



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

www.noroimmunolojiderneği.org

ISSN 3023-6622

NÖROİMMUNOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ

Aralık 2025 Sayı: 3





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

Şubat 2026

NÖROİMMUNOLOJİ DERNEĞİ BÜLTENİ

Aralık 2025

Sayı: 3



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

içindekiler

- 6** EPSTEIN–BARR VİRÜSÜNE KARŞI GELİŞEN EBNA1-
SPESİFİK ANTİKOR YANITI VE MULTİPL SKLEROZ
RİSKİ
İpek Naz Ürkmez, Murat Kürtüncü
- 8** MULTİPL SKLEROZ ARAŞTIRMALARINDA
JENERATİF YAPAY ZEKÂ KULLANARAK GRI
ÖLÇEKLİ MRG GÖRÜNTÜLERİNİN RENKLENDİRME
YÖNTEMİYLE DÖNÜŞTÜRÜLMESİ
Aria Ghaemeyon, Murat Kürtüncü
- 10** MULTİPL SKLEROZDA OYUNLAŞTIRILMIŞ
REHABİLİTASYON
Erdem Tüzün
- 14** İDİYOPATİK İNTRAKRANİYAL HİPERTANSİYON VE
(NÖRO)İNFLAMASYON
Berrak Yetimler
- 18** OTOİMMÜN PSİKOZ
Berkcan Pişet, Beyza Namlı, Banu Bayramoğlu,
Rabia Gökçen Gözübatık Çelik



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

EPSTEIN–BARR VİRÜSÜNE KARŞI GELİŞEN EBNA1-SPESİFİK ANTİKOR YANITI VE MULTİPL SKLEROZ RİSKİ

İpek Naz Ürkmez¹, Murat Kürtüncü²

¹İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi

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

Son yıllarda yayınlanan çalışmalar, Epstein–Barr Virüs (EBV) enfeksiyonunun multipl skleroz (MS) riskini 30 kata kadar arttırabileceğini göstermektedir. EBV'nin B hücrelerine latent olarak yerleşse bile bağışıklık sistemini aktive edebildiği düşünülmektedir. Ayrıca, viral antikor yanıtlarının MS'e özgü örüntüler göstermesi bu ilişkinin tesadüfi bir korelasyondan öte, neden-sonuç ilişkisi gösterdiğini akla getirmektedir. Bu bağlamda, Vietzen ve ark. (1) tarafından 2025 yılında Nature Medicine Dergisi'nde yayımlanan çalışma önemlidir (2). Araştırmacılar bu çalışmada hastalık başlangıcından yıllar önce bakılan EBV spesifik immünooglobulin G'nin (IgG) MS riskini belirleme gücünü analiz etmişlerdir.

Kısaca araştırmacılar, 704 EBV-nükleer antijen 1 (EBNA1) seropozitif yineleyici-düzelen tip MS hastası ve 5381 sağlıklı kontrolü içeren geniş bir kohortta, yeni geliştirilen EBNA1 381–452-spesifik IgG enzim bağlantılı immünosorbent analiz testiyle antikor titrelerini kantitatif olarak değerlendirmiştir. MS hastalarının %98'inde, kontrollerin ise %78'inde bu antikorlar saptanmış; optik yoğunluğu 1,7'den yüksek olan antikor titresi ile MS arasında güçlü bir ilişkili olduğunu bulmuşlardır (olasılık oranı (OR): 12,6; $p < 0,0001$). Ek olarak, bu yüksek titrenin radyolojik lezyon yükü ve artmış nörofilament hafif zincir ve glial fibriller asidik protein düzeyleriyle de korele olduğunu saptamışlardır.

Bulgular, EBV'nin MS patogenezindeki rolü hakkında daha önce ileri sürülen bazı hipotezleri destekler durumdadır. Özellikle, moleküler taklit mekanizması, yani viral epitopların sinir dokusundaki antijenlerle benzerlik göstererek otoimmün bir yanıt başlatması, bu şekilde bir kez daha gösterilmiştir. EBNA1 381–452 epitoplarının GlialCAM, alfa-B kristalin, miyelin bazik protein (MBP) ve anoctamin-2 gibi merkezi sinir sistemi proteinleriyle çapraz reaktivite gösterdiği daha önce gösterilmiştir (1). Bu çalışmada ise çapraz bağışıklık

yanıtlarının, klinik MS bulguları başlamadan yıllar önce saptanabildiği ortaya konmuştur.

En çarpıcı bulgu, antikor yanıtlarının EBV serokonversiyonundan yalnızca dokuz ay sonra yükselmeye başlaması ve MS tanısından ortalama 5,4 yıl önce yüksek düzeylerde seyretmesidir. Üç yıl içinde alınan dört ardışık plazma örneğinde sürekli yüksek düzey EBNA1 381–452-spesifik IgG saptanan bireylerde MS gelişme riski olağanüstü yüksek bulunmuştur (OR: 406,7; $p < 0,0001$). Bu sürekli yüksek titre paterni, yalnızca MS hastalarında gözlenmiş, kontrol bireylerde ise görülmemiştir. Dolayısıyla, tekrarlayan yüksek antikor düzeylerinin gelecekte MS gelişimini güçlü biçimde öngördüğü söylenebilir.

Bu serolojik belirteç, EBV'nin merkezi sinir sistemi antijenleriyle moleküler taklit yoluyla otoimmün süreci başlatabileceği hipotezini de desteklemektedir. Zira EBNA1 381–452 epitopları GlialCAM, alfa-B kristalin, MBP ve anoctamin-2 proteinleriyle çapraz reaktivite göstermektedir.

Sonuç olarak, EBNA1 381–452-spesifik IgG düzeyi, MS'in klinik başlangıcından yıllar önce yüksek duyarlılık ve özgüllükle risk öngörüsü sağlayabilecek bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Bu bulgular, gelecekte EBV enfeksiyonu geçiren bireylerde MS riskini erken tanımlayan, invaziv olmayan bir tarama stratejisinin önünü açmakta ve hastalığın önlenabilir hale gelmesi olasılığını gündeme getirmektedir.

Ek olarak, bu çalışma MS alanında yeni bir tanısıl pencere açmaktadır. Viral enfeksiyonların yalnızca hastalığın tetikleyicisi değil, aynı zamanda öngörücüsü olabileceği fikri, otoimmün hastalıkların patogenezine dair klasik yaklaşımların yeniden gözden geçirilmesini gerektirmektedir. Erken teşhisin mümkün hale gelmesi, MS'in önlenabilir bir hastalığa dönüşmesinin de kapısını aralayabilir. Bu nedenle, EBNA1'e özgü serolojik

belirteçlerin gelecekte klinik tarama algoritmalarına dahil edilmesi, nöroimmunoloji alanında devrim niteliğinde bir gelişme olabilir.

Kaynaklar

1. Thomas OG, Bronge M, Tengvall K, Akpınar B, Nilsson OB, Holmgren E, Hessa T, Gafvelin G, Khademi M, Alfredsson L, Martin R, Guerreiro-Cacais AO, Grönlund H, Olsson T, Kockum I.

Cross-reactive EBNA1 immunity targets alpha-crystallin B and is associated with multiple sclerosis. *Sci Adv.* 2023;9:eadg3032.

2. Vietzen H, Kühner LM, Berger SM, Ponleitner M, Graninger M, Pistorius C, Jungbauer C, Reindl M, Saucke H, Kauth F, Wendel EM, Rostásy K, Breu M, Kornek B, Bsteh G, Berger T, Rommer P, Puchhammer-Stöckl E. Early identification of individuals at risk for multiple sclerosis by quantification of EBNA-1381-452-specific antibody titers. *Nat Commun.* 2025;16:6416.



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

MULTİPL SKLEROZ ARAŞTIRMALARINDA JENERATİF YAPAY ZEKÂ KULLANARAK GRİ ÖLÇEKLİ MRG GÖRÜNTÜLERİNİN RENKLENDİRME YÖNTEMİYLE DÖNÜŞTÜRÜLMESİ

Aria Ghaemeyon¹, Murat Kürtüncü²

¹İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi

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

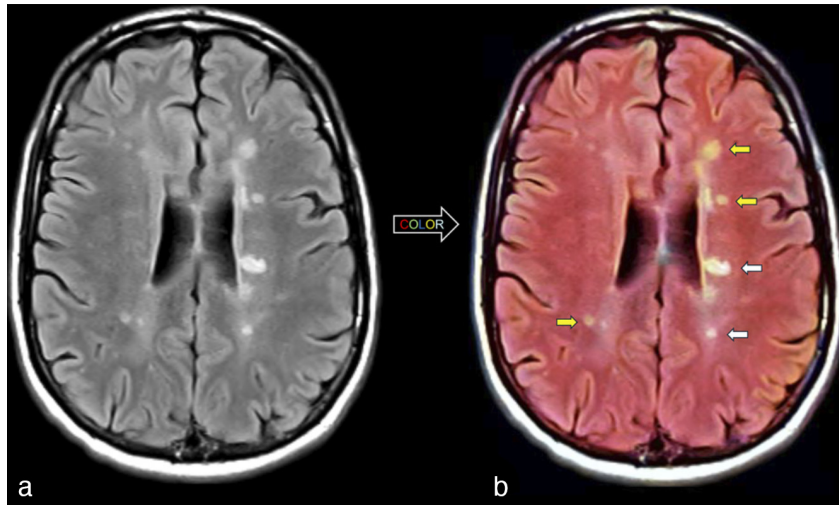
Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) FLAIR sekansı demiyelinizan lezyonlara olan hassasiyeti nedeniyle multipl skleroz (MS) tanısındaki en önemli incelemedir. Bu sekansın gri renk skalası ile sınırlı olması nedeniyle normal ve patolojik doku arasındaki kontrastı göstermede yetersiz kalabilmektedir. Okuda ve Lebrun-Frényay (1) 2025 yılında yayınladıkları çalışmalarında farklı MRG sekanslarındaki bilgileri derleyip renklendirilmiş MRG görüntülerine çeviren bir yapay zekâ (YZ) modelini bildirmişlerdir. Yazarlar, bu yaklaşımın MS patogenezinin daha iyi anlaşılmasında yenilikçi bir yöntem olabileceğini iddia etmektedir.

