tipindedir. MS patogenezi, heterojen olmakla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalar MS'in yalnızca adaptif otoimmün

yanıtla değil, aynı zamanda doğuştan gelen (innate) immün sistemin önemli bir bileşeni olan kompleman sisteminin de dahil olduğu karmaşık bir süreçle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. MS heterojenitesinin araştırıldığı 2000 yılında yapılan bir çalışmada patern 2 subtip demiyelinizasyonda kompleman birikimi gösterilmiştir<sup>(18)</sup>. Daha sonra subtipten bağımsız olarak her aşamada kompleman ve IgG birikiminin devam ettiği bildirilmiştir<sup>(19)</sup>. Kompleman sisteminin, mikroglia ile kolonize olmasının ardından kompleman aracılı miyelin fagositozunun olması, MS'de demiyelinizasyon için kritik bir mekanizma olabileceğini düşündürmüştür.

Erken evrede multipl sklerozda kompleman yollarında belirgin bir heterojenlik gözlenirken, hastalık kronikleştikçe bu desenin daha homojen bir yapıya dönüştüğü görülmektedir. Bu gözlemler, MS plaklarında ve normal görünümlü beyaz cevherde immünoglobulinlerle birlikte kompleman bileşenleri ve aktivasyon ürünlerinin de saptandığını bildiren çalışmalarla desteklenmektedir<sup>(20-22)</sup>. MS'li 350 hastayı kapsayan bir çalışmada, düzenleyici rolü olan faktör H (alternatif yolda daha baskın) serum düzeylerinin SPMS ve PPMS grubunda RRMS olan hastalara ve sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu ve relaps dönemindeki RRMS hastalarında remisyon dakilere kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur<sup>(23)</sup>.

Ingram ve arkadaşları, progresif MS'te beyaz cevher lezyonlarında kompleman proteinleri (C3, Faktör B, C1q), aktivasyon ürünleri (C3b, iC3b, C4d, TCC) ve düzenleyicilerin (faktör H, C1inh) saptandığını göstermişlerdir. Bununla birlikte belirteçlerin, lenfositler, plazma hücreleri veya makrofajlar gibi diğer inflamatuvar bileşenlerin yokluğuna rağmen kronik aktif/inaktif plaklar ve normal görünümlü beyaz cevherde görülmesi; MS'teki progresyonun direk immün hücrelere bağlı olmayabileceği, kompleman aktivasyonu da dahil olmak üzere innate immün sistem mekanizmalarına dayanabileceğini düşündürmüştür<sup>(24)</sup>. MS'te, C1q boyamasının tüm plaklarda mevcut olması, klasik yolun baskın bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Daha önce klinik izole sendrom'lu (KİS) bireylerde beyin omurilik sıvısı (BOS) C3 aktivasyon ürünlerinin arttığı bildirilmiştir<sup>(25)</sup>. Bununla birlikte daha sonraki basamakların aktivasyon ürünlerinin (C5a, s-C5b9), MS'te artmadığı başka bir çalışmada gösterilmiştir<sup>(26)</sup>. Kompleman proteinleri ve aktivasyon ürünlerinin plazma konsantrasyonları, genel olarak BOS'a göre belirgin biçimde daha yüksektir. BOS'taki kompleman ürünlerinin kaynağının kökeninin dolaşımda olduğu



düşünülse de beyin yerleşik hücreler tarafından da üretilebileceği gösterilmiştir<sup>(27,28)</sup>.

MS'li bireylerde erken kompleman aktivasyon ürünlerinde en güçlü artış, BOS'ta oligoklonal bantı pozitif olan, IgG ve IgM artışı olan grupta gözlenmiş ve bu durum esas olarak klasik yolun ana katılımı ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca intratekal IgM üretimi olan hastalarda IgG üretimine kıyasla daha yüksek seviyede kompleman aktivasyonunun gösterilmesi hastalık seyri ile kompleman ürünleri arasında ilişki olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Kompleman sisteminin aktivasyonunun MS'in inflamatuvar ve nörodejeneratif sürecine katkıda bulunabileceği ve bunun hastalığın farklı aşamalarında farklı yollar aracılığıyla olabileceği düşünülmektedir<sup>(29)</sup>. Hem demiyelinizasyon hem de akson hasarı için erken dönemde lezyon oluşumunda bir itici güç olarak kompleman aktivasyonunun önemi histopatolojik çalışmalarla gösterilmiştir<sup>(30,31)</sup>.

Yapılan başka bir çalışmada, kontrollerle karşılaştırıldığında RRMS ve SPMS hastalarında C1q'nin BOS düzeylerinde anlamlı bir artış bulunurken, plazma C1 inhibitör seviyeleri MS hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (32,33). MS hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında artan plazma C3 ve C4 bileşenleri seviyeleri gösterilse de artış yalnızca progresif formlarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır.

Yapılan bir çalışmada yaşın, BOS C4a'yı yılda %1 oranında artırdığı, C3, Ba, Bb ve Faktör I üzerinde de yaşın etkisinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, C4a/C4 oranı; özellikle SPMS ve PPMS'de belirgin farklı bulunmuştur. BOS C3a seviyeleri, sağlıklı gruba göre klinik izole sendrom, RRMS, SPMS ve PPMS'te belirgin şekilde yüksek bulunmuş ve C3a/C3 oranı SPMS'te, RRMS ve PPMS'e göre daha düşük bulunmuştur. Plazma C4a seviyeleri de KIS/MS'in tüm aşamalarında yüksek bulunmuştur<sup>(29)</sup>.

Özetle, MS'te kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalmış plazma C9 seviyeleri, BOS C5b-9 (sC5b-9) terminal kompleks düzeyinin arttığı bulunmuş ve EDSS ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, MS atakları sırasında kompleman kaskadının tam aktivasyonu, agresif MS hastalarıyla sınırlı olabileceği de akılda tutulmalıdır.

MS ve alternatif yol arasındaki ilişki için de MS hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında plazma faktör B seviyeleri ve aktivasyon ürünü Bb'de hiçbir

fark olmadığı, C3 düzeylerinin BOS'ta yüksek olduğu ve relaps döneminde RRMS'de stabil RRMS'ye kıyasla yüksek faktör B konsantrasyonları izlenmiştir. MS ve lektin yolu arasındaki ilişkiye dair kanıtlar görece az olup, optik nevrin patolojik mekanizmaları arasında, otoantikolar, kompleman sistemi ve antikora bağlı hücre aracılı sitotoksiste (ADCC) bulunmaktadır<sup>(34)</sup>. Retina ve optik sinirde MASP-2 ekspresyonunun artması lektin yolunun optik nevrindeki rolünü desteklemektedir.

