

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OTOİMMÜN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ
HASTALIKLARINDA SERUM VE İDRAR ÖRNEKLERİNDE
NEOPTERİN ve SERUM KİNÜRENİN-TRİPTOFAN YOLAĞI
ÜRÜNLERİ DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Meltem YILDIZ KAYAOĞLU

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2021

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OTOİMMÜN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ
HASTALIKLARINDA SERUM VE İDRAR ÖRNEKLERİNDE
NEOPTERİN ve SERUM KİNÜRENİN-TRİPTOFAN YOLAĞI
ÜRÜNLERİ DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Meltem YILDIZ KAYAOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Banu ANLAR

ANKARA

2021

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danıőman hocam sayın Prof. Dr. Banu ANLAR'a, uzmanlık eğitimim boyunca yardım, bilgi ve tecrübeleri ile bana sürekli destek olan Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, hayatım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan aileme ve arkadaşlarıma, eşim Taci'ye ve en önemlisi çalıőmalarım sırasında sabırla beni bekleyen oğlum Özgür'e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Yıldız Kayaoğlu M, Çocukluk çağı otoimmün santral sinir sistemi hastalıklarında serum ve idrar örneklerinde neopterin ve serum kinürenin-triptofan yolağı ürünleri düzeylerinin karşılaştırılması. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2021. Çocukluk çağında santral sinir sisteminin (SSS) ile inflamatuvar demiyelinizan hastalıkları arasında akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), multipl skleroz (MS), nöromiyelitis optika (NMOSB), Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG) antikoruyla ilişkili hastalık gibi klinik ve radyolojik olarak tanımlanmış hastalıklar ve otoimmün ensefalitler yer alır. Başlangıçta belirli bir tanı grubuna uymayan olgular olduğu gibi, bu gruplar arasında ayırıcı tanı güçlüğüne de rastlanabilmektedir. Bu nedenle hem çocukluk, hem de erişkin çağı SSS otoinflamatuvar hastalıklarında tanıya, ayırıcı tanı ve tedaviye yönlendirecek, prognozu ön görmeye katkıda bulunacak laboratuvar ipuçlarına gereksinim duyulmaktadır. “Biyobelirteç” olarak adlandırılan ölçüm ya da veriler, normal ya da patolojik bir durumun değerlendirilmesinde tanı, derecelendirme, prognoz ya da izlem amaçlı kullanılabilir, güvenilir ve objektif olarak ölçülebilen karakterlerdir. İyi bir biyobelirteç idrar, serum, beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi klinik örneklerde tayin edilebilmelidir. Yayınlarında SSS otoimmün hastalıklarında serum kinürenin-triptofan yolağı ürünlerinin ve serum neopterin düzeyinin yol gösterebileceği yönünde sonuçlar vardır. Neopterinler çeşitli SSS hastalıklarında incelenmiş olmakla birlikte özellikle çocukluk çağı MS (çMS), ADEM gibi SSS otoimmün hastalarında çalışma sayısı azdır. Bu moleküllerin idrarda ölçülebilmeleri, örnek elde edilme kolaylığı ve hasta uyumu açısından büyük yarar sağlayabilir. Bu çalışmada çMS ve diğer SSS otoimmün demiyelinizan hastalıklarının klinik özellikleriyle ve prognozla ilgili olabilecek pteridin yolağı moleküllerinin plazma ve idrarda ölçülmesi ve bu hastalıklarda belirteç olarak değerlerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Demiyelinizan hastalığı olan çocuklarda: 27 çMS, 10 MOG antikoru pozitif (MOG Ak+) hasta, 5 nöromiyelitis optika (NMO) hastası ve 13 sağlıklı veya demiyelinizan hastalık dışı hastalığı olan toplam 55 çocuğun, ebeveyn ve kendisinin onamları alındıktan sonra idrar ve serum örnekleri alındı. İdrarda neopterin, biyopterin ve kreatinin ve serumda kinürenin ve triptofan yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile, serumda neopterin ise ELİSA yöntemiyle ölçüldü. İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 23) paket programı kullanılarak yapıldı. Hastaların yaş ortancası 15 (5) ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise $13,69 \pm 2,72$ yıl idi. Tanı grupları arasında hastaların yaşları bakımından anlamlı fark vardı ($p=0,001$). çMS hastaları MOG Ak+ hastalardan anlamlı derecede olmak üzere, diğer gruplara göre daha büyüktü. MOG Ak+ hastaları en küçük yaş grubunu oluşturuyordu. Tüm hasta grubu kontroller ile karşılaştırıldığında idrar neopterin değerleri arasında fark bulundu ($p=0,006$). ROC analizi ile kesim noktası hesaplanarak idrar neopterin değeri $167,75 \mu\text{mol/mol}$ kreatininin üzerinde olduğu takdirde hastaların %71 duyarlılık, %90 seçicilikle kontrollerden ayrılabilirdiği belirlendi. Tüm tanı grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında idrar neopterin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,002$). Bonferroni testi ile incelendiğinde, çMS hastalarının idrar neopterin değerlerinin NMO hastalarından, MOG Ak+ hastalardan ve kontrol bireylerden farklı olduğu görüldü. Bu durumda farkın çMS hasta grubundan kaynaklandığı görülmektedir. En belirgin fark ise çMS grubu ile kontrol grubu arasındaydı. çMS hastaları klinik durumlarına göre incelendiğinde atakta ve stabil durumdaki çMS hastaları arasında fark bulunmuyordu:

Atakta da, stabil durumda da olsalar, çMS hastalarının idrar neopterin değerleri kontrollerden farklıydı ($p=0,002$). Bu durumda idrar neopterin düzeyi çMS hastalığını diğer demiyelinizan hasta grupları olan MOG Ak+ hastalardan ve NMO hastalarından, ayrıca kontrollerden de ayırabilecek bir biyobelirteç olarak görünmektedir. Daha önce çMS'te pteridin yolağı ürünlerinin idrar ve serumda incelenmemiş olması nedeniyle özgün bir çalışma niteliği taşıyan bu çalışmanın sonuçları daha geniş örneklemelerde doğrulandığı takdirde pratik ve anlamlı bir parametre olarak uygulamaya girebilir.

Anahtar Kelimeler: Neopterin, Kinürenin, Biyopterin, Multipl Skleroz, İdrar, Atak, Stabil, Demiyelinizan Hastalık, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (NMOSB), MOG Antikoruyla İlişkili Hastalık, Serum



ABSTRACT

Yıldız Kayaoğlu M, Comparison of the levels of neopterin in serum and urine samples and serum kynurenine-tryptophan pathway products in childhood autoimmune central nervous system diseases, Child Health and Diseases Thesis, Ankara, 2021. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system (CNS) in childhood include clinically and radiologically defined diseases such as acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), MOG-antibody related disease and autoimmune encephalitis. In addition certain cases not meeting diagnostic criteria remain without specific diagnosis. Laboratory findings to guide the physician in the diagnosis and management of autoinflammatory diseases of CNS in childhood are needed. Variables called “biomarker” are objectively measurable characters that can be reliably used for diagnosis, grading, prognosis or monitoring of a clinical condition. A good biomarker should be easily measurable in body fluids such as urine, serum, cerebrospinal fluid (CSF). Previous studies suggest serum kynurenine-tryptophan pathway products and serum neopterin as biomarkers for CNS autoimmune diseases. Although neopterins have been studied in various CNS diseases, the number of studies especially in childhood CNS autoimmune disorders is limited. In addition, previous evidence indicates urine as a reliable source for analysis of these products, with the additional advantage of easy sampling increasing patient compliance. This study aimed to measure and compare serum and urine kynurenine-tryptophan pathway products molecules in autoimmune demyelinating diseases of CNS. We studied 27 pediatric multiple sclerosis (pMS) patients, 10 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody positive (MOG Ab⁺) patients, 5 neuromyelitis optica (NMO) patients, and 13 healthy or non-demyelinating disease patients, totally 55 children. Consent was obtained from patients and parents. Neopterin, biyopterin and creatinine in urine, kynurenine and tryptophan in serum were measured by high performance liquid chromatography (HPLC), and neopterin in serum by ELISA method. Statistical analyzes were performed using SPSS (IBM SPSS Statistics 23) package program. The median age of the patients was 15 (5) and the mean age of the control cases was 13.69 ± 2.72 years. The ages of the patients differed significantly between diagnostic groups (p=0,001). The Bonferroni test indicated pMS patients were older than the other groups, significantly so from MOG Ab⁺ patients. The youngest age group was MOG Ab⁺ patients. When the whole patient group was compared with the controls, a significant difference was found between urinary neopterin values (p=0.006). The cut-off point was determined by ROC analysis: An urinary neopterin value above 167.75 µmol/mol creatinine could distinguish the patients from the controls with a sensitivity of 71%, and specificity of 90%. Comparison for biomarkers between all diagnostic groups showed a significant difference in urinary neopterin values (p=0.002). When examined with the Bonferroni test, it was observed that urinary neopterin values of pMS patients were different from NMO patients, MOG Ab⁺ patients and controls. The difference was caused by the pMS patient group, the most significant difference being between the pMS group and the control group. There was no difference between pMS patients who were in an attack or stable, but there was a difference in urinary neopterin values of pMS patients (whether in an attack or in a stable state), compared to controls (p=0.002). Therefore urinary neopterin appeared as a biomarker that could