Yazarlar, on yılı aşkın süredir takip edilen 31 yaşındaki bir MS hastasının 2014 ve 2024 yıllarına ait 3 Tesla MRG verilerini jeneratif derin öğrenme ağına aktararak gri ölçekli FLAIR görüntülerini renklendirmiştir. Model, RGB görüntüleri kullanarak gri tonlar ile renkli versiyonlar arasındaki dönüşümü öğrenmiş, ardından metin girdileriyle birleştirilmiş MRG verilerini

kullanarak renkli görüntüler üretmiştir. Bu yaklaşım, renk tonunu, doygunluğu ve parlaklığı ayrı değişkenler olarak işleyerek geleneksel gri ölçekli değerlendirmenin ötesinde üç boyutlu görsel bilgi sağlamıştır.

Renklendirme sonrası elde edilen görüntülerde bazı lezyonlar sarı, bazıları ise beyaz tonlarda görülmüştür (Şekil 1). İlginç biçimde, bu renk farklılıkları 10 yıllık takipte korunmuş, bu da yöntemin biyolojik tutarlılığını ortaya koymuştur. Kantitatif MRG verileriyle yapılan karşılaştırmada, sarı lezyonların beyazlara kıyasla daha düşük R1 ve R2 (longitudinal ve transvers relaksasyon hızları) ve daha yüksek proton yoğunluğu değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. Bu kombinasyon, artmış su içeriği ve doku bütünlüğünde azalma ile uyumlu olup, sarı tonların daha fazla demiyelinizasyon ve aksonal kayba işaret edebileceğini göstermektedir.

Geleneksel gri ölçekli görüntülerde Mach band etkisi olarak bilinen optik yanılgı, kontrast sınırlarında



Şekil 1. (a) Bir MS hastasının 3 Tesla MRG FLAIR ağırlıklı aksiyel beyin kesitleri; (b) aynı görüntünün jeneratif yapay zekâ kullanılarak renklendirilmiş hali. Bazı lezyonların daha sarı (sarı oklarla), bazılarının ise beyaz (beyaz oklarla) tonlarda izlendiği dikkati çekmektedir (1 numaralı referanstan yazılı izin alınarak yayımlanmıştır).

yanlış parlaklık algısı oluşturarak lezyon boyutu ve yoğunluğunun hatalı değerlendirilmesine yol açabilir. Renkli görüntüleme ise bu etkiyi azaltarak doku sınırlarının daha doğru ve doğal algılanmasını sağlar. Bu bağlamda, renkli MRG görüntüleri yalnızca teknik bir dönüşümü değil, aynı zamanda nörogörüntüleme algısında paradigmatik bir değişimi de sağlamaktadır. Renkli MRG görüntüleri, Mach band etkisini azaltarak kontrast algısını düzeltmekte, doku sınırlarının daha yüksek doğrulukta değerlendirilmesini de kolaylaştırmaktadır.

Bu yöntemin bir diğer önemli katkısı, renklerin nicel parametrelerle biyolojik anlamda eşleşebilmesidir. Bu, renklendirmenin yalnızca estetik bir araç değil, aynı zamanda doku hasarının görsel bir temsili olarak

kullanılabilmesine de olanak tanımaktadır. Çalışma, ilerleyen YZ tekniklerinin mevcut klinik MRG verileri üzerinde doğrudan uygulanarak doku patolojisinin yeni boyutlarını açığa çıkarabileceğini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, jeneratif YZ ile MRG'nin renklendirilmesi, MS'in radyolojik takibinde yeni bir perspektif sunabilir. Yazarlar, gelecekte bu tür YZ destekli renk kodlama yaklaşımlarının yalnızca MS'de değil, diğer nörodejeneratif ve nöroinflamatuvar hastalıkların incelenmesinde de uygulanabileceğini öngörmektedir.

Kaynaklar

1. Okuda DT, Lebrun-Frénay C. Transforming grayscale MRI images to color utilizing generative artificial intelligence to better understand multiple sclerosis. J Cent Nerv Syst Dis. 2025;17.

**Türk İlaç Sektörünün
güçlü kuruluşu**

**Sanovel'e bir kez daha
FDA onayı!**



Sanovel

www.sanovel.com.tr

MULTİPL SKLEROZDA OYUNLAŞTIRILMIŞ REHABİLİTASYON

Erdem Tüzün

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



Nöroimmunoloji Derneği
NİMDER

Giriş

Santral sinir sisteminin otoimmün, inflamatuvar ve demyelinizan bir hastalığı olan multipl sklerozda (MS), kas zaafı, görme kaybı, denge sorunları, duygudurum ve bilişsel işlev bozuklukları sık gözlenen bulgulardır (1). Hastalık ilerledikçe ve atak sayısı arttıkça hastaların yürüyüş zorluğu, motor koordinasyon bozukluğu ve kas zaafı gibi sebeplerle hareket kabiliyeti belirgin şekilde bozulabilir. İlerleyici bilişsel işlev bozukluğu MS hastalarının %50–60'ında saptanır ve bellek kaybı, bozuk yürütücü işlevler, azalmış sözel akıcılık ve dikkat bulguları ile kendisini gösterir (1).

MS tedavisinde kullanılan bağışıklık sistemini düzenleyici ilaçların, pek çok MS olgusunda bilişsel işlev bozukluğunun düzelmesine önemli bir katkıda bulunmadığı gözlenmektedir. Bu sebeple farklı rehabilitasyon yöntemlerinin denenmesi gündeme gelmiştir. Geleneksel rehabilitasyon yöntemlerinin MS hastalığının ilerleyişini durdurduğu gösterilmiş olmakla birlikte, MS'in kronik ve dejeneratif bir hastalık olması sebebiyle rehabilitasyon uzun sürmekte ve hastaların rehabilitasyon süreçlerine olan devamlılığı düşük olabilmektedir (2). Bu sebeple MS hastalarının rehabilitasyona devamlılığını ve motivasyonunu artıracak etkin ve sürdürülebilir özgün yöntemlere gereksinim duyulmaktadır. Bu bağlamda son yıllarda video oyunları gibi teknolojik ve yenilikçi yöntemler hem MS olgularında hem de diğer nörolojik hastalıkları olan bireylerde denenmeye başlanmıştır (3). Eğitimsel video oyunlarının, rehabilitasyon sürecini daha interaktif ve motive edici bir hale getirerek MS hastalarının rehabilitasyona devamlılığını artırabileceği düşünülmüştür (4).

Neden Video Oyunu ile Rehabilitasyon?

Virtual reality (VR, sanal gerçeklik) teknikleri ve bilgisayar cihazları ve yazılımlarla desteklenmiş video

oyunlarının, MS hastalarında, geleneksel tedaviyi ve rehabilitasyonu desteklediği, rehabilitasyona devamlılığı ve motivasyonu artırdığı gösterilmiştir. MS olguları üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda video oyunlarının denge, yürüyüş, kronik yorgunluk ve bilişsel işlev bozukluğunu azalttığı bildirilmiştir (5,6). Video oyunları ile yapılan rehabilitasyonun MS olgularında, özellikle denge ve motor koordinasyon üzerinde geleneksel rehabilitasyon kadar etkili olduğu gösterilmiştir (7). Yakın zaman önce yapılan bir çalışmada video oyunlarının spesifik olarak sözel bellek, sözel akıcılık, dikkat ve görsel-mekansal bellek işlevlerine özellikle daha fazla etki ettiği bildirilmiştir (4). Başka bir çalışmada, interferon-beta tedavisi altında olan ve hafif bilişsel yıkımı bulunan MS olgularında video oyunu oynayanların yürütücü işlevlerinde kontrol grubuna göre iyileşme saptandığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada rehabilitasyon uygulanmayan kontrol grubunda 3 ay gibi kısa bir izlem süresi içinde bilişsel test skorlarının düşmeye devam etmesi MS'de bilişsel yıkım tehdidinin büyüklüğü konusunda fikir vermektedir (8).

MS olgularını rehabilitasyon süreçlerinden uzaklaştıran diğer faktörler uzun süre sağlık kuruluşlarına gitmenin getirdiği yüksek yol masrafları, rehabilitasyon merkezine olan mesafenin fazla olması gibi mali ve lojistik sorunlardır (9). Hastaların evlerinde oynayabilecekleri düşük maliyetli video oyunları, tedaviye uyumu da artırabilmektedir. Oyun temelli uzaktan rehabilitasyon teknikleri ile kendi evlerinde rehabilitasyon yapan MS hastalarının hem rehabilitasyon devamlılıklarının arttığı hem de bu olgularda artmış mobilite ve azalmış kronik yorgunluk gibi olumlu gelişmelerin ortaya çıktığı bildirilmiştir (9). Bu sayede evde oyun temelli rehabilitasyon, sağlık merkezlerinin kısıtlı sayıda ve hastaya uzak ve pahalı olduğu durumlarda maliyeti azaltmakta ve sağlık sistemi üzerindeki mali yükleri hafifletmektedir. Ayrıca video oyunlarının dijital



özellikli olması internet üzerinden paylaşılmasını kolaylaştırmaktadır (10).

Bu bulgular oyun ile rehabilitasyon yaklaşımının geleneksel tedavi yöntemlerine ek olarak uygulanabileceğini ve uzun süreli rehabilitasyona devamlılığı artırabileceğini düşündürmektedir. İnteraktif oyunların rehabilitasyon yönelik motivasyonu daha çok artırdığı bildirilmiştir (4). Esasen video oyunlarının, MS dışında, serebrovasküler hastalıklar, Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi nörolojik hastalıklarda da motor ve duysal işlevleri geliştirerek tedavi sürecine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu hastalıklarda rehabilitasyonu hedefleyen video oyunlarının sadece somatik bulguları azaltmadığı, bilişsel işlevleri de iyileştirdiği bilinmektedir (9). Bütün bu olumlu özelliklerin bir sonucu olarak, MS olgularının bilişsel sağaltımında video oyunu temelli rehabilitasyon yöntemlerinin sınırdığı pek çok randomize kontrollü çalışma gerçekleştirilmiştir (11). Literatürde video oyunu temelli rehabilitasyon uygulamalarının süresi 1 ile 24 hafta arasında değişmektedir. Önceden yapılan çalışmalar oyun temelli rehabilitasyonun süresi uzadıkça etkinliğinin arttığı ve 15 haftadan uzun süren programların başarı şansının daha yüksek olduğunu göstermektedir (9).

Neden Kutu Oyunu ile Rehabilitasyon?