### Nöromyelitis Optika Spektrum Hastalığı ve Kompleman Sistemi

Nöromyelitis optika spectrum hastalığı (NMOSH) ilk tanımlandığında; longitudinal uzun segment transvers myelit (LETM) ve optik nörit şeklinde iki klinik bulgusu bilinmekteyken, AQP4- IgG'nin keşfi sonrası beyin ve beyinsapının da etkilenebildiği saptanmış olup çeşitli klinik tabloların görülebilmesi nedeniyle NMOSH adını almıştır. 2015 yılında yapılan Wingerchuk ve arkadaşlarının sınıflamasına göre; AQP4- IgG seropozitivitesi NMOSH tanısında oldukça önem kazanmıştır ve AQP4-NMOSH olarak isimlendirilmiştir. NMOSH klinik kriterlerini karşılayan ancak AQP4- IgG negatif olan %20 hasta ise seronegatif NMOSH olarak kabul edilmiştir<sup>(35)</sup>.

NMOSH ve myelin oligodendrosit ilişkili hastalık (MOGAD) gibi hastalıklarda, AQP4IgG/MOGIgG kompleman bağımlı sitotoksisteyi (CDC) başlatır, klasik yolu daha da aktive eder ve inflamasyon ve doku hasarını artırmaktadır. Alternatif yol muhtemelen antikor negatif optik nevrin önemli rol oynar ve diğer kompleman aktivasyon yolları tarafından başlatılan tepkiyi güçlendirmektedir. Kompleman yolu ve optik nevrin arasındaki ilişkiye dair kanıtlar oldukça fazladır. Örneğin; C3 aktivasyonu, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyonun ilerlemesiyle ilişkilidir ve C3 aktivasyonunu azaltmak; retinal gangliyon hücre kaybını hafifleterek, akson hasarını sınırlar buna ek olarak da nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini de yavaşlatmaktadır<sup>(36,37)</sup>. C4, klasik kompleman yolağın kritik bileşenidir ve düşük C4 seviyeleri, daha şiddetli kan beyin bariyeri bozulması ve daha fazla beyin sapsi lezyonu gibi NMOSH'nin belirli klinik özellikleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir<sup>(38)</sup>. Bu bulgular, C4'ün NMO'nun patolojik mekanizmalarındaki önemini ve terapötik bir hedef olarak potansiyel olabileceğini düşündürülebilir.

Astrositlerde AQP4'ü hedef alan antikorlar, C5 aktivasyonunu başlatır ve granülosit, eozinofil ve lenfosit infiltrasyonu sonuclandırır. Bu da astrositlere

ve oligodendrositlere zarar vermektedir<sup>(39)</sup>. C5a reseptörlerinin kaybı ise NMDAR aktivitesini düzenleyerek glutamattan kaynaklanan eksitotoksisiteyi azaltabilir/ nörotoksisiteyi hafifletebilmektedir. C7'nin aktivasyonu IRF7 ve CXCL10 gibi genlerin upregülasyonuna yol açmaktadır<sup>(40)</sup>. C7'nin AQP4 antikolarıyla etkileşimi astrosit hasarını, kompleman birikimini ve demiyelinizasyonu şiddetlendirir.

Faktör H, C3 konvertazının bozulmasını hızlandırır ve kendiliğinden C3b birikiminin neden olduğu kompleman sistemin amplifikasyon döngüsünü kontrol etmektedir. NMOSH'de hastaların yaklaşık %9'unda Faktör H'ye karşı otoantikolar bulunur ve bu da Faktör H ile C3b arasındaki etkileşimi bozar ve aşırı kompleman aktivasyonuna ve doku hasarına yol açar<sup>(41)</sup>. Terapötik olarak, rekombinant Faktör H veya Faktör H tabanlı tedaviler, Faktör H eksiklikleri veya otoantikoları olan hastalarda uygun komplemanın düzenlenmesini sağlayabilir. NMO'lu hastalarla karşılaştırıldığında, kompleman aktivasyon ürünlerinin MS'te azaldığı görülmektedir<sup>(42,43)</sup>. NMO ve diğer inflamatuvar nörolojik hastalıklarda gözlemlenen plazmadaki düzensiz ve aşırı kompleman aktivasyonu, erken evre relapsing MS (RMS) için karakteristik bir özellik değildir. Ayrıca, erken RMS'de kompleman aktivasyon ürünlerinin düzeylerinin klinik hastalık aktivitesi ya da progresyonla ilişkili olmadığı ve bu parametrelerin hastalık seyrini öngörmediği bilinmektedir.

Kompleman bağımlı sitotoksiste, AQP4-IgG+ NMOSH'da bilinen bir efektör mekanizma iken, MOGAD'da CDC'nin rolü daha az açıktır. Klinik olarak stabil AQP4-IgG+ NMOSH ve MOGAD grupları C3 ve C4 plazma konsantrasyonları incelendiğinde; C3 ve C4, AQP4-IgG+ NMOSH'de MOGAD'a göre daha düşük saptanmış. Bu bulgular klinik olarak stabil AQP4-IgG+ NMOSH'de hafif kompleman tüketimini düşündürürken, MOGAD'da böyle bir durum söz konusu olmadığı ifade edilmiştir. Ancak bu oldukça sınırlı sayıda ve ayrıntılı değerlendirilmeyen kompleman sistemiyle ilgili verilerin yorumlanmasında dikkatli olunması gerekmektedir<sup>(44)</sup>.

Başka bir çalışmada ise; BOS C3a ve C5a hem MOGAD hem de antikor pozitif NMOSH gruplarında benzer bulunmuştur. Bununla birlikte, CSF-C5b-9 (membran atak kompleksi, MAC) seviyeleri MOGAD'da, AQP4+NMOSH'den önemli ölçüde daha düşük bulunmuş. Ayrıca, daha şiddetli atağı olan MOGAD'lı hastaların C5b-9 seviyeleri daha hafif atağı olanlara göre daha yüksek bulunmuş. Bu çalışmada kompleman yolunun hem MOGAD hem de AQP4+NMOSH'de

aktive olduğu, ancak MAC oluşumu MOGAD'de, özellikle hafif atakları olanlarda, AQP4+NMOSH'den daha düşük olduğu gösterilmiştir<sup>(45)</sup>. Bu bulguların MOGAD'de patojenik ve terapötik etkileri olabileceği düşüncesi MOGAD ve seronegatif NMOSH hastalarının kompleman sistemlerinin antikor pozitif NMOSH hastalarla birlikte değerlendirilmesi ve tedavi hedefi için ayrıntılandırılması fikrini destekleyebilir.