differentiate pMS from other demyelinating patient groups, MOG Ab+ patients and NMO patients as well as from controls. The fact that pteridine pathway products had not been studied in urine and serum in children with demyelinating disease before highlights the novelty of this study. If further research in larger samples confirm the present results, these biomarkers might assist the differential diagnosis of pMS from other demyelinating CNS diseases.

Keywords: Neopterin, Kynurenine, Biopterin, Multiple Sclerosis, Urine, Relapse, Stable, Demyelinating Disease, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD), MOG Antibody Associated Disease, Serum.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Santral Sinir Sisteminin Demiyelinizan Hastalıkları	3
2.2. Multipl Skleroz	4
2.2.1. Epidemiyoloji	5
2.2.2. Patogenez	6
2.2.3. Klinik Bulgular	7
2.2.4. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları	8
2.2.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı	10
2.2.6. Seyir ve Komplikasyonları	13
2.2.7. Tedavi	13
2.3. Nöromiyelitis Optika	15
2.3.1. Patogenez	15
2.3.2. Klinik Bulgular	15
2.3.3. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları	16
2.3.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı	16
2.3.5. Seyir ve Komplikasyonları	17
2.3.6. Tedavi	18
2.4. Akut Dissemine Ensefalomyelit	20
2.4.1. Epidemiyoloji	21
2.4.2. Patogenez	21
2.4.3. Klinik Bulgular	21
2.4.4. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları	22
2.4.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı	23
2.4.6. Tedavi	24
2.4.7. Seyir ve Komplikasyonları	25
2.5. Anti-MOG (Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein) Antikoru ile İlişkili Hastalıklar	26
2.5.1. Epidemiyoloji	26
2.5.2. Patogenez	26
2.5.3. Klinik Bulgular	27
2.5.4. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları	27
2.5.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı	28
2.5.6. Tedavi	30
2.5.7. Seyir ve Komplikasyonları	30
2.6. Santral Sinir Sistemi Demiyelinizan Hastalıklarında Çalışılmakta Olan Belirteçler	30

2.7. Pteridin metabolizması	34
2.8. Kinürenin- Triptofan Metabolizması	37
MATERYAL ve YÖNTEM	39
3.1. Hasta Örneklerinin Belirlenmesi ve Hasta Bilgilerinin Toplanması	39
3.2. Plazma Örneklerinin Hazırlanması, ELİSA ve HPLC Yöntemleri ile Neopterin, Kinürenin, Biyopterin ve Triptofan Düzeylerinin Belirlenmesi	40
3.3. Sonuçların Hesaplanması ve İstatistiksel Yöntem	40
BULGULAR	42
TARTIŞMA	68
SONUÇLAR	79
KAYNAKLAR	81
EKLER	89
EK 1: Hasta Veri Toplama Formu	89
EK 2: Hasta ve Kontrollerin Demografik Özellikleri	91