Bununla birlikte çeşitli teknik engeller ve bazı hastaların bilgisayar teknolojisine uzak olmaları video oyunları ile yapılan rehabilitasyonu da sekteye uğratabilir. Genç hastaların bilgisayar teknolojisine olan yakınlıkları sebebiyle video oyunu aracılı rehabilitasyona daha kolay uyum sağladığı, yaşlı hastaların ise daha fazla yardıma ve desteğe ihtiyaç duydukları belirtilmiştir. Bunun yanında, MS hastalığı gibi baş dönmesine sebep olabilen ve denge ve koordinasyonu bozabilen hastalıklarda örneğin VR teknolojisinin kullanılması, hastaların gerçek dünyayla olan bağlantılarını kopararak düşme ve çarpmalara sebep olabilmektedir. Ayrıca teknolojik altyapının ve internete ulaşımın yetersiz olduğu bölgelerde video oyunu ile rehabilitasyon çalışmaları başarıya ulaşmamaktadır (9).

MS olgularında ilerleyen engellilik ve azalmış mobilitenin hastaları sosyal izolasyona sürüklediği ve sosyal izolasyonun duygudurum ve stres düzeylerinde olumsuz değişiklikler yaparak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Sosyalleşme ve sosyal destek artışı sonucunda, MS olgularında duygudurumun yükseldiği, depresyon oranlarının azaldığı, zihinsel işlevlerin iyileştiği ve somatik

engellilik ile ilişkili olan Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) skorlarının düştüğü gözlenmiştir (12). Bu bağlamda evde ve aile-arkadaş ortamında interaktif bir şekilde oynanabilecek kutu oyunlarının sosyal destek üzerinden MS bulgularının iyileşmesine katkıda bulunabileceği düşünülebilir. Esasen, kutu oyunlarının, bilişsel ve davranışsal iyileşme sürecine olan katkılarının büyük oranda sosyal bir ortamda yüz yüze oynanabilir olmalarından kaynaklandığı ileri sürülmüştür (13,14). Kutu oyunlarının, video oyunlarına olan diğer üstünlükleri ekran bağımlılığı ve bununla ilişkili sosyal izolasyon riskini azaltmaları ve video oyunlarına göre daha basit ve kısa süreli olmaları sebebiyle uygulanmalarının daha pratik olmasıdır.

Literatürde MS olgularında kutu oyunlarının rehabilitasyon amaçlı kullanıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, kutu oyunları, ucuz, kolay ulaşılabilir ve pratik kullanımlı olmaları, farklı yaşlarda aynı etkinlikle kullanılabilmesi, sosyal etkileşimi desteklemeleri, nöropsikolojik testlerle benzerlik göstermeleri ve karmaşık zihinsel süreçleri etkinleştirmeleri sebebiyle sağlıklı bireylerin eğitiminde ve hasta bireylerin rehabilitasyonunda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Örneğin, okul çocuklarının bilişsel eğitimlerinde kutu oyunlarının kullanılmasının zihinsel esneklik ve aritmetik yeteneklerini iyileştirdiği gösterilmiştir (13).

Çok sayıda randomize kontrollü çalışmada, hem toplumda yaygın olarak tanınan satranç gibi geleneksel kutu oyunlarının hem de yeni geliştirilmiş kutu oyunlarının bilişsel ve davranışsal olumlu etkiler yaratmak suretiyle nörolojik hastalıkların rehabilitasyonunda yararlı oldukları gösterilmiştir (15,16). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve Alzheimer gibi hastalıklarda ticari kutu oyunlarının kullanılmasının kısa süreli bellek ve yürütücü işlevler üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (13). Olguların yirmi yıldan uzun süreyle izlendikleri prospektif bir çalışmada kutu oyunu oynayan bireylerde demans gelişme riskinin oynamayanlara göre %15 oranında azaldığı, depresyon oranlarının düştüğü ve bilişsel test skorlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Farklı çalışmalarda kutu oyunu oynamanın santral sinir sistemindeki sosyal şebekeleri etkinleştirerek ve kaygı yönetimini kolaylaştırarak bilişsel işlevleri iyileştirdiği ileri sürülmüştür (15,16). Az sayıda çalışmada modern ve yeni tasarlanmış kutu oyunlarının iyileştirici etkisinin geleneksel oyunlardan daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (17).

İlginç olarak, bazı çalışmalarda, kutu oyunlarının beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi sinaptik plastisite ve nörorejenerasyondan sorumlu belirteçlerin serum düzeyini yükselttiği gösterilmiştir (15). Bilişsel yıkımı olan hasta gruplarında yapılan başka bir çalışmada, geleneksel kutu oyunlarının, depresif semptomları azalttığı, Mini Mental Durum Değerlendirme Testi skorlarını yükselttiği, dikkat, kısa süreli bellek, yürütücü işlev ve sözel akıcılık testlerini iyileştirdiği saptanmıştır. Bu olumlu etkilere serum BDNF düzeylerinde ve temporal lob ve putamen metabolizmalarında belirgin artış eşlik etmiştir (18). BDNF nörorejenerasyon ve sinaptik plastisiteden sorumlu bir santral sinir sistemi molekülüdür ve çeşitli psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda biyobelirteç değeri olduğu bilinmektedir. BDNF'nin MS hastalığında da klinik progresyon belirteci olarak kullanılabilirliği ileri sürülmüştür (19). Bu bulgular kutu oyunu oynamanın olgular üzerinde sadece davranışsal değil moleküler etkilerinin de olduğunu göstermekte ve bu etkinin kantitatif olarak ortaya konmasında nörorejenerasyon ve sinaptik plastisiteden sorumlu moleküllerin belirteç olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. MS ve diğer nörolojik hastalıklarda klinik progresyonu göstermede etkin şekilde biyobelirteç amaçlı olarak kullanılan (20) nörofilament hafif zincir ve glial fibriller asidik protein gibi moleküllerin oyun rehabilitasyonu alanında biyobelirteç olma özellikleri henüz incelenmemiştir.

Sonuç

Kutu oyunlarının, çeşitli dejeneratif nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda olumlu bilişsel ve davranışsal etkilerinin gösterilmiş olduğu ve MS'de özellikle etkilendiği bilinen bellek ve yürütücü işlevleri iyileştirdiği göz önüne alındığında, ticari olarak kullanımda olan eski ve yeni baştan tasarlanacak olan özgün kutu oyunlarının, MS olgularında bilişsel işlevler, duygudurum düzeyleri, EDSS skorları ve nörodejenerasyon belirteçleri üzerine olumlu etkiler oluşturması beklenebilir. Bu savın sınanması için oyunlaştırılmış rehabilitasyon uygulamalarının kullanıldığı geniş randomize kontrollü çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Kaynaklar

- Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol*. 2020;19:860-871.
- Teo JL, Zheng Z, Bird SR. Identifying the factors affecting 'patient engagement' in exercise rehabilitation. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2022;14:18.
- Maggio MG, Maresca G, De Luca R, Stagnitti MC, Porcari B, Ferrara MC, Galletti F, Casella C, Manuli A, Calabrò RS. The growing use of virtual reality in cognitive rehabilitation: fact, fake or vision? A scoping review. *J Natl Med Assoc*. 2019;111:457-463.
- Saragih ID, Gervais W, Lamora JP, Batcho CS, Everard G. Effect of serious games over conventional therapy in the rehabilitation of people with multiple sclerosis - a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2025;47:3224-3244.
- García-Muñoz C, Cortés-Vega MD, Hernández-Rodríguez JC, Fernández-Seguín LM, Escobio-Prieto I, Casuso-Holgado MJ. Immersive virtual reality and vestibular rehabilitation in multiple sclerosis: case report. *JMIR Serious Games*. 2022;10:e31020.
- Celesti A, Cimino V, Naro A, Portaro S, Fazio M, Villari M, Calabrò RS. Recent considerations on gaming console based training for multiple sclerosis rehabilitation. *Med Sci*. 2022;10:13.
- Dalmazane M, Gallou-Guyot M, Compagnat M, Magy L, Montcuquet A, Billot M, Daviet JC, Perrochon A. Effects on gait and balance of home-based active video game interventions in persons with multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;51:102928.
- Menascu S, Aloni R, Dolev M, Magalashvili D, Gutman K, Dreyer-Alster S, Tarpin-Bernard F, Achiron R, Harari G, Achiron A. Targeted cognitive game training enhances cognitive performance in multiple sclerosis patients treated with interferon beta 1-a. *J Neuroeng Rehabil*. 2021;18:175.
- Asgharzadeh Chamleh MR, Afkanpour M, Tehrany Dehkordy D, Norouzkhani N, Aalaei S. Game-based telerehabilitation in neurological disorders: a systematic review of features, opportunities and challenges. *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2025;20:1257-1271.
- Dereje D, Lamba D, Abessa TG, Kenea C, Ramari C, Osama M, Kossi O, Boma PM, Panda J, Kushnir A, Mourad J, Mapinduzi J, Fourtassi M, Daniels K, Deutsch J, Bonnechère B. Unlocking the potential of serious games for rehabilitation in low and middle-income countries: addressing potential and current limitations. *Front Digit Health*. 2025;7:1505717.
- Lenne B, Degraeve B, Davroux J, Norberciak L, Kwiatkowski A, Donze C. Improving cognition in people with multiple sclerosis: study protocol for a multiarm, randomised, blinded trial of multidomain cognitive rehabilitation using a video-serious game (E-SEP cognition). *BMJ Neurol Open*. 2023;5:e000488.
- Gurbuz IZ, Akin S. Relationship between quality of life, self-efficacy and social support in patients with multiple sclerosis. *Int J Palliat Nurs*. 2023;29:598-612.
- Vita-Barrull N, Estrada-Plana V, March-Llanes J, Guzmán N, Fernández-Muñoz C, Ayesa R, Moya-Higuera J. Board game-based intervention to improve executive functions and academic skills in rural schools: a randomized controlled trial. *Trends Neurosci Educ*. 2023;33:100216.
- Chang HW, Wu GH. Feasibility and effect of cognitive-based board game and multi-component exercise interventions on older adults with dementia. *Medicine*. 2024;103:e38640.
- Nakao M. Special series on "effects of board games on health education and promotion" board games as a promising tool for health promotion: a review of recent literature. *Biopsychosoc Med*. 2019;13:5.