Kompleman sistemi, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin merkezinde yer alsa da bağışıklık yanıtının düzenlenmesi sürecinde adaptif immün sistemle yakın bir etkileşim içindedir. NMOSH'de kompleman sisteminin rolünün aydınlatılması ile tedavi hedefleri belirlenmesi MS'te de benzer hedeflerin oluşturulması için itici güç oluşturmaktadır. Bununla birlikte, NMOSH'nin patogenezi ve kliniğindeki görece homojenlik MS'te yerini hem bireysel hem de bireyin hastalığının evresi temelinde oldukça heterojenlik göstermektedir. Bu bağlamda MS'te kompleman sisteminin rolünün aydınlatılması bazı çalışmalar için odak olabileme potansiyeli taşımaya devam etmektedir.

## Kaynaklar

1. West EE, Kolev M, Kemper C. Complement and the regulation of T cell responses. *Annu Rev Immunol.* 2018;36:309-338.
2. Schifferli JA, Ng YC, Peters DK. The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes. *N Engl J Med.* 1986;315:488-495.
3. Davies KA, Schifferli JA, Walport MJ. Complement deficiency and immune complex disease. *Springer Semin Immunopathol.* Vol. 15. Springer-Verlag, 1994.
4. Mevorach D, Zhou X, Chapman H, Ilinskaya A, Slosman C, Östensson D, Slotta G, Bauer J, Krumrey G. Complement-dependent clearance of apoptotic cells by human macrophages. *J Exp Med.* 1998;188:2313-2320.
5. Pillemer L, Ulrich L, Chediak P, Rudolph R. The properdin system and immunity: I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin, and its role in immune phenomena. *Science.* 1954;120:279-285.
6. Pillemer L. Section of biology: The properdin system. *Trans NY Acad Sci Ser II.* 1955;17:526-530.
7. Diepenhorst GMP, van Gulik TM, Hack CE. Complement-mediated ischemiareperfusion injury: lessons learned from animal and clinical studies. *Ann Surg.* 2009;249:889-999.
8. Kozutsumi Y, Kawasaki T, Yamashina I. Isolation and characterization of a mannan-binding protein from rabbit serum. *Biochem Biophys Res Commun.* 1980;95:658-664.
9. Garred P, Madsen HO, Frakking IM, Klemmensen L, Myrup C, Høgh B, Svejgaard AM. Deficiency of mannanbinding protein—a recently discovered complement defect syndrome. *Ugeskr Laeger.* 1993;155:25-29.
10. Vorupjensen T, Thiel S, Jensenius JC, Willis AC, Hansen SE, Holmskov U. Distinct pathways of mannanbinding lectin (MBL)-