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ADEM:** Akut Dissemine Ensefalomyelit
APCs: Antijen Sunucu Hücreler
APS: Antifosfolipit Sendromu
AQP4 Ak: Aquaporin-4 Antikoru
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CRP: C Reaktif Protein
çMS: Çocukluk Çağı Başlangıçlı (<18 yaş) MS Hastalığı
HLH: Hemofagositik Lenfositosis
HSP: Herediter Spastik Parapleji
IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz
IFN- β : İnterferon- β
IFN- γ : İnterferon- γ
Ig: İmmünglobülin
IIDD: İdiyopatik İnflamatuvar Demiyelinizan Hastalıklar
IPMSSG: Uluslararası Pediatrik Multipl Skleroz Çalışma Grubu
MOG: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
MOGAD: MOG Antikoru İlişkili Hastalıklar
MOG Ak: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein Antikoru
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS: Multipl Skleroz
NCL: Nöronal Seroid Lipofuksinozis
NMO: Nöromiyelitis Optika
NMOSB: Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu
NO: Nitrik Oksit
PP-MS: Primer Progresif MS
PR-MS: Progresif Relapslı MS
RR-MS: Relaps ve Remisyonlu MS
SCA: Spinoserebellar Ataksi
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SP-MS: Sekonder Progresif MS
SSS: Santral Sinir Sistemi
TDO: Triptofan 2,3-dioksijenaz
Th-1: T Helper-1
TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör- α
TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Genel olarak Multipl Sklerozun Belirtileri ve Sıklıkları	7
Tablo 2. Çocukluk Çağı ve Yetişkin MS'i Ayırt Edici Klinik Bulgular	8
Tablo 3. MS Tanısında IPMSSG Kriterleri	11
Tablo 4. Atipik Nörolojik Bulguları Olan Hastada Pediatrik Multipl Skleroz Ayırıcı Tanısı	12
Tablo 5. Sistemik Tutulumlu Hastada Pediatrik Multipl Skleroz Ayırıcı Tanı	12
Tablo 6. Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (NMOSB) Tanı Kriterleri	17
Tablo 7. AQP4 Antikoru Pozitif NMO Hastalarında ve NMO Spektrum Bozukluklarında Engelliliği Öngören Faktörler	18
Tablo 8. Pediatrik ADEM İçin Tanı Kriterleri	23
Tablo 9. ADEM'in Multipl Skleroz'dan Ayırıcı Klinik ve Tanı Kriterleri	24
Tablo 10. Demografik Veriler, Klinik Bulgular ve MRG Bulgularının Multipl Skleroz, AQP4 İlişkili NMO ve MOG Antikoru İlişkili Hastalık İçin Karşılaştırılması	29
Tablo 11. Çeşitli SSS Enfeksiyonlarında BOS Neopterin, Biyopterin ve Nitrik Oksit Konsantrasyonları	33
Tablo 12. Oksidatif Stresle İlişkili Hastalıklarda Neopterin Düzeyleri	36
Tablo 13. Biyobelirteçlerin Ölçüm Yöntemleri	40
Tablo 14. Çalışma Katılımcılarının Demografik Bilgileri	42
Tablo 15. Yaşa Göre Spearman Sıra Korelasyon Katsayısı ile Tüm Sonuçların (Hasta ve Kontrollerin) Karşılaştırılması	44
Tablo 16. Spearman Sıra Korelasyon Katsayısı Kullanılarak Tüm Hasta ve Kontrollerden Bakılan Parametrelerin İlişkilerinin İncelenmesi	44
Tablo 17. Yaşa Göre Spearman Sıra Korelasyon Katsayısı ile Hastaların Sonuçlarının Karşılaştırılması	45
Tablo 18. Spearman Sıra Korelasyon Katsayısı Kullanılarak Hastalardan	46

Bakılan Parametrelerin İlişkilerinin İncelenmesi	
Tablo 19. Hasta ve Kontrollerden Alınan Örneklerin Tamamının Sonuçlarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	49
Tablo 20. Kontrol Grubu ile NMO, çMS ve MOG Ak+ Hastaların Olduğu Tüm Hasta Grubunun Sonuçlarının Karşılaştırılması	50
Tablo 21. Tüm Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun İdrar Neopterin Sonuçlarına Göre Elde Edilen ROC Eğrisi Sonuçları	53
Tablo 22. çMS Hasta Grubu, NMO Hasta Grubu, MOG Ak+ Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sonuçlarının Karşılaştırılması	54
Tablo 23. Tüm Grupların Sonuçlarının İdrar Neopterin Açısından Karşılaştırılması ile Elde Edilen p Değerleri	58
Tablo 24. çMS ve NMO Grubunun İdrar Neopterin Sonuçlarına Bakılarak Elde Edilen ROC Eğrisi Sonuçları	60
Tablo 25. çMS ve MOG IgG Pozitif Hasta Grubunun İdrar Neopterin Sonuçlarına Göre Elde Edilen ROC Eğrisi Sonuçları	61
Tablo 26. çMS ve Kontrol Grubunun İdrar Neopterin Sonuçlarına Bakılarak Elde Edilen ROC Eğrisi sonuçları	62
Tablo 27. çMS Hastalarından Atakta olanlar, Stabil Seyirde Olanlar ve kontrol Grubunun Sonuçlarının Karşılaştırılması	62
Tablo 28. çMS Hastalarında 15 Yaş ve Altı ile 16 Yaş ve Üzeri Sonuçlarının Karşılaştırılması	64
Tablo 29. çMS Hastalarında Cinsiyete Göre Hastaların Sonuçlarının Karşılaştırılması	65
Tablo 30. Tüm Grupların Sonuçlarının Karşılaştırılması	67
Tablo 31. İdrarda Saptanabilen Bazı İnflamatuvar Belirteçler	68
Tablo 32. Gruplar Arasında ROC-Analizi ile Belirlenen Kesim Noktası Değerleri, Duyarlılık ve Seçicilikleri	77