16. Gauthier A, Kato PM, Bul KCM, Dunwell I, Walker-Clarke A, Lameras P. Board games for health: a systematic literature review and meta-analysis. *Games Health J.* 2019;8:85-100.
17. Martinez L, Gimenes M, Lambert E. Video games and board games: effects of playing practice on cognition. *PLoS One.* 2023;18:e0283654.
18. Pozzi FE, Appollonio I, Ferrarese C, Tremolizzo L. Can traditional board games prevent or slow down cognitive impairment? A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2023;95:829-845.
19. Meshkat S, Alnefeesi Y, Jawad MY, Di Vincenzo J, Rodrigues N, Ceban F, Lui LM, McIntyre RS, Rosenblat JD. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker of treatment response in patients with treatment resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2022;317:114857.
20. Sağır F, Ersoy Tunalı N, Tombul T, Koral G, Çırak S, Yılmaz V, Türkoğlu R, Tüzün E. miR-132-3p, miR-106b-5p, and miR-19b-3p are associated with brain-derived neurotrophic factor production and clinical activity in multiple sclerosis: a pilot study. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2021;25:720-726.

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



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

İDİOPATİK İNTRAKRANİYAL HİPERTANSİYON VE (NÖRO) İNFLAMASYON

Berrak Yetimler

Abdullah Gül Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve
Genetik Bölümü

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İİH), yapısal lezyon veya ikincil nedenlere bağlı olmaksızın beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncının yükselmesiyle karakterize nörolojik bir sendromdur (1). Tipik semptomlar arasında, baş ağrısı, görsel bozukluklar, papilödem, pulsatil tinnitus yer almaktadır. Hastalığın insidansı genel popülasyonda 100.000'de 0,5–2 iken, doğurganlık çağındaki aşırı kilolu kadınlarda ise bu oran 100.000'de 12–20 gibi dramatik bir artışta görülmektedir (2). Obezite oranlarındaki global artışa paralel olarak, İİH insidansı da artmaktadır (3,4).

İİH'nin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, önerilen etkenler arasında obezite, hormonal dengesizlik, BOS döngüsündeki değişiklikler, venöz sinüs stenozu ve endokrin-glenfatik disfonksiyon bulunmaktadır (5–7). İnflamasyon ise metabolik, vasküler ve glial faktörleri birbirine bağlayan bütünleştirici bir mekanizma adayı olarak ortaya çıkmıştır. Stres veya yaralanmaya karşı adaptif bağışıklığın tepkisi olan inflamasyon (8), kronik hale gelerek merkezi sinir sisteminde sürekli bağışıklık aktivasyonuna, yani nöroinflamasyona yol açabilir (9). Obezitenin kendisi proinflamatuvar bir durum olduğu göz önüne alındığında (10), inflamatuvar süreçlerin metabolizma ile yüksek intrakraniyal basınç arasında mekanik bir köprü oluşturması ihtimali araştırmalar için ilgi çekici bir alan oluşturmaktadır.

Obezite, İİH'de en sık görülen komorbiditedir ve vakaların %90'ında görülebilmektedir (11). Bariatrik cerrahi veya yaşam tarzı değişiklikleri ile kilo kaybı, kafa içi basıncını azaltabilir (12,13). Obezitede kronik düşük dereceli inflamasyon, metabolik ve vasküler homeostazi bozup, kan-beyin bariyerini (KBB) ve glenfatik fonksiyonu etkileyebilmektedir (14).

Kortizol metabolizmasındaki düzensizlikler ise bu sürece katkıda bulunur: artan adipoz doku 11 β -HSD1 molekülü, kortizolü lokal olarak üreterek inflamasyonu tetikleyebilmektedir (15–17). İİH'de yüksek 11 β -HSD1

aktivitesinin, bariatrik cerrahi sonrası normale döndüğü kaydedilmiştir (18). Koroid pleksustaki 11 β -HSD1 ekspresyonu, kortizolün BOS üretimini artırabileceğini düşündürmektedir (19). Hayvan modelleri ve 11 β -HSD1 inhibisyonu çalışmaları bu bulguları desteklenmektedir (20,21).

Metabolizma ve inflamasyonun bir diğer ortak noktası adipokinlerdir. Proinflamatuvar etkileri olan bir tokluk hormonu olan leptinin (22), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-8 (IL-8) gibi sitokinleri arttırdığı ve İİH'de leptin düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (23,24). Ancak bu bulgular tutarlı bir şekilde tekrarlanmamıştır (1,25). Leptin, koroid pleksus epitelindeki reseptörü aracılığıyla aquaporinleri ve BOS salgısını modüle edebilmektedir (20). Sonuç olarak obeziteye bağlı inflamasyon ve hormonal düzensizliğin, İİH'de BOS basıncını ve bağışıklık aktivasyonunu arttırması mümkün gözükmektedir.

Dokuz yüz iki kişi ile gerçekleştirilen bir popülasyon temelli çalışmada, genel popülasyonla kıyaslandığında İİH hastalarında tanı öncesindeki bir yıl içerisinde enfeksiyöz hastalıklar geçirmiş olma olasılığının 4 kat, inflamatuvar hastalık geçirmiş olma olasılığının ise 3 kat daha fazla olduğu kaydedilmiştir (26). Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 ile ilişkili vakalar da dahil olmak üzere viral veya aşı ile ilişkili intrakraniyal hipertansiyon vakaları da bildirilmiştir (27–29).

Çeşitli çalışmalarda, serum ve BOS sitokin analizleri yoluyla İİH'deki inflamatuvar belirteçler incelenmiştir. İİH olgularında BOS'ta IL-6 artışı gösterilmiştir (30). Yine BOS örneklerinde, multipl skleroz (MS) ve ilgili bozukluklara kıyasla İİH'de IL-17'nin arttığını ve IL-10'un azaldığı bulunmuş; bu durum Th17 tipi aktivitenin daha baskın, Treg hücrelerin kontrolünün ise yetersiz olduğunu göstermektedir (31). Bir diğer çalışmada, BOS'ta daha yüksek IL-2, IL-4, IL-10, IL-17 ve interferon-gama (IFN- γ) gözlemlenmiş, IL-2 ve IL-17 için

BOS/serum oranlarının yükseldiğini ve bu durumun intratekal sitokin sentezini gösterdiğini bildirmiştir (32).

TNF- α ile ilgili bulgular ise karışıktır: Fahmy ve ark. (33), serum TNF- α düzeyindeki artışın açılma basıncı ve görme kaybı ile ters orantılı olduğunu belirtirken, Samancı ve ark. (25) daha düşük TNF- α ve IL-8, ancak daha yüksek IL-1 β düzeyleri saptamıştır. Altıokka-Uzun ve ark. (34) ataklı-düzelen tip MS olgularına kıyasla daha yüksek serum TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-12 ve IL-17; TNF- α dışındaki sitokinlerin ise BOS'ta daha düşük konsantrasyonlarda olduğunu bildirmiştir.

Intratekal immünoglobulin G (IgG) sentezinin bir belirteci olan oligoklonal bantlar (OKB) hastaların yaklaşık %30'unda gösterilmiştir (34). Bir başka çalışmada hastaların %22'si OKB pozitif iken, bu grupta daha yüksek TNF- α seviyeleri kaydedilmiştir (35).

BOS örneklerinde CCL2 (MCP-1) seviyelerinde artış gösterilmiştir (1,25,36). CCL2, makrofajları toplamaktadır ve KBB'nin bozulmasıyla birlikte CCL2 seviyelerinde artış kaydedilmiştir (37,38). Bu durum, İİH'de monosit trafiğini düşündürmektedir. Bir hayvan modelinde, TNF- α uygulaması BOS salgısını artırmış ve CCL2 BOS çıkış direncini yükseltmiştir (21). Ek olarak; AP-1 (39), lipokalin-2, sortilin-1, ototaksin, IL-33 (40) ve CGRP (41), artmış nötrofil-lenfosit ve trombosit-lenfosit oranları gibi belirteçler, potansiyel inflammatuar değişiklikleri yansıtmaktadır (42).

Mevcut çalışmalar İİH'de olası bir proinflammatuar bir profil olduğunu göstermektedir, ancak çalışmalardaki örneklem büyüklüklerinin çeşitliliği ve farklı test teknikleri nedeniyle kesin bir ilişki gösterilmesi için daha ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Otoantikör taramaları, İİH'de aquaporin-4, aquaporin-1 veya MOG otoimmünitesine dair negatif sonuçlar vermiştir. Bununla birlikte, bazı İİH olgu serumları ile sıçan hippokampal ve kortikal nöron kültürlerinde görülen nöronal yüzey IgG reaktivitesi, atipik immün hedefleri düşündürmektedir (43–45).

Astrositik bir stres belirteci olan glial fibriler asidik protein (GFAP) seviyelerinin İİH BOS örneklerinde daha yüksek olduğu kaydedilmiştir (46). Otoimmün astrositopatide gösterilen GFAP otoantikörleri (47), sınırlı sayıda İİH vakasında tespit edilmiştir (48). Histopatolojik çalışmalar, BOS değişim metabolizmasında önemli bölgeler olan astrositik uçlarda perivasküler astrositoz ve mitokondriyal hasarı doğrulamaktadır (49,50). Bu bulgular, astrosit reaktivitesinin (mekanik, metabolik veya immün) BOS basıncı düzensizliği ve inflamasyonu

birbirine bağlayan merkezi bir nokta oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Aksonal hasarın bir belirteci olan nörofilament hafif zincir (NfL) seviyelerinin, İİH hastalarının BOS ve serumunda yükseldiği (46,51,52) ve seviyelerin papilödem şiddeti ve GFAP düzeyleri ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (53). NfL'nin kendisi de inflamasyonu tetikleyebildiğinden (54), nFL İİH'de nöroinflammatuar ve nörodejeneratif süreçler arasında bir köprü görevi oluşturma potansiyeli bulunmaktadır.