- and C1-complex autoactivation revealed by reconstitution of MBL with recombinant MBL-associated serine protease. *J Immunol.* 2000;165:2093-2100.
11. Ahearn JM, Fearon DT. Structure and function of the complement receptors, CR1 (CD35) and CR2 (CD21). *Adv Immunol.* 1989;46:183-219.
  12. Lublin DM, Atkinson JP. Decay-accelerating factor: biochemistry, molecular biology, and function. *Annu Rev Immunol.* 1989;7:35-58.
  13. Meri S, Morgan BP, Davies AHS, Lachmann PJ, Chapman MD. Human protectin (CD59), an 18,000-20,000 MW complement lysis restricting factor, inhibits C5b8 catalysed insertion of C9 into lipid bilayers. *Immunology.* 1990;71:1.
  14. Vinci G, Galli A, Bartoli A, Sarne G, Mancino M, Molle F, Buccione R. In vivo biosynthesis of endogenous and of human C1 inhibitor in transgenic mice: tissue distribution and colocalization of their expression. *J Immunol.* 2002;169:5948-5954.
  15. Fraczek LA, Martin BK. Transcriptional control of genes for soluble complement cascade regulatory proteins. *Mol Immunol.* 2010;48:9-13.
  16. Kavanagh D, Goodship THJ, Richards A, Tighe HP, Farrar W, Watson SP, Hughes DA, Fremoux-Bacchi V. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2150-2155.
  17. Farries TC, Goulding NF, Watson HR, Lewis MT, Sim RB, Lachmann PJ, Taylor JRN. Competition for binding sites on C3b by CR1, CR2, MCP, factor B and factor H. *Complement Inflamm.* 1990;7:30.
  18. Lucchinetti CF, Brück W, Parisi J, Scheithauer BW, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol.* 2000;47:707-717.
  19. Breij ECW, Brink FR, Veerhuis R, van den Berg JHW, Vloemans SA, Bo LD, Hintzen RQ. Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2008;63:16-25.
  20. Morgan BP, Gommerman JL, Ramaglia V. An "outsidein" and "insideout" consideration of complement in the multiple sclerosis brain: lessons from development and neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci.* 2021;14:600656.
  21. Compston ADS, McDonald IW, Lendon R, Moseley IF, Polani PE. Immunocytochemical localization of the terminal complement complex in multiple sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1989;15:307-316.
  22. Michailidou I, Matsi M, Popescu BFG, Frentsos JN, Blank C, Schmitt F, Krumbholz M, Schett G, Becher B. Complement C3 on microglial clusters in multiple sclerosis occur in chronic but not acute disease: Implication for disease pathogenesis. *Glia.* 2017;65:264-277.
  23. Ingram G, Hakobyan S, Robertson N, Bjornsdottir J, Barrett J, Russell R, Raychaudhuri S, Chataway J. Complement regulator factor H as a serum biomarker of multiple sclerosis disease state. *Brain.* 2010;133:1602-1611.
  24. Ingram G, Hakobyan S, Robertson N, Russell R, Raychaudhuri S, Chataway J. Complement activation in multiple sclerosis plaques: an immunohistochemical analysis. *Acta Neuropathol Commun.* 2014;2.
  25. Zelek WM, Baker D, Robertson NP, Wroe SL. Cerebrospinal fluid complement system biomarkers in demyelinating disease. *Mult Scler J.* 2020;26:1929-1937.
  26. Sellebjerg F, Christiansen M, Garred P. MBP, antiMBP and antiPLP antibodies, and intrathecal complement activation in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 1998;4:127-131.
  27. Veerhuis R. Histological and direct evidence for the role of complement in the neuroinflammation of AD. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8:34.
  28. Absinta M, Ha S, Nair G, Sati P, Luciano NJ, Outteryck O, Léger P, Klistorner A, Evangelou N, Reich DS. A lymphocyte-microglia-astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. *Nature.* 2021;597:709-714.
  29. Oechtering J, Tassignon J, Meyer D, Reisinger EC, Hagemann C, Pajonk F, Gold R, Martus P, Paul F, Aktas O, Ruprecht K. Complement activation is associated with disease severity in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2024;11:e200212.
  30. Oechtering J, Meyer D, Reisinger EC, Rejdak K, Aktas O, Ruprecht K. Intrathecal IgM synthesis is associated with spinal cord manifestation and neuronal injury in early MS. *Ann Neurol.* 2022;91:814-820.
  31. Sellebjerg F, Christiansen M, Garred P. MBP, antiMBP and antiPLP antibodies, and intrathecal complement activation in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 1998;4:127-131.
  32. Ingram G, Hakobyan S, Robertson N, Bjornsdottir J, Barrett J, Russell R, Raychaudhuri S, Chataway J. Systemic complement profiling in multiple sclerosis as a biomarker of disease state. *Mult Scler J.* 2012;18:1401-1411.
  33. Lindblom RPF, Robertson NP, Lycke J, Nilsson S, Persson KE, Fogdell-Hahn A. Complement Receptor 2 is increased in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients and regulates C3 function. *Clin Immunol.* 2016;166:89-95.
  34. Shindler KS, Lallchandani S, Tudor VM. Inflammatory demyelination induces axonal injury and retinal ganglion cell apoptosis in experimental optic neuritis. *Exp Eye Res.* 2008;87:208-213.
  35. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85:177-189.
  36. Gharagozloo M, Pearce KL, Hofmeister C, Bogatyreva O, Chan A, Hutchison M, Onder P, Yadav A, Krupey F, Kantor S. Complement component 3 from astrocytes mediates retinal ganglion cell loss during neuroinflammation. *Acta Neuropathol.* 2021;142:899.
  37. Bosco A, Ma X, Lupoli SJ, Gaudet MM, Zhu Y, Xiao N. Complement C3-targeted gene therapy restricts onset and progression of neurodegeneration in chronic mouse glaucoma. *Mol Ther.* 2018;26:2379-2396.
  38. Pan C, Yin Y, Fang Y, Wang Q, Hu Z, Zhao Y, Ding Y, Guo P. Effect of Low Complement C4 on Clinical Characteristics of Patients with First Episode Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021;17:2859-2866.
  39. Asavapanumas N, Tradtrantip L, Verkman AS. Targeting the complement system in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21:1073-1086.
  40. Soerensen M, Holst C, Poulsen M, Tattersall RS, Schmitz O, Vestergaard H, Poulsen SB. Does diabetes modify the effect of heparin on plasma proteins? - A proteomic search for plasma protein biomarkers for diabetes-related endothelial dysfunction. *J Diabetes Complications.* 2021;35:107906.

41. Uzonyi B, Soltesz B, Merő B, Urban É, Farkas A, Kálmán C, Végyvári Á, Zotter Z, Illés Z, Papp G. Autoantibodies against the complement regulator factor H in the serum of patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Immunol.* 2021;12:660382.
42. Hakobyan S, Schifferli JA, Khademi M, Garred P. Plasma complement biomarkers distinguish multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler J.* 2017;23:946-955.
43. Kolev M, Rao KN, Yeh M, Parikh A, Deschâtelets P. The future of complement therapeutics. *Explor Immunol.* 2024;4:577-615.
44. Pache F, Ringelstein M, Aktas O, Kleiter I, Jarius S, Siebert N, BellmannStrobl J, Paul F, Ruprecht K. C3 and C4 complement levels in AQP4IgGpositive NMOSD and in MOGAD. *J Neuroimmunol.* 2021;360:577699.
45. Kaneko K, Kuroda H, Matsumoto Y, Sakamoto N, Yamazaki N, Yamamoto N, Umezawa S, Namatame C, Ono H, Takai Y, Takahashi T, Fujimori J, Nakashima I, Harigaya Y, Lassmann H, Fujihara K, Misu T, Aoki M. Different Complement Activation Patterns Following C5 Cleavage in MOGAD and AQP4IgG+NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2024;11:e200293.



Nöroimmunoloji Derneği  
**NiMDER**

# ANTI-NMDAR ENSEFALİTİNDE ASTROSİTLERİN ROLÜ

Neşe Ayşit<sup>1,2</sup>, Sevginur Bostan<sup>2-4</sup>, Canan Aysel Ulusoy<sup>5</sup>,  
Erdem Tüzün<sup>5</sup>, Fazlı Kemal Bayat<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Istanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji  
Ana Bilim Dalı

<sup>2</sup>Istanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri ve Teknolojileri  
Araştırma Enstitüsü (SABITA)

<sup>3</sup>Istanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

<sup>4</sup>Istanbul Medipol Üniversitesi, Uluslararası Tıp Fakültesi, Tıbbi  
Fizyoloji Ana Bilim Dalı

<sup>5</sup>Istanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma  
Enstitüsü, Nörobilim Ana Bilim Dalı

<sup>6</sup>Marmara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi,  
Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü, İstanbul, Türkiye

## Giriş

Anti-N-metil-D-aspartat reseptör (NMDAR) ensefaliti, otoimmün ensefalitlerin en yaygın alt tipidir ve çoğunlukla genç kadınlarda görülür. Psikiyatrik belirtiler, katatoni, diskinezi, bilişsel bozukluklar, nöbetler ve bilinç değişiklikleri ile karakterizedir<sup>(1)</sup>. Hastalık, NMDAR'ın NR1 alt birimine karşı gelişen antikörlerin reseptörleri çapraz bağlayıp internalizasyona uğratması ile ortaya çıkar<sup>(2,3)</sup>. Klinik seyir genellikle tek ataklıdır, fakat bazı hastalarda beyin atrofisi, kalıcı sakatlık ve hatta ölüm gibi ağır sonuçlar görülebilir<sup>(4)</sup>. Nöropatoloji raporları, lezyon sınırlarını aşan yaygın glial aktivasyonu sürekli olarak göstermiştir<sup>(1,5)</sup>. Bu durum astrositler ile mikroglianin hastalık mekanizmalarına aktif katılımını düşündürmektedir.