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Edinilmiş Santral Sinir Sistemi İnflamatuvar Demiyelinizan Hastalıkları	3
Şekil 2. ADEM'in Tedavi Algoritması	25
Şekil 3. Çeşitli SSS Maligniteleri ve Psödötümör Serebride BOS Neopterin düzeyleri	34
Şekil 4. Monosit ve Makrofajlarda Neopterin Türevlerinin Oluşum Yolağı	35
Şekil 5. Neopterin ve 7,8-dihidroneopterinin Sitotoksositeye Etkisi	36
Şekil 6. Triptofan Metabolizmasının Kinürenin Yolağı	37
Şekil 7. Hasta ve Kontrol Gruplarında Örnek Alındığındaki Yaşlarına Göre Ortancaların Dağılımı	43
Şekil 8. Tanı Gruplarının Yaşları Karşılaştırıldığında Elde Edilen Sıra Ortalaması Değerleri	43
Şekil 9a, 9b. Tüm Hastalarda Pteridinlerin ve Kinürenin Yolağı Parametrelerinin Aralarındaki Olası İlişkinin İstatiksel Olarak Değerlendirilmesi	47
Şekil 9c, 9d. Tüm Hastalarda Pteridinlerin ve Kinürenin Yolağı Parametrelerinin Aralarındaki Olası İlişkinin İstatiksel Olarak Değerlendirilmesi	48
Şekil 10. Hasta ve Kontrollerden Alınan Örneklerin Tamamının Sonuçlarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması	49
Şekil 11. Kontrol Grubu ile NMO, çMS ve MOG Ak+ Hastaların Olduğu Tüm Hasta Grubunun Sonuçlarının Karşılaştırılması	51
Şekil 12. Kontrol Grubu ile NMO, çMS ve MOG Ak+ Hastalarının Olduğu Tüm Hasta Grubunun İdrar Neopterin Sonuçlarının Karşılaştırılmasının Sıra Ortalaması Değerleri ile Gösterilmesi	51
Şekil 13. Tüm Hasta Grubu ve Kontroller İçin Karşılaştırılan İdrar Neopterin ROC Eğrisi	53
Şekil 14. çMS Hasta Grubu, NMO Hasta Grubu, MOG Ak+ Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sonuçlarının Karşılaştırılması	54

Şekil 15. çMS Hasta Grubu, NMO Hasta Grubu ve MOG Ak+ Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun İdrar Neopterin Sonuçlarının Karşılaştırılması	55
Şekil 16. çMS Hasta Grubu, NMO Hasta Grubu ve MOG Ak+ Hasta Grubu ile Kontrol Grubunun İdrar Neopterin İçin Sıra Ortalaması Değerlerinin Karşılaştırılması	56
Şekil 17a, 17b. çMS Hastalarında ve MOG IgG + Hastalarda İdrar Neopterin Değerleri	57
Şekil 17c, 17d. NMO Hastalarında ve Kontrol Hastalarında İdrar Neopterin Değerleri	58
Şekil 18. çMS Hastaları ve NMO Hastaları İçin Karşılaştırılan İdrar Neopterin ROC Eğrisi	59
Şekil 19. çMS Hastaları ve MOG Pozitif Hastalar İçin Karşılaştırılan İdrar Neopterin ROC Eğrisi	60
Şekil 20. çMS Hastaları ve Kontroller İçin Karşılaştırılan İdrar Neopterin ROC Eğrisi	61
Şekil 21. çMS Hastalarından Atakta Olanlar, Stabil Seyirde olanlar ve Kontrol Grubunun Sonuçlarının Karşılaştırılması	63
Şekil 22. çMS Hastalarında 15 Yaş ve Altı ile 16 Yaş ve Üzeri Hastaların Sonuçlarının Karşılaştırılması	64
Şekil 23. çMS Hastalarında Cinsiyete Göre Hastaların Sonuçlarının Karşılaştırılması	65
Şekil 24. çMS Hastalarında Cinsiyete Göre Serum Neopterin Değerlerinin Karşılaştırılması	66
Şekil 25. Sağlıklı Türk Çocuklarında Yaş Gruplarına Göre Pteridin Yolağı Ürünlerinin Düzeylerinin Değerlendirilmesi	76