Özet olarak, İİH'ye katkıda bulunan inflammatuar faktörlerin araştırılması, patogeneze ve tedavi açısından önemli adımlar sağlayabilecektir. Ancak hastalığın patogenezinde inflammatuar etkenlerin daha iyi anlaşılması için obezite, endokrin ve inflammatuar komorbiditeleri içeren daha kapsamlı araştırmalar gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Dhungana S, Sharrack B, Woodrooffe N. Cytokines and chemokines in idiopathic intracranial hypertension. *Headache*. 2009;49:282-285.
2. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol*. 2016;15:78-91.
3. McCluskey G, Doherty-Allan R, McCarron P, Loftus AM, McCarron LV, Mulholland D, McVerry F, McCarron MO. Meta-analysis and systematic review of population-based epidemiological studies in idiopathic intracranial hypertension. *Eur J Neurol*. 2018;25:1218-1227.
4. Miah L, Strafford H, Fonferko-Shadrach B, Hollinghurst J, Sawhney IMS, Hadjikitou S, Rees MI, Powell R, Lacey A, Pickrell WO. Incidence, prevalence, and health care outcomes in idiopathic intracranial hypertension: a population study. *Neurology*. 2021;96:e1251-e1261.
5. Yiangou A, Mollan SP, Sinclair AJ. Idiopathic intracranial hypertension: a step change in understanding the disease mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2023;19:769-785.
6. Lowe M, Berman G, Sumithran P, Mollan SP. Current understanding of the pathophysiology of idiopathic intracranial hypertension. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2025;25:31.
7. Romozzi M, Zeoli F, Martinelli R, Tosto F, Funcis A, Garignano G, Chiloiro S, Di Nardo L, Vollono C, Olivi A, Calabresi P, Signorelli F. Cerebrospinal fluid and serum biomarkers in idiopathic intracranial hypertension: a systematic review. *Headache*. 2025;65:1462-1476.
8. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 10th ed. South Asia ed. Elsevier; 2021.
9. Lyman M, Lloyd DG, Ji X, Vizcaychipi MP, Ma D. Neuroinflammation: the role and consequences. *Neurosci Res*. 2014;79:1-12.
10. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003;144:2195-2200.



11. Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Clin.* 2010;28:593-617.
12. Sinclair AJ, Burdon MA, Nightingale PG, Ball AK, Good P, Matthews TD, Jacks A, Lawden M, Clarke CE, Stewart PM, Walker EA, Tomlinson JW, Rauz S. Low energy diet and intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension: prospective cohort study. *BMJ.* 2010;341:c2701.
13. Ardissino M, Moussa O, Tang A, Muttoni E, Ziprin P, Purkayastha S. Idiopathic intracranial hypertension in the British population with obesity. *Acta Neurochir (Wien).* 2019;16:239-246.
14. Le Thuc O, García-Cáceres C. Obesity-induced inflammation: connecting the periphery to the brain. *Nat Metab.* 2024;6:1237-1252.
15. Tomlinson JW, Moore J, Cooper MS, Bujalska I, Shahmanesh M, Burt C, Strain A, Hewison M, Stewart PM. Regulation of expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue: tissue-specific induction by cytokines. *Endocrinology.* 2001;142:1982-1989.
16. Wake DJ, Rask E, Livingstone DE, Söderberg S, Olsson T, Walker BR. Local and systemic impact of transcriptional up-regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3983-3988.
17. Peng K, Pan Y, Li J, Khan Z, Fan M, Yin H, Tong C, Zhao Y, Liang G, Zheng C. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) mediates insulin resistance through JNK activation in adipocytes. *Sci Rep.* 2016;6:37160.
18. Westgate CSJ, Markey K, Mitchell JL, Yiangou A, Singhal R, Stewart P, Tomlinson JW, Lavery GG, Mollan SP, Sinclair AJ. Increased systemic and adipose 11 β -HSD1 activity in idiopathic intracranial hypertension. *Eur J Endocrinol.* 2022;187:323-333.
19. Sinclair AJ, Onyimba CU, Khosla P, Vijapurapu N, Tomlinson JW, Burdon MA, Stewart PM, Murray PI, Walker EA, Rauz S. Corticosteroids, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozymes and the rabbit choroid plexus. *J Neuroendocrinol.* 2007;19:614-620.
20. Markey K, Mitchell J, Botfield H, Ottridge RS, Matthews T, Krishnan A, Woolley R, Westgate C, Yiangou A, Alimajstorovic Z, Shah P, Rick C, Ives N, Taylor AE, Gilligan LC, Jenkinson C, Arlt W, Scotton W, Fairclough RJ, Singhal R, Stewart PM, Tomlinson JW, Lavery GG, Mollan SP, Sinclair AJ. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition in idiopathic intracranial hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *Brain Commun.* 2020;2:fcz050.
21. Alimajstorovic Z, Pascual-Baixauli E, Hawkes CA, Sharrack B, Loughlin AJ, Romero IA, Preston JE. Cerebrospinal fluid dynamics modulation by diet and cytokines in rats. *Fluids Barriers CNS.* 2020;17:10.
22. Abella V, Scotecce M, Conde J, Pino J, Gonzalez-Gay MA, Gómez-Reino JJ, Mera A, Lago F, Gómez R, Gualillo O. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:100-109.
23. Shen J, Sakaida I, Uchida K, Terai S, Okita K. Leptin enhances TNF-alpha production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells. *Life Sci.* 2005;77:1502-1515.
24. Tong KM, Shieh DC, Chen CP, Tzeng CY, Wang SP, Huang KC, Chiu YC, Fong YC, Tang CH. Leptin induces IL-8 expression via leptin receptor, IRS-1, PI3K, Akt cascade and promotion of NF-kappaB/p300 binding in human synovial fibroblasts. *Cell Signal.* 2008;20:1478-1488.
25. Samancı B, Samancı Y, Tüzün E, Altıokka-Uzun G, Ekizoğlu E, İçöz S, Şahin E, Küçükali CI, Baykan B. Evidence for potential involvement of pro-inflammatory adipokines in the pathogenesis of idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia.* 2017;37:525-531.
26. Sundholm A, Burkill S, Waldenlind E, Bahmanyar S, Nilsson Remahl AIM. Infectious and inflammatory disorders might increase the risk of developing idiopathic intracranial hypertension - a national case-control study. *Cephalalgia.* 2020;40:1084-1094.
27. Mukharesh L, Bouffard MA, Fortin E, Brann DH, Datta SR, Prasad S, Chwalisz BK. Pseudotumor cerebri syndrome with COVID-19: a case series. *J Neuroophthalmol.* 2022;42:e545-e547.
28. Divya K, Indumathi C, Vikrant K, Padmanaban S. Pseudotumor cerebri complicating multisystem inflammatory syndrome in a child. *J Curr Ophthalmol.* 2021;33:358-362.
29. Clausen TM, Fargen KM, Primiani CT, Sattur M, Amans MR, Hui FK. Post-acute sequelae of COVID infection and cerebral venous outflow disorders: overlapping symptoms and mechanisms? *Interv Neuroradiol.* 2024;15910199241273946.
30. Kermani RH, Faramarzi SM, Ansari M, Ghafarinejad A. Cerebrospinal fluid concentration of interleukin-6 and interleukin-10 in idiopathic intracranial hypertension: P1709. *Eur J Neurol.* 2010;17:346.
31. Edwards L, Constantinescu C. Cytokines in idiopathic intracranial hypertension CSF. *Headache.* 2010;50:323-325.
32. Edwards LJ, Sharrack B, Ismail A, Tench CR, Gran B, Dhungana S, Brettschneider J, Tumani H, Constantinescu CS. Increased levels of interleukins 2 and 17 in the cerebrospinal fluid of patients with idiopathic intracranial hypertension. *Am J Clin Exp Immunol.* 2013;2:234-244.
33. Fahmy EM, Rashed LA, Mostafa RH, Ismail RS. Role of tumor necrosis factor-alpha in the pathophysiology of idiopathic intracranial hypertension. *Acta Neurol Scand.* 2021;144:509-516.
34. Altıokka-Uzun G, Tüzün E, Ekizoğlu E, Ulusoy C, Yentür S, Kürtüncü M, Saruhan-Direskeneli G, Baykan B. Oligoclonal bands and increased cytokine levels in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia.* 2015;35:1153-1161.
35. El-Tamawy MS, Zaki MA, Rashed LA, Esmail EH, Mohamed SS, Osama W. Oligoclonal bands and levels of interleukin 4, interleukin 10, and tumor necrosis factor alpha in idiopathic intracranial hypertension Egyptian patients. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2019;55:88.
36. Genizi J, Berger L, Mahajnah M, Shlonsky Y, Golan-Shany O, Romem A, Halevy A, Nathan K, Sharkia R, Zalan A, Kessel A, Cohen R. High CCL2 levels detected in CSF of patients with pediatric pseudotumor cerebri syndrome. *Children (Basel).* 2023;10.
37. Stamatovic SM, Shakui P, Keep RF, Moore BB, Kunkel SL, Van Rooijen N, Andjelkovic AV. Monocyte chemoattractant protein-1 regulation of blood-brain barrier permeability. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25:593-606.
38. Gullotta GS, Costantino G, Sortino MA, Spampinato SF. Microglia and the blood-brain barrier: an external player in acute and chronic neuroinflammatory conditions. *Int J Mol Sci.* 2023;24:9144.