Astrositler, merkezi sinir sistemindeki en bol glial hücre popülasyonudur ve sinaptik iletimin, enerji metabolizmasının ve nöroinflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde kritik rol oynarlar<sup>(7)</sup>. Fonksiyonel NMDAR alt birimlerini taşırlar<sup>(8)</sup> ve glutamaterjik uyarılara Ca<sup>2+</sup> geçişleriyle yanıt verirler<sup>(9,10)</sup>. Astrositlerde NMDAR sinyalizasyonunun bozulması, gliotransmitter salınımını engelleyebilir ve nöronal aşırı uyarılabilirliğe yol açabilir<sup>(11)</sup>. Ayrıca, astrositler tümör nekroz faktörü - alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi inflamatuvar mediatörler üretir ve bu durum eksitotoksisteyi artırabilir<sup>(12)</sup>. Ancak astrositik NMDA reseptörlerinin, anti-NMDAR ensefalitindeki katkısı halâ net değildir.

## Hasta Kaynaklı Antikorlar ve Astrosit Kalsiyum Dinamikleri

Yakın zamanda yapılan deneysel çalışmalar, hasta kaynaklı NMDAR antikörlerinin [NMDAR-Ab<sup>+</sup> immüno globulin G (IgG)] astrosit fizyolojisini nasıl etkilediğine dair ilk doğrudan kanıtları sağlamıştır<sup>(13)</sup>. Primer fare astrositleri ve astrosit-nöron ortak kültürlerinde yapılan çalışmalarda, NMDAR-Ab<sup>+</sup> IgG'nin hücresel bağlama göre farklı kalsiyum sinyal desenleri indüklediği görülmüştür. İzole fare astrositlerine *in vitro* koşullarda antikor uygulaması, Ca<sup>2+</sup> olaylarının genlik ve süresini baskılamış, bu durum farmakolojik NMDAR blokajını andırmıştır<sup>(13,14)</sup>. Buna karşılık, astrosit-nöron ortak kültürlerinde aynı antikörler 12. saatte genlik, süre, frekans ve toplam aktivitede artışa yol açmıştır<sup>(15,16)</sup>. Bu bulgular, nöron-glia etkileşimlerinin antikor maruziyetinin sonucunu temelden şekillendirdiğini göstermektedir.

Nöron-astrosit kültürlerinde gözlenen bu alışılmadık Ca<sup>2+</sup> aktivite artışı, değişmiş nöron-astrosit sinaptik sinyalleşmesini yansıtır olabilir. NMDAR antikörlerinin inhibitör nöronların işlevini bozarak nöronal ağlarda aşırı uyarılabilirlik oluşturduğu gösterilmiştir<sup>(16)</sup>. Bu durum dolaylı olarak astrositlerde kalsiyumun kısa süreli artışlarını da tetikleyebilir. Artmış gliotransmitter (ATP, adenozin, glutamat) salınımı da eksitator sinyallerin yayılmasını kolaylaştırabilir<sup>(9,17)</sup> ve bu durum, nöron-glia-sinaps etkileşimi içinde bir ileri besleme döngüsünün varlığına işaret etmektedir; yani astrositler

tarafından salınan gliotransmitterler, sinaptik aktiviteyi artırarak daha fazla nöronal uyarımı tetikleyebilir ve böylece döngüsel bir aktivasyon süreci oluşabilir.

### TNF- $\alpha$ : Nöro-Glial İletişimde Bir Aracı

Ca<sup>2+</sup> görüntüleme ile birlikte yapılan süpernatant analizleri, TNF- $\alpha$  indüksiyonunun yalnızca astrosit-nöron ortak kültürlerinde gerçekleştiğini, izole astrositlerde ise gözlenmediğini göstermiştir. Bu bulgu, antikörlerin indüklediği astrositik hiperaktivitenin sitokin salınımı ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. TNF- $\alpha$ , glutamat salınımını artırarak, GABA<sub>A</sub> reseptörlerini azaltarak ve eksitotoksisiteyi teşvik ederek eksitator-inhibitör dengesi önemli ölçüde düzenler<sup>(18,19)</sup>. *In vivo* modeller, astrositik TNFR1 üzerinden TNF- $\alpha$  sinyalleşmesinin sinaptik plastisite ve belleği bozduğunu ortaya koymuştur<sup>(20)</sup>. NMDAR ensefaliti hastalarında beyin omurilik sıvısı ve serumda artmış TNF- $\alpha$  düzeylerinin klinik şiddetle korele bulunması da bu bulguyu desteklemektedir<sup>(21,22)</sup>.

Oluşturulan hipotetik modele göre, NMDAR antikörleri astrositlerden TNF- $\alpha$  salınımını indükler; bu durum nöronlarda glutamat salınımını artırır. Artan eksitator sinyal, astrositlere geri beslenerek kalsiyum hiperaktivitesini sürdürür ve TNF- $\alpha$  salınımının devamını sağlar. Böylece bir pozitif geri besleme döngüsü oluşur ve bu mekanizma, hastalarda gözlenen inatçı nöbetleri, nöroinflamasyonu ve uzun dönemli sakatlığı açıklayabilir<sup>(22)</sup>.

### Çıkarımlar ve Gelecek Yönelimler

Bu öncü bulgular, anti-NMDAR ensefalitinin yalnızca nöronal mekanizmalara değil, aynı zamanda aktif astrositik katılıma da dayandığını ortaya koymaktadır. İzole astrositler ile ortak kültürlerde gözlenen farklı yanıtlar, tek hücre tiplerinin incelenmesinin yetersiz kalabileceğini ve çok hücreli sistemlerin araştırılması gerektiğini vurgulamaktadır. Ayrıca, TNF- $\alpha$  otoimmün ensefalitte potansiyel bir biyobelirteç ve terapötik hedef olarak öne çıkmaktadır.