39. Karabork S, Celik H, Dursun AD, Ankarali H, Turkoglu SA. Is increased activator protein 1 in cerebrospinal fluid as a potential biomarker that distinguishes idiopathic intracranial hypertension from multiple sclerosis? *Bratisl Lek Listy*. 2024;125:382-386.
40. Dündar A, Arıkanoğlu A, Özdemir HH, Aslanhan H, Çevik MU. Cerebrospinal fluid levels of sortilin-1, lipocalin-2, autotaxin, decorin and interleukin-33 in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022;80:1011-1016.
41. Ak AK, Gemici YI, Batum M, Karakaş B, Özmen EY, Gökçay F, Çelebisoy N. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) levels in peripheral blood in patients with idiopathic intracranial hypertension and migraine. *Clin Neurol Neurosurg*. 2024;237:108136.
42. Ceylan OM, Yılmaz M, Yılmaz H, Çelikay O, Köylü MT, Turan A. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as inflammation markers in patients with papilledema due to idiopathic intracranial hypertension. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69:1499-1505.
43. Altıokka-Uzun G, Erdağ E, Baykan B, Tzartos J, Gezen-Ak D, Samancı B, Dursun E, Zisimopoulou P, Karagiorgou K, Stergiou C, Şahin E, Ekizoğlu E, Kürtüncü M, Tüzün E. Glial and neuronal antibodies in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Sci*. 2017;38:1817-1822.
44. Ekizoglu E, Içoz S, Tuzun E, Birisik O, Kocasoy-Orhan E, Akman-Demir G, Baykan B. Aquaporin-4 antibodies are not present in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*. 2012;32:198-202.
45. Tüzün E, Tzartos J, Ekizoğlu E, Stergiou C, Zisimopoulou P, Coban A, Shugaiv E, Türkoğlu R, Kürtüncü M, Baykan B, Tzartos S. Aquaporin-1 antibody in neuromyelitis optical patients. *Eur Neurol*. 2014;72:271-272.
46. Engel S, Halcour J, Ellwardt E, Uphaus T, Steffen F, Zipp F, Bittner S, Luessi F. Elevated neurofilament light chain CSF/serum ratio indicates impaired CSF outflow in idiopathic intracranial hypertension. *Fluids Barriers CNS*. 2023;20:3.
47. Fang B, McKeon A, Hinson SR, Kryzer TJ, Pittcock SJ, Aksamit AJ, Lennon VA. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol*. 2016;73:1297-1307.
48. Yetimler B, Tzartos J, Şengül B, Dursun E, Ulukan Ç, Karagiorgou K, Gezen-Ak D, Sezgin M, Papaconstantinou A, Tzartos S, Orhan EK, Ekizoğlu E, Küçükali C, Baykan B, Tüzün E. Serum glial fibrillary acidic protein (GFAP)-antibody in idiopathic intracranial hypertension. *Int J Neurosci*. 2021;131:775-779.
49. Eide PK, Eidsvaag VA, Nagelhus EA, Hansson HA. Cortical astrogliosis and increased perivascular aquaporin-4 in idiopathic intracranial hypertension. *Brain Res*. 2016;1644:161-175.
50. Eide PK, Hasan-Olive MM, Hansson HA, Enger R. Increased occurrence of pathological mitochondria in astrocytic perivascular endfoot processes and neurons of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurosci Res*. 2021;99:467-480.
51. Beier D, Korsbæk JJ, Madsen JS, Aalund Olsen D, Dehghani Molander L, Hagen SM, Teunissen C, Beier CP, Jensen RH. Neurofilament light chain as biomarker in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*. 2020;40:1346-1354.
52. Knoche T, Gaus V, Haffner P, Kowski A. Neurofilament light chain marks severity of papilledema in idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Sci*. 2023;44:2131-2135.
53. Svart K, Korsbæk JJ, Jensen RH, Parkner T, Knudsen CS, Hasselbalch SG, Hagen SM, Wibroe EA, Dehghani Molander L, Beier D. Neurofilament light chain is elevated in patients with newly diagnosed idiopathic intracranial hypertension: a prospective study. *Cephalalgia*. 2024;44:3331024241248203.
54. Kahn OI, Dominguez SL, Glock C, Hayne M, Vito S, Sengupta Ghosh A, Adrian M, Burgess BL, Meilandt WJ, Friedman BA, Hoogenraad CC. Secreted neurofilament light chain after neuronal damage induces myeloid cell activation and neuroinflammation. *Cell Rep*. 2025;44:115382.



Nöroimmunoloji Derneği
NiMDER

OTOİMMÜN PSİKOZ

Berkcan Pişet¹, Beyza Namlı², Banu Bayramoğlu¹,
Rabia Gökçen Gözübatık Çelik¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Bölümü

Giriş

Psikoz kavramı, klasik olarak gerçeklikle temasın bozulduğu, sanrılar, halüsinasyonlar ve düşünce bozuklukları ile karakterize heterojen bir sendromdur. Psikiyatri literatüründe özellikle şizofreni ve diğer birincil psikoz bozukluklarının bir belirtisi olarak yer almakta; ancak nörolojik, metabolik, toksik ve immünolojik etiyojiler de göz önünde bulundurulmaktadır. Son yıllarda, nöroloji alanındaki gelişmelerle birlikte, immün sistemin merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki etkilerinin daha fazla tanınması sonucunda, klasik psikoz tabloları içinde yer alabilecek ancak kökeninde otoimmün (öncelikle antikör aracılı) mekanizmaların bulunduğu bir alt grup tanımlanmaya başlamıştır. Bu bağlamda “otoimmün psikoz” kavramı öne çıkmaktadır (1).

Otoimmün psikoz terimi, MSS'ye yönelik antikörlerin ya da T-hücre-aracılı immün yanıtların doğrudan ya da dolaylı olarak psikiyatrik belirtilere yol açabileceği fikrinden yola çıkar. Bu kavram, klasik şizofreni spektrum bozukluklarının bir kısmının aslında nöronal yüzey antikörleri veya sinaptik proteinlere karşı gelişen otoimmün yanıtlarla ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (2). Bu hipotez, anti-N-metil-D-aspartat reseptör (anti-NMDAR) ensefaliti başta olmak üzere birçok antikörle ilişkili ensefalit formunda gözlenen psikotik semptomlarla desteklenmiştir (3).

Klinik gözlemler, özellikle antinöronal antikörlerin bulunduğu durumlarda, yeni başlangıçlı psikoz tablolarının, nörolojik bulgular olmadan dahi ortaya çıkabileceğini göstermiştir (4). Epidemiyolojik olarak da, otoimmün hastalık öyküsü ile psikoz riskinin arttığına dair kanıtlar mevcuttur (5).

Psikiyatrik Belirtilerle Seyreden Otoimmün Ensefalitler

Geleneksel olarak, otoimmün ensefalitler (örneğin AntiNMDAR ensefaliti) nöbet, hareket bozukluğu, bilinç

bulanıklığı gibi nörolojik belirtilerle tanınmıştır (6). Ancak nöroimmunoloji alanındaki gelişmelerle, bu tabloların ilk bulgu olarak psikiyatrik belirtiler (psikoz, katatoni, davranış değişikliği) verebildiği, hatta nörolojik bulgular olmadan izole psikiyatrik tablolarla seyredebildiği anlaşılmıştır (7).

Anti-NMDAR ensefaliti, sıklıkla genç kadınlarda ortaya çıkar ve başlangıçta akut psikoz, davranış değişiklikleri, ajitasyon veya katatoni ile seyredebilir. Bu olgularda nöbetler, diskineziler ve otonomik instabilite gibi nörolojik bulgular daha sonra tabloya eklenir (8). Ancak son yıllarda bu antikörlerin daha hafif klinik formlarda, yalnızca psikozla seyreden olgularda da saptandığı bildirilmiştir (9).

Bu gelişmeler, psikiyatrik belirtilerle başlayan olgularda immünolojik değerlendirme yapılmasının önemini artırmıştır. 2020'de Pollak ve ark. (10), otoimmün psikoz kavramını sistematik olarak tanımlayarak, bu hastalık grubuna özgü klinik kırmızı bayraklar ve tanısal algoritmalar önermiştir. Bu yaklaşım, klasik şizofreni veya bipolar bozukluk tanısı alan bazı hastalarda altta yatan immün bir süreç olabileceğini göstermiştir (11).

Patofizyoloji ve İmmün Mekanizmalar

Otoimmün psikozların patofizyolojisi, sinaptik iletimin immün mekanizmalar aracılığıyla bozulmasına dayanır. Bu süreçte antinöronal antikörler, sitokin salınımı, mikrogliyal aktivasyon ve kan-beyin bariyeri (KBB) disfonksiyonu temel rol oynar. Sonuç olarak, glutamaterjik, gamma-aminobütirik asit aracılı ve dopaminerjik sistemlerde dengesizlik gelişir; bu durum hem nörolojik hem de psikiyatrik belirtilerin zeminini oluşturur.

Sinaptik Antikörlerin Rolü

En iyi tanımlanmış otoimmün psikoz modellerinden biri anti-NMDAR antikörleriyle ilişkili ensefalittir. Bu

antikorlar NR1 alt birimine bağlanarak postsinaptik NMDAR'ların internalizasyonuna yol açar; sonuçta glutamaterjik sinyalizasyon azalır ve dopaminerjik sistemde ikincil hiperaktivite gelişir (12). Bu mekanizma, şizofreni benzeri psikozda gözlenen NMDAR hipofonksiyonu hipoteziyle dikkat çekici bir paralellik taşır.

Benzer şekilde, anti-LGI1 ve anti-CASPR2 antikorları presinaptik potasyum kanal komplekslerini hedef alarak glutamat salınımını ve sinaptik stabiliteyi etkiler. Bu durum limbik sistemde hipereksitabiliteye ve davranış değişikliklerine yol açar (13).

GABA-A ve GABA-B reseptör antikorları da otoimmün psikoz patogeneğinde rol oynayabilir. Bu antikorlar inhibitör transmisyonu bozar, ağ dengesizliğine ve nöropsikiyatrik belirtilere neden olur (14).

Mikroglial Aktivasyon ve Sitokin Dengesizliği

Otoimmün ensefalitlerde mikroglial hücrelerin aşırı aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerin [interlökin (IL)-6, IL-17, tümör nekroz faktör-alfa] artışı ile koreledir.

Mikroglial aktivasyonun, sinaptik budama ve dopaminerjik yollarda bozulma yoluyla davranışsal değişikliklere katkıda bulunduğu gösterilmiştir (15).

Özellikle IL-6, hem anti-NMDAR ensefaliti hem de psikotik bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir. Serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) IL-6 düzeyinin artışı, klinik şiddet ve kötü prognozla bağlantılıdır (16).

KBB Bozukluğu

KBB bütünlüğünün bozulması, periferik otoantikorların MSS'ye geçişini kolaylaştırır. Özellikle enfeksiyonlar veya stres faktörleri sonrası artan geçirgenlik, otoimmün psikozların tetiklenmesinde rol oynayabilir. Çalışmalar, psikoz hastalarında albumin oranı ve immünooglobulin G (IgG) indeksinde bozulma ile KBB disfonksiyonunu desteklemiştir (17).

İmmün Sistem ile Nörotransmitter Etkileşimi

Nöroinflamasyon, dopaminerjik ve glutamaterjik iletimde dengesizliğe neden olur. IL-6 ve interferon-gamma gibi sitokinlerin triptofan metabolizmasını etkileyerek serotonin ve dopamin sentezini azalttığı, bunun da psikozla ilişkili davranış değişikliklerine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (18,19).

Ayrıca otoimmün süreçte üretilen antikorların yalnızca postsinaptik değil, presinaptik reseptörleri

de etkileyerek sinaptik plastisiteyi bozduğu düşünülmektedir. Bu, öğrenme–hafıza bozukluğu ve davranışsal disinhibisyonla sonuçlanabilir.

Klinik Özellikler ve Ayırıcı Tanı

Otoimmün psikoz, psikoz belirtileri gösteren ancak nörolojik bulguların minimal olduğu veya hiç olmadığı, otoantikorlarla ilişkili beyin süreçlerinden kaynaklanan nadir ve genellikle gözden kaçan bir klinik tablodur. Otoimmün psikozlar, klinik olarak heterojen bir spektrumda seyredir. Belirtiler, akut veya subakut gelişen psikiyatrik semptomlarla başlar ve çoğu zaman birincil psikozla karışır. Ancak sürecin immün kökenli olduğunu düşündüren özgül klinik ipuçları mevcuttur. Bu bölümde otoimmün psikozların klinik özellikleri, tipik seyirleri ve ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken durumlar ele alınmaktadır (20).

Başlangıç ve Klinik Seyir

Otoimmün psikozlar genellikle ani başlangıçlı, günler–haftalar içinde hızla ilerleyen bir tablo sergiler. İlk bulgular sıklıkla davranış değişiklikleri, paranoid düşünceler, duygulanım labilesi, katatoni veya ajitasyon şeklindedir (20).

Psikotik Belirtiler

Şizofreniform psikotik belirtiler (halüsinasyonlar, sanrılar, düşünce bozuklukları) otoimmün psikozun temel klinik bulgularıdır. Bu belirtiler, nörolojik semptomlardan bağımsız olarak ortaya çıkabilir ve genellikle akut bir başlangıç gösterir. Yapılan bir çalışmada, otoimmün psikoz tanısı alan hastaların %83'ünde halüsinasyonlar, %77'sinde sanrılar ve %64'ünde düzensiz konuşma gözlemlenmiştir. Ayrıca, hastaların %75'inde şiddetli bilişsel bozulma ve %64'ünde katatoni saptanmıştır (21).

Bu durumda, psikiyatri kliniğine başvuran bir hastada psikoz tanısı konulurken altında immün kökenli nörolojik bir süreç olup olmadığı düşünülmelidir ve klinisyenlerin şunları akılda tutmaları önemlidir:

- Psikozun başlangıç yaşı, klasik birincil psikoz tablolarından farklı olabilir (örneğin 20–30 yaş dışı ya da ani başlangıç).
- Psikozun seyirinde nörolojik bulguların (yeni başlayan nöbet, katatoni, diskinetik hareketler, otonomik disfonksiyon) eşlik etmesi, klasik psikozdan ayrımı için kırmızı bayrak işaretleri olarak literatürde belirtilmiştir. Antinöronal antikör testleri ve BOS

incelemesi gibi nörolojik değerlendirme yöntemlerinin, yalnızca nörolojik bulgu olduğunda değil, atipik psikoz başlangıçlarında da düşünülmesi önerilmektedir (10).

- Klinik uyumsuzluk halinde (örneğin antipsikotik tedaviye alınan yanıtın beklenenden kötü olması, hızlı seyrin olması) immünolojik değerlendirmeye yönelmesi gerektiği vurgulanmaktadır (2).

Nörolojik Bulguları

Otoimmün psikozda nörolojik bulgular genellikle minimaldir veya yoktur. Ancak, bazı vakalarda kognitif bozulma, otonomik disfonksiyon veya elektroensefalografi (EEG) anormallikleri gibi nörolojik bulgular görülebilir. Bir vaka serisinde, hastaların %63'ünde nöbetler, %39'unda hareket bozuklukları ve %35'inde otonomik anormallikler tespit edilmiştir (21).

Bu bulgulardan bir veya birkaçının varlığında, psikozun primer değil, sekonder (otoimmün) kökenli olabileceği düşünülmelidir.

Ayırıcı Tanı

Otoimmün psikoz tanısı, geniş bir ayırıcı tanı yelpazesi ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Klinik değerlendirme, laboratuvar testleri ve immünolojik analizlerin bir arada kullanılması, doğru tanının konulmasında kritik öneme sahiptir. Otoimmün psikozun ayırıcı tanısında, özellikle primer psikiyatrik bozukluklar ve diğer nörolojik hastalıklar ile karışma riski bulunmaktadır.

2025 yılı itibarıyla önerilen ayırıcı tanı yaklaşımı şu şekildedir:

- Primer psikotik bozukluklar: Şizofreni ve şizoaffektif bozukluk gibi primer psikiyatrik hastalıklar, otoimmün psikoz ile benzer psikotik belirtiler gösterebilir. Ancak, bu hastalıklarda genellikle nörolojik bulgular yoktur ve immünolojik testler negatiftir. Ayrıca, tedaviye yanıt da farklılık gösterebilir; otoimmün psikoz tanılı hastalar genellikle immün tedavilere yanıt verirken, primer psikiyatrik bozukluklar antipsikotik tedavilere yanıt verir.

- Otoimmün ensefalitler: Anti-NMDA reseptör ensefaliti gibi otoimmün ensefalitler, psikotik belirtilerle başlayabilir. Ancak, bu hastalıklarda genellikle nörolojik semptomlar (konvülsiyonlar, bilinç değişiklikleri) daha belirgindir ve immünolojik testler pozitifdir. Yapılan bir çalışmada, anti-NMDAR ensefaliti olan hastaların çoğunda immün tedavi sonrası belirgin bir iyileşme gözlemlenmiştir (21).

- Metabolik ve endokrin bozukluklar: Hipotiroidizm gibi metabolik bozukluklar, psikotik belirtilerle seyredebilir. Ancak, bu hastalıklarda genellikle hormon düzeylerinde anormallikler ve diğer klinik bulgular (örneğin, bradikardiya, non-pitting ödem) mevcuttur. Ayrıca, tedaviye yanıt da farklılık gösterebilir; otoimmün psikozlu hastalar immün tedavilere yanıt verirken, metabolik bozukluklar tedaviye hormon replasman terapisi ile yanıt verir.

Tablo 1. Otoimmün psikoz kliniğinde kırmızı bayraklar

Klinik özellik	Açıklama
Subakut başlangıç (<3 ay)	Hızlı progresyon, tipik şizofreni süresinden kısa
Yeni başlayan nöbet veya katatoni	Psikiyatrik tabloya nörolojik eşlik
Antipsikotik duyarsızlığı/nöroleptik malign sendrom benzeri yanıt	Dopaminerjik blokajın paradoksal etkisi
Otonomik disfonksiyon (taşikardi, hipertansiyon, terleme)	Limbik sistem tutulumu göstergesi
Disorganize konuşma ve ani bilinç dalgalanmaları	NMDAR hipofonksiyonu ilişkili

Tablo 2. Primer psikoz ile otoimmün psikoz ayırıcı tanısı

Özellik	Primer psikoz	Otoimmün psikoz
Başlangıç yaşı	Genellikle 20–30 yaş	Her yaşta, sıklıkla genç kadınlarda
Başlangıç tipi	Sinsi, aylar-yıllar	Ani, günler-haftalar
Tedavi yanıtı	Antipsikotiklere genellikle yanıtlı	Antipsikotiklere yanıtız veya kötü tolere edilir
Eşlik eden bulgular	İzole psikiyatrik	Nöbet, otonomik bulgular, hareket bozukluğu
BOS/MRG/EEG	Normal	Pleositoz/limbik lezyon/diffüz yavaşlama
İmmün belirteçler	Yok	Serum/BOS antinöronal antikor pozitifliği

Bu karşılaştırma, klinisyenlerin otoimmün psikozu erken dönemde fark etmesine yardımcı olabilir. Gecikmiş tanı, morbiditeyi artırmakta ve immünoterapiye yanıtı azaltmaktadır (22)

• Enfeksiyonlar ve toksik etmenler: Beyin enfeksiyonları ve toksik etmenler (örneğin, ilaçlar, alkol) psikotik belirtilerle başlayabilir. Ancak, bu durumlarda genellikle enfeksiyon bulguları veya toksik etmenlerin öyküsü vardır ve immünolojik testler negatiftir. Ayrıca, tedaviye yanıt da farklılık gösterebilir; enfeksiyonlar ve toksik etmenler tedaviye antibiyotikler veya detoksifikasyon ile yanıt verir.

Tanısal Yaklaşım

Otoimmün psikoz veya ensefalit şüphesinde tanı, hızlı ve sistematik biçimde yürütülmelidir. Erken tanı, hem immünoterapiye başlama kararını hem de morbiditeyi belirgin biçimde etkiler. Tanı yaklaşımında temel bileşenler klinik değerlendirme, EEG, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), BOS incelemesi, antikör testleri ve altta yatan tümör veya enfeksiyonun dışlanmasıdır (22).

Tanı Kriterleri

Graus ve ark. (22), otoimmün ensefalit için pratik bir tanı algoritması tanımlayarak antikör sonuçları beklenmeden klinik, EEG, MRG ve BOS bulgularına dayanarak “olası” veya “muhtemel otoimmün ensefalit” sınıflandırması yapılabileceğini önermiştir. Bu yaklaşım, özellikle hızlı ilerleyen ve psikiyatrik belirtilerle seyreden olgularda erken immünoterapiye imkân tanımaktadır.

Pollak ve ark. (10) ise, “otoimmün psikoz” kavramını tanımlayarak “olası”, “muhtemel” ve “kesin” kategorileri önermiştir. Bu sınıflama, izole psikoz olgularında immünolojik tetkik ve tedavi gerekliliğini değerlendirmede yol göstericidir.

BOS

BOS incelemesi, immün süreçlerin erken biyolojik göstergesidir. Otoimmün ensefalitlerde genellikle lenfositik pleositoz, hafif protein artışı, artmış IgG indeksi veya oligoklonal bantlar saptanır. Bununla birlikte LGI1 antikoru ilişkili olgularda BOS sıklıkla normaldir (12). Anti-NMDAR olgularında BOS antikör pozitifliği tanı için serumdan daha özgündür; bu nedenle hem serum hem BOS örneği birlikte değerlendirilmelidir (23). Negatif BOS sonucu otoimmün ensefaliti dışlamaz (22). Bir çalışmada, BOS'ta oligoklonal bantların ve doku bazlı testlerin pozitif olduğu hastalarda otoimmün psikoz tanısı konulmuştur (24).