### Sonuç

Astrositlerin yalnızca pasif destek hücreleri olmadığını gösteren kanıtlar, anti-NMDAR ensefalitinin patogeneğinde merkezi bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Ca<sup>2+</sup> sinyalleşmesi ve TNF- $\alpha$  salınımı aracılığıyla astrositler, eksitotoksisiteyi ve hastalığın klinik şiddetini artıran karmaşık bir nöro-glial geri besleme döngüsü oluşturabilir. Bu anlayış, otoimmün

ensefalitlerde astrosit-nöron etkileşimlerini hedefleyen yenilikçi tanısal ve terapötik stratejilerin geliştirilmesi için önemli bir temel sunmaktadır.

### Kaynaklar

1. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61(1):25-36.
2. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, Parsons TD, Lynch DR, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*. 2010;30(17):5866-5875.
3. Kreye J, Wenke NK, Chayka M, Leubner J, Murugan R, Maier N, Jurek B, Ly LT, Brandl D, Rost BR, Stumpf A, Schulz P, Radbruch H, Hauser AE, Pache F, Meisel A, Harms L, Paul F, Dirnagl U, Garner C, Schmitz D, Wardemann H, Prüss H. Human cerebrospinal fluid monoclonal N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies are sufficient for encephalitis pathogenesis. *Brain*. 2016;139(Pt 10):2641-2652.
4. Shen S, Wei R, Gao Y, Yang X, Zhang G, Yan B, Xiao Z, Li J. Cortical atrophy in early-stage patients with anti-NMDA receptor encephalitis: a machine-learning MRI study with various feature extraction. *Cereb Cortex*. 2024;34(2):bhad499.
5. Wang J, Ge J, Jin L, Deng B, Tang W, Yu H, Zhang X, Liu X, Xue L, Zuo C, Chen X. Characterization of neuroinflammation pattern in anti-LGI1 encephalitis based on TSPO PET and symptom clustering analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(8):2394-2408.
6. Taraschenko O, Fox HS, Zekeridou A, Pittock SJ, Eldridge E, Farukhuddin F, Al-Saleem F, Devi Kattala C, Dessain SK, Casale G, Willcockson G, Dingleline R. Seizures and memory impairment induced by patient-derived anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in mice are attenuated by anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist. *Epilepsia*. 2021;62(3):671-682.
7. Conti F, DeBiasi S, Minelli A, Melone M. Expression of NR1 and NR2A/B subunits of the NMDA receptor in cortical astrocytes. *Glia*. 1996;17(3):254-258.
8. Ismail FS, Faustmann PM. Astrocytes and their potential role in anti-NMDA receptor encephalitis. *Med Hypotheses*. 2020;139:109612.
9. Montes de Oca Balderas P, Matus Núñez M, Picones A, Hernández-Cruz A. NMDAR in cultured astrocytes: Flux-independent pH sensor and flux-dependent regulator of mitochondria and plasma membrane-mitochondria bridging. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2020;34(12):16622-16644.
10. 13. Allen NJ, Eroglu C. Cell Biology of astrocyte-synapse interactions. *Neuron*. 2017;96(3):697-708.
11. Ismail FS, Faustmann PM. Astrocytes and their potential role in anti-NMDA receptor encephalitis. *Med Hypotheses*. 2020;139:109612.
12. Santello M, Bezzi P, Volterra A. TNF $\alpha$  controls glutamatergic gliotransmission in the hippocampal dentate gyrus. *Neuron*. 2011;69(5):988-1001.
13. Kato H, Narita M, Miyatake M, Yajima Y, Suzuki T. Role of neuronal NR2B subunit-containing NMDA receptor-mediated Ca<sup>2+</sup> influx

- and astrocytic activation in cultured mouse cortical neurons and astrocytes. *Synapse*. 2006;59(1):10-17.
14. Mishra SK, Hida M, Rai S. Memantine and Ibuprofen pretreatment exerts anti-inflammatory effect against streptozotocin-induced astroglial inflammation via modulation of NMDA receptor-associated downstream calcium ion signaling. *Inflammopharmacology*. 2021;29(1):183-192.
  15. Ding Y, Zhou Z, Chen J, Peng Y, Wang H, Qiu W, Xie W, Zhang J, Wang H. Anti-NMDAR encephalitis induced in mice by active immunization with a peptide from the amino-terminal domain of the GluN1 subunit. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):53.
  16. Andrzejak E, Rabinovitch E, Kreye J, Prüss H, Rosenmund C, Ziv NE, Garner CC, Ackermann F. Patient-derived anti-NMDAR antibody disinhibits cortical neuronal networks through dysfunction of inhibitory neuron output. *J Neurosci*. 2022;42(15):3253-3270.
  17. Allen NJ, Eroglu C. Cell Biology of astrocyte-synapse interactions. *Neuron*. 2017;96(3):697-708.
  18. Santello M, Bezzi P, Volterra A. TNF $\alpha$  controls glutamatergic gliotransmission in the hippocampal dentate gyrus. *Neuron*. 2011;69(5):988-1001.
  19. Olmos G, Lladó J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:861231.
  20. Habbas S, Santello M, Becker D, Stubbe H, Zappia G, Liaudet N, Klaus FR, Kollias G, Fontana A, Pryce CR, Suter T, Volterra A. Neuroinflammatory TNF $\alpha$  impairs memory via astrocyte signaling. *Cell*. 2015;163(7):1730-1741.
  21. Ma Y, Wang J, Guo S, Meng Z, Ren Y, Xie Y, Wang M. Cytokine/chemokine levels in the CSF and serum of anti-NMDAR encephalitis: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2023;13:1064007.
  22. Wang D, Wu Y, Pan Y, Wang S, Liu G, Gao Y, Xu K. Multi-proteomic analysis revealed distinct protein profiles in cerebrospinal fluid of patients between anti-NMDAR encephalitis NORSE and cryptogenic NORSE. *Mol Neurobiol*. 2023;60(1):98-115.

# MULTİPL SKLEROZDA TEDAVİ NE ZAMAN KESİLEBİLİR?

Tuncay Gündüz

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,  
Nöroloji Ana Bilim Dalı



Nöroimmunoloji Derneği  
**NİMDER**

## Uzun Dönem Tedavi Stratejilerine Dair Güncel Kanıtlar ve Tartışmalar

İmmün aracılı kronik bir merkezi sinir sistemi hastalığı olan multipl skleroz (MS) için son yirmi yılda pek çok hastalık modifiye edici tedavi (disease-modifying therapies, DMT) kullanıma girmiştir. İlaçların etki mekanizmalarına bakıldığında neredeyse hepsinin hastalığın inflamatuvar fazına yönelik olduğu görülmektedir. İlaçların etkinliği konusunda şüphe olmasa da, hangi hastada, hangi tedavinin, ne kadar süreyle devam ettirilmesi gerektiği sorusu hâlen yanıtıdır. Özellikle yaşlanma ile birlikte immün sistemde meydana gelen değişiklikler, ilaç etkinliğinin azalması, yan etki risklerinin artması ve yaşam kalitesinin düşmesi gibi faktörler, “tedaviye ömür boyu devam etmek” yaklaşımını sorgulatmaktadır.