EEG

EEG çoğu olguda anormaldir. En sık görülen bulgular diffüz yavaşlama, epileptiform aktivite ve anti-NMDAR olgularında özgün kabul edilen “extreme delta brush”

paternidir (25). EEG, ensefalopati derecesi ve nöbet riski hakkında bilgi verir; tanı kadar izlem açısından da değerlidir (22).

Beyin MRG

Beyin MRG tanıda ilk başvuru görüntüleme yöntemidir. En sık limbik sistem (özellikle medial temporal lob) T2/FLAIR hiperintensiteleri izlenir; ancak bazı olgularda görüntü normal olabilir (26). Anti-LGI1 olgularında temporal ve bazal gangliyon tutulumu sık, anti-GABA-B veya AMPA ilişkili olgularda ise multifokal lezyonlar görülebilir (22). MRG, hem otoimmün sürecin topografisini hem de enfeksiyon veya vaskülit gibi ayırıcı tanıları değerlendirmede önemlidir.

İmmünolojik Değerlendirme

Serum ve BOS örneklerinde antinöronal otoantikörlerin varlığı, otoimmün psikoz tanısında önemli bir rol oynar. Özellikle NMDA reseptör, GAD65 ve CASPR2 gibi otoantikörler, otoimmün psikoz ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, anti-NMDAR ensefaliti olan hastaların çoğunda immün tedavi sonrası belirgin bir iyileşme gözlemlenmiştir (21).

Anti-NMDAR için BOS örneği serumdan daha duyarlıdır; LGI1 ve CASPR2 için ise serumda pozitiflik daha sık görülür (12). Tanıda hücre bazlı immüno Floresan ve doku immünohistokimyası kombinasyonu önerilir (13). Düşük titreli, yalnızca serumda pozitif antikörlerin klinik korelasyonu dikkatle yapılmalıdır. Antikör negatif fakat klinik, EEG, MRG ve BOS bulguları güçlü olan olgular için “antikör negatif olası otoimmün ensefalit / psikoz” tanımı geçerlidir (22).

Diğer Tanısal Unsurlar

Malignite taraması, özellikle anti-NMDAR olgularında (over teratom) ve anti-GABA-B ya da AMPAR ilişkili olgularda (akciğer veya timus tümörleri) mutlaka yapılmalıdır (3,27). Enfeksiyon dışlaması (özellikle Herpes simpleks virüsü) her zaman ilk adımda gereklidir (28). Ayrıca tiroid otoantikörleri, sistemik otoimmünite göstergeleri ve paraneoplastik antikörler da değerlendirmeye dâhil edilmelidir (10).

Sonuç olarak otoimmün psikozlar, nörolojik ve psikiyatrik sınırları aşan yeni bir tanı kategorisidir. Bu tablo, erken tanı ve immün tedaviye yanıt potansiyeli nedeniyle hem nöroloji hem de psikiyatri pratiğinde farkındalığı yüksek tutmayı gerektirir. İmmünolojik tedavilerle klinik iyileşme sağlanabilmesi, psikiyatrik bozukluklar alanında paradigma değişimi yaratmaktadır.

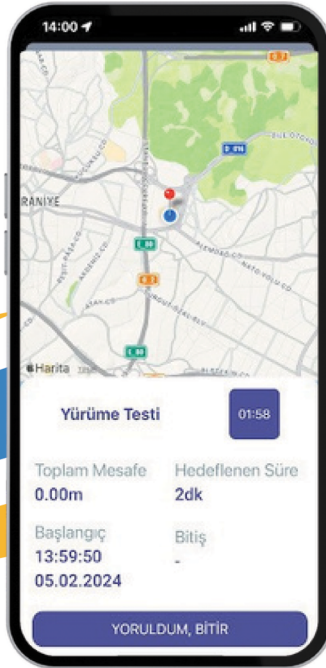
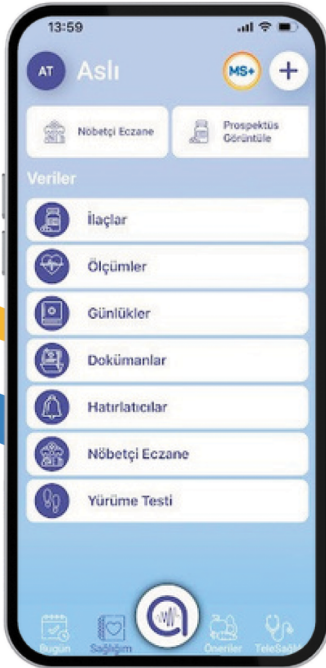
Kaynaklar

1. Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med*. 2018;378:840-851.
2. Najjar S, Steiner J, Najjar A, Bechter K. A clinical approach to new-onset psychosis associated with immune dysregulation: the concept of autoimmune psychosis. *J Neuroinflammation*. 2018;15:40.
3. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008;7:327-340.
4. Barbosa P, Remelhe M, Ribeiro L. Autoimmune psychosis: a review of diagnostic and treatment guidelines. *Eur Psychiatry*. 2023;66:S246-S247.
5. Benros ME, Eaton WW, Mortensen PB. The epidemiologic evidence linking autoimmune diseases and psychosis. *Biol Psychiatry*. 2014;75:300-306.
6. Gole S, Anand A. Autoimmune encephalitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
7. Al-Diwani A, Handel A, Townsend L, Pollak T, Leite MI, Harrison PJ, Lennox BR, Okai D, Manohar SG, Irani SR. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *Lancet Psychiatry*. 2019;6:235-246.
8. van Elst LT, Runge K, Meyer PT, Urbach H, Venhoff N, Prüss H. The neuropsychiatric checklist for autoimmune psychosis: a narrative review. *Biol Psychiatry*. 2025;98:654-669.
9. Pădureanu V, Dop D, Pădureanu R, Pîrșcoveanu DFV, Olaru G, Streata I, Bugă AM. Anti-NMDA receptor encephalitis: a narrative review. *Brain Sci*. 2025;15:518.
10. Pollak TA, Lennox BR, Müller S, Benros ME, Prüss H, van Elst LT, Klein H, Steiner J, Frodl T, Bogerts B, Endres D, Bechter K, Dalmau J, Irani SR. Autoimmune psychosis: an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:93-108.
11. Soares FR, Buinho A, Oliveira T, Fraga M, Facucho J. Autoimmune encephalitis-a diagnosis not to be overlooked in cases of psychosis. *Eur Psychiatry*. 2025;68:S337-S337.
12. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011;10:63-74.
13. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, Peles E, Buckley C, Lang B, Vincent A. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*. 2010;133:2734-2748.
14. Martinez-Hernandez E, Ariño H, McKeon A, Iizuka T, Titulaer MJ, Simabukuro MM, Gresa-Arribas N, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Clinical and immunologic investigations in patients with stiff-person spectrum disorder. *JAMA Neurol*. 2016;73:714-720.
15. Salvador AF, de Lima KA, Kipnis J. Neuromodulation by the immune system: a focus on cytokines. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:526-541.
16. Kohn JN, Kosciolk T, Marotz C, Aleti G, Guay-Ross RN, Hong SH, Hong S, Morton JT, McDonald D, Knight R. Differing salivary microbiome diversity, community and diurnal rhythmicity in association with affective state and peripheral inflammation in adults. *Brain Behav Immun*. 2020;87:591-602.
17. Luo Y, Sun H, Fan J, Zhang L, Wang X, Liu Y. Steroid-responsive autoimmune psychosis with cerebrospinal fluid-restricted oligoclonal bands and positive tissue-based assay findings: a case series of three patients. *BMC Psychiatry*. 2025;25:691.
18. Marsland AL, Walsh C, Lockwood K, John-Henderson NA. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2017;64:208-219.
19. Al-Diwani AA, Pollak TA, Irani SR, Lennox BR. Psychosis: an autoimmune disease? *Immunology*. 2017;152:388-401.
20. Herken J, Prüss H. Red flags: clinical signs for identifying autoimmune encephalitis in psychiatric patients. *Front Psychiatry*. 2017;8:25.
21. Ramirez-Bermudez J, Espinola-Nadurille M, Restrepo-Martinez M, Carrillo-Calvet H, Vargas-Cañas S, Ramos-Duran L, Gomez-Manzo S, Garcia-Monco JC. Autoimmune psychosis: psychopathological patterns and outcome after immunotherapy. *Schizophr Res*. 2025;281:10-19.
22. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15:391-404.
23. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, Gleichman AJ, Balice-Gordon R, Rosenfeld MR, Graus F, Dalmau J. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2014;13:167-177.
24. Luo Y, Sun H, Fan J, Zhang X, He Y. Steroid-responsive autoimmune psychosis with cerebrospinal fluid-restricted oligoclonal bands and positive tissue-based assay findings: a case series of three patients. *BMC Psychiatry*. 2025;25:691.
25. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79:1094-100.
26. Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blümcke I, Graus F, Jellinger KA, Reuss DE, Ribalta T, Schlegel J, Sutton I, Lassmann H, Bauer J. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain*. 2012;135:1622-1638.
27. Gozubatik-Celik RG, Baykan B, Emekli AS, Tuzun E, Soysal A, Uzunkopru C, İlhan Algin D, Comruk E, Sanli E, Akkoyun Arıkan F, Hanagasi H, Kurtuncu M, Erturk Cetin O, Velioglu S, Cerrahoglu Sirin T, Yalaz Tekan U, Yayla V, Cilingir V, Yilmaz V, Basturk Ayhan Z. "Clinical characteristics and prognostic clinical factors of anti-gamma-aminobutyric acid-B receptor (GABAB-R) encephalitis in Türkiye: a multicenter study." *Neurological Research*. 2025;47:612-615.
28. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton KJ, Solomon T, Ward KN, Lunn MP, Irani SR, Vincent A, Brown DW, Crowcroft NS; UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:835-844.



ile kontrol hep elinizin altında!

Karekodu tarayın, uygulamayı indirin, MS+ programından ücretsiz olarak faydalanın!



Ücretsiz Psikolog & Diyetisyen Desteği

Semptom & Atak Takibi

İlaç Takibi

Yürüme Testi

Sudoku Oyunu

Fizyoterapi Videoları

MS Hakkında Bilgilendirici İçerikler



ve albert iş birliğinde Roche sponsorluğunda