Bu yazıda, MS tedavisinde uzun dönem stratejiler ve tedaviyi sonlandırma konusundaki güncel veriler ele alınacaktır. Amaç, klinik pratiğe yansiyabilecek kanıtları özetlemek ve süregiden tartışmaya katkı sunmaktır.

## Yaşlanma ve İmmünoşenesens

Hayatın belirli evrelerinde değişimler yaşayarak vücudun savunmasını çevresel faktörlere göre ayarlayabilen immün sistem, yaşlanma ile birlikte hem hücrel hem de doku düzeyinde belirgin değişikliklere uğrar. Başlıca antijen sunucu hücrelerden olan dendritik hücrelerde antijen alımı azalır, sitokin üretimi düşer. Efektör T hücrelerinin proliferasyonu ve fonksiyonel çeşitliliği azalırken, üretilen T hücre reseptör repertuarı daralır ve naif CD8<sup>+</sup> T hücre yanıtları belirgin şekilde bozulur. Periferik dokularda, fibroblast ve stromal hücrelerdeki uyarıcı sitokinlerin dengesiz sentezi ve uyarılma döngüleri ile beraber, inflamasyonda gelişen fibrosis artar. Nikolich-Zugich ve ark.<sup>(1)</sup>, yaşlanmanın lenf nodu mikroçevresinde fibroblastik retiküler hücreler, folliküler dendritik hücreler ve yüksek

endotelial venüller üzerinde yıkıcı etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Bütün bu tanımlanan doğal süreçler genel olarak immünoşenesens (immün yaşlanma) olarak tanımlanır ve ileri yaşta MS’in inflamatuvar aktivitesinde doğal bir azalmaya yol açar. Bu nedenlerle yaşlı MS’li bireylerde atak sıklığı azalır ve yeni manyetik rezonans (MR) lezyonları daha az ortaya çıkar. Buna mukabil, zaten hastalığın başından beri mevcut olan nörodejenerasyonun ileri yaşlarda hızlandığı ve disabilite kötüleşmesinin ön plana geçtiği görülür. Peki bu fenomen ile ilgili kanıtlar nelerdir?

## Yaşın MS Seyri Üzerine Etkisi

Çocukluk başlangıçlı MS, erişkinlere kıyasla daha yüksek relaps oranları ve erken dönemde inflamatuvar aktivite ile seyredir. Von Wyl ve ark.<sup>(2)</sup>, kohort çalışmasında, pediatrik hastalarda erişkinlere göre %34 daha fazla relaps görüldüğü ve relapsların ortalama %36 daha erken ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Buna karşılık, ileri yaşla birlikte relaps oranı azalırken disabilite birikimi artmaktadır. Weideman ve ark.<sup>(3)</sup>, geniş ölçekli analizine göre, tüm DMT’lerin etkinliği yaklaşık 53 yaşından sonra belirgin şekilde azalmakta, yüksek etkinlikteli ajanların ise etkinliği ortalama 40 yaşından itibaren düşmeye başlamaktadır. DMT’lerin başlıca etkisinin MS’deki inflamatuvar aktivite olduğu göz önüne alındığında, bu bulgular, inflamatuvar aktivitenin azalmasına rağmen progresyonun hızlanmasının, yaşlanmanın doğrudan bir sonucu olduğunu düşündürmektedir. MS’de progresif fazın başlıca yaş ile ilişkili olduğunu ve özellikle 40 yaşından sonra bu sürecin hızlandığını gösteren çalışmalar da bu olguyu desteklemektedir<sup>(4,5)</sup>. Sonuç olarak, yaşlanma, MS’de inflamasyonun azalması, iyileşme kapasitesinin düşmesi ve progresif sürecin öne çıkmasıyla sonuçlanır. Bu nedenle tedavi stratejileri, yaşa ve fenotipe göre yeniden dengelenmelidir. İleriki dönemlerde mikrogliya,



oligodendrosit ve nöron-astrozit eksenini hedefleyen yaklaşımlar ön plana çıkacağı öngörülebilmektedir<sup>(6)</sup>.

### DMT'lerin Etkinliği ve Güvenlik Profili

MS tedavilerinde kullanılan ilaçlar farklı etki mekanizmalarına sahip olmakla birlikte, yan etki profilleri açısından da çeşitlilik gösterir. Platform tedaviler (interferonlar, glatiramer asetat) görece güvenli olmakla birlikte uzun dönemde etkinlikleri sınırlıdır. Orta ve yüksek etkili tedaviler (dimetil fumarat, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab) relaps kontrolünde güçlüdürler ancak kardiyak yan etkiler, başka otoimmün hastalıkların ortaya çıkması, progresif multifokal lökoensefalopati, malignite ve ciddi enfeksiyon gibi riskler taşırlar. Anti-CD20 ajanlarda (rituksimab, ocrelizumab) ise güçlü etkinlik sağlanmakla birlikte hipogammaglobulinemi, tekrarlayan enfeksiyonlar ve malignite riski yaşla beraber artmaktadır<sup>(7)</sup>.

Yaşlanma ile birlikte hem immün yanıtın azalması hem de komorbiditelerin artışı, tedaviye bağlı yan etkilerin daha sık ve daha ciddi görülmesine yol açar. Graves ve ark.<sup>(8)</sup>, yaşlı MS hastalarında ciddi enfeksiyon oranlarının genç hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğunu göstermektedir.

Peki immunolojik ve yan etki perspektiflerinin bu genel değerlendirmesinden sonra, kanıta dayalı bilgilerimiz neler?

### Tedavi Kesilmesi: Kanıta Dayalı Bulgular

Son yıllarda tedavi kesilmesi üzerine az sayıda çalışma yapılmıştır. Randomize kontrollü tasarlanan DISCOMS çalışmasında<sup>(9)</sup> ortalama yaşı 63 olan, en az 5 yıldır relaps geçirmemiş ve 3 yıldır yeni lezyon saptanmayan 259 hasta incelenmiştir. İki yıl içinde yeni hastalık aktivitesi tedaviye devam edenlerde %3, kesilenlerde %11 bulunmuştur. EDSS progresyonu açısından ise iki grup arasında fark görülmemiştir. Hastalık aktivitesi ise yeni bir relaps ya da yeni bir MR lezyonu olarak tanımlanmıştır. Çalışmada yeni hastalık aktivitesinin göstergesi büyük oranda yeni MR lezyonu olmuştur. Bu çalışmaya katılan gönüllülerin uzun süreli takibinin yapıldığı uzatma çalışmasında ise, ortalama 40 aylık takip süresince atak oranlarında fark görülmemiş, ilaç kesilen hasta grubundaki az sayıda hastada ise yeni MR lezyonu sayısının daha fazla olduğu görülmüştür<sup>(10)</sup>.

OFSEP veritabanı<sup>(11)</sup> ile yapılan gözlemsel bir çalışmada  $\geq 50$  yaş,  $\geq 2$  yıl relapssız ve MR aktivitesi olmayan hastalarda yüksek etkili tedavilerin (natalizumab,

fingolimod) kesilmesinin riskli olduğu; buna karşılık anti-CD20 ajanlarının kesilmesinde risk artışı olmadığı gösterilmiştir.

Coerver ve ark. (JAMA Neurol, 2025): ilk basamak tedavilerin kesildiği stabil hastalarda %18 oranında inflamatuvar aktivite görülmüş, bunun büyük kısmı sessiz MR aktivitesi şeklinde olmuştur.

Bütün çalışmalardan elde edilen bulgular, özellikle anti-CD20 tedavilerin kesilmesinin daha güvenli olabileceğini, ancak trafficking'i etkileyen ajanların (natalizumab, fingolimod) kesilmesinin riskli olduğunu düşündürmektedir. Ancak özellikle  $\geq 55$  yaşında ve en az 5 yıl stabil seyretmiş MS hastalarında tedavi kesilmesinin güvenli bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

### Klinik Uygulamada Hasta Seçimi

MS tedavisini sonlandırma kararı her hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Klinik deneyim ve güncel veriler ışığında öne çıkan kriterler:

- Yaş  $\geq 50-55$
- En az 5 yıldır klinik ve radyolojik olarak stabil seyir
- EDSS'nin düşük veya orta düzeyde olması (örneğin  $\leq 3,5$ )
- Son yıllarda relaps öyküsü olmaması
- Sessiz MR aktivitesinin yakın takip ile izlenebilmesi

Bu kriterleri taşıyan hastalarda tedavinin kesilmesi, özellikle yan etki riski yüksekse veya yaşam kalitesini bozuyorsa, klinik olarak makul bir seçenek olabilir. Bununla birlikte, kesme kararı bir "bırakma" değil, "yakın takip ile yönetilen bir strateji" olarak görülmelidir.

### Sonuç ve Klinik Mesajlar

MS tedavisinde "daima devam et" yaklaşımı artık mutlak bir kural olmaktan çıkmaktadır. Yaşlanma ile birlikte inflamatuvar aktivite azalırken, ilaç etkinliği düşmekte ve yan etki riski artmaktadır. Bu nedenle, özellikle  $\geq 50-55$  yaşında ve  $\geq 5$  yıldır stabil seyreden hastalarda, uygun koşullarda tedavinin kesilmesi güvenli ve rasyonel bir seçenek olabilir.

### Kaynaklar

1. Nikolich-Zugich J. The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. Nat Immunol. 2018;19(1):10-19.
2. von Wyl V, Décard BF, Benkert P, Lorscheider J, Hänni P, Lienert C, Kuhle J, Derfuss T, Kappos L, Yaldizli Ö. Influence of age at disease onset on future relapses and disability progression in patients

- with multiple sclerosis on immunomodulatory treatment. *Eur J Neurol.* 2020;27(6):1066-1075.
3. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol.* 2017;8:577.
  4. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, Edan G. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain.* 2010;133(7):1900-1913.
  5. Tutuncu M, Tang J, Zeid NA, Kale N, Crusan DJ, Atkinson EJ, Siva A, Pittock SJ, Pirko I, Keegan BM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH, Rodriguez M, Weinshenker BG, Kantarci OH. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(2):188-198.
  6. Zeydan B, Kantarci OH. Impact of age on multiple sclerosis disease activity and progression. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(7):24.
  7. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, Hillert J, Langer-Gould A, Lycke J, Nilsson P, Salzer J, Svenningsson A, Vrethem M, Olsson T, Piehl F, Frisell T. Infection risks among patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, natalizumab, rituximab, and injectable therapies. *JAMA Neurol.* 2020;77(2):184-191.
  8. Graves JS, Krysko KM, Hua LH, Absinta M, Franklin RJM, Segal BM. Ageing and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2023;22(1):66-77.
  9. 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(7):568-577.
  10. Corboy JR, Fox RJ, Cutter G, Engebretson E, Miller A, Morgan C, Gustafson T, Goodman AD, Kannan M, Sriram S, Xia Z, Lynch S, Bowen J, Kister I. DISCOntinuation of disease-modifying therapies in MS: The DISCOMS extension trial. *Mult Scler.* 2025;31(2):159-173.
  11. Jouvenot G, Courbon G, Lefort M, Rollet F, Casey R, Le Page E, Michel L, Edan G, de Seze J, Kremer L, Bigaut K, Vukusic S, Mathey G, Ciron J, Ruet A, Maillart E, Labauge P, Zephir H, Papeix C, Defer G, Lebrun-Frenay C, Moreau T, Laplaud DA, Berger E, Stankoff B, Clavelou P, Thouvenot E, Heinzlef O, Pelletier J, Al-Khedr A, Casez O, Bourre B, Cabre P, Wahab A, Magy L, Camdessanché JP, Doghri I, Moulin S, Ben-Nasr H, Labeyrie C, Hankiewicz K, Neau JP, Pottier C, Nifle C, Collongues N, Kerbrat A; OFSEP Investigators. High-efficacy therapy discontinuation vs. continuation in patients 50 years and older with nonactive MS. *JAMA Neurol.* 2024;81(5):490-498.

AQP4+

# NÖROMİYELITİS 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.<sup>1,2</sup>

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**<sup>®</sup>  
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