GİRİŞ ve AMAÇ

Edinilmiş santral sinir sistemi (SSS) inflamatuvar demiyelinizan hastalık spektrumu en sık olarak multipl skleroz (MS) ve daha düşük prevalansı olan nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSB), akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), Marburg hastalığı, Balo konsantrik skleroz ve Schilder hastalığı gibi hastalıkları kapsar [1]. Bu hastalıkların seyirleri monofazik ya da tekrarlayıcı, tedaviye yanıtları değişken olabilmekte ve aralarında ayırıcı tanı güçlüğüne rastlanabilmektedir.

Bu nedenlerle çocukluk ve erişkin çağı SSS otoinflamatuvar hastalıklarında tanı-ayırıcı tanı, tedaviyi yönlendirme ve prognozu ön görme açılarından hekime yol gösterecek laboratuvar ipuçlarına büyük gereksinim duyulmaktadır. “Biyobelirteç” olarak adlandırılan ölçüm ya da veriler, normal ya da patolojik bir durumun tanısına katkıda bulunabilecek, derecelendirme, prognoz ya da izlem amaçlı kullanılacak, güvenilir ve objektif olarak ölçülebilen karakterlerdir [2] [3]. SSS otoinflamatuvar hastalıklarında bu özellikte verilerin yetersizliği nedeniyle biyobelirteç olarak genellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmaktadır. Biyobelirteçler serum, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve idrar gibi vücut sıvılarında ölçülebilirler. SSS hastalıklarında BOS örneklerinin daha doğru sonuç vereceği beklenmekle birlikte lomber ponksiyon işleminin girişimsel olması, az da olsa komplikasyon riski taşıması ve aynı hastaya tekrarlanması zorlukları nedeniyle plazma ve serum öne çıkmaktadır [4]. Otoinflamatuvar SSS hastalıklarının kan ve BOS'taki belirteçlerinden en önemlileri arasında sitokinler, kemokinler, antikorlar, adezyon molekülleri, matriks metalloproteinazları, kompleman sistemi molekülleri çalışılmıştır. Ayrıca serum kinürenin-triptofan yolağı ürünlerinin ve serum neopterin düzeyinin SSS otoimmün hastalıklarında yol gösterebileceği yönünde sonuçlar vardır. Neopterinler çeşitli SSS hastalıklarında çalışılmış olmakla birlikte özellikle başlangıcı 18 yaşın altında meydana gelen çocukluk çağı MS hastalığı (çMS), ADEM gibi SSS otoimmün hastalarında veri daha azdır.

Tetrahydrobiopterin *de novo* sentez yolunun bir ürünü olan neopterin, bir hasar, enfeksiyon veya immün sistem aktivasyonu sırasında BOS ve plazmada önemli ölçüde artar. Bu molekülün üretimi, interferon- γ uyarısına cevap olarak hemen hemen tamamen monosit/makrofaj hücrelerinde, beyinde de nöral hücrelerde olmaktadır.

Neopterinin nörokoruyucu bir rolü olabilir. Pterin mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna bağlı oksidatif stresi azaltır. Neopterinin SSS'deki sitoprotektif etkilerini ve farklı nöroinflamatuvar hastalıklarda potansiyel rolü araştırma konusudur [2, 5].

Neopterinin çeşitli enfeksiyöz, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Monosit ve makrofajların γ -interferon tarafından aktive edilmesinden sonra salındığından doğal bağışıklık yanıtının bir göstergesidir [6]. MS'te hastalık aktivitesi ve ilerlemesinde terapötik kararlara yardımcı olabilir, interferon beta tedavisinin izleminde kullanılabilir [3]. Ayrıca patogenezi aydınlatmaya da yarayabilir: Aralarında adezyon molekülleri, proinflamatuvar sitokinler, ko-stimülatör moleküllerin de bulunduğu birçok belirteçle birlikte, tekrarlayan-remisyon gösteren MS'te hastalık aktivitesi ile ilişkilidir [4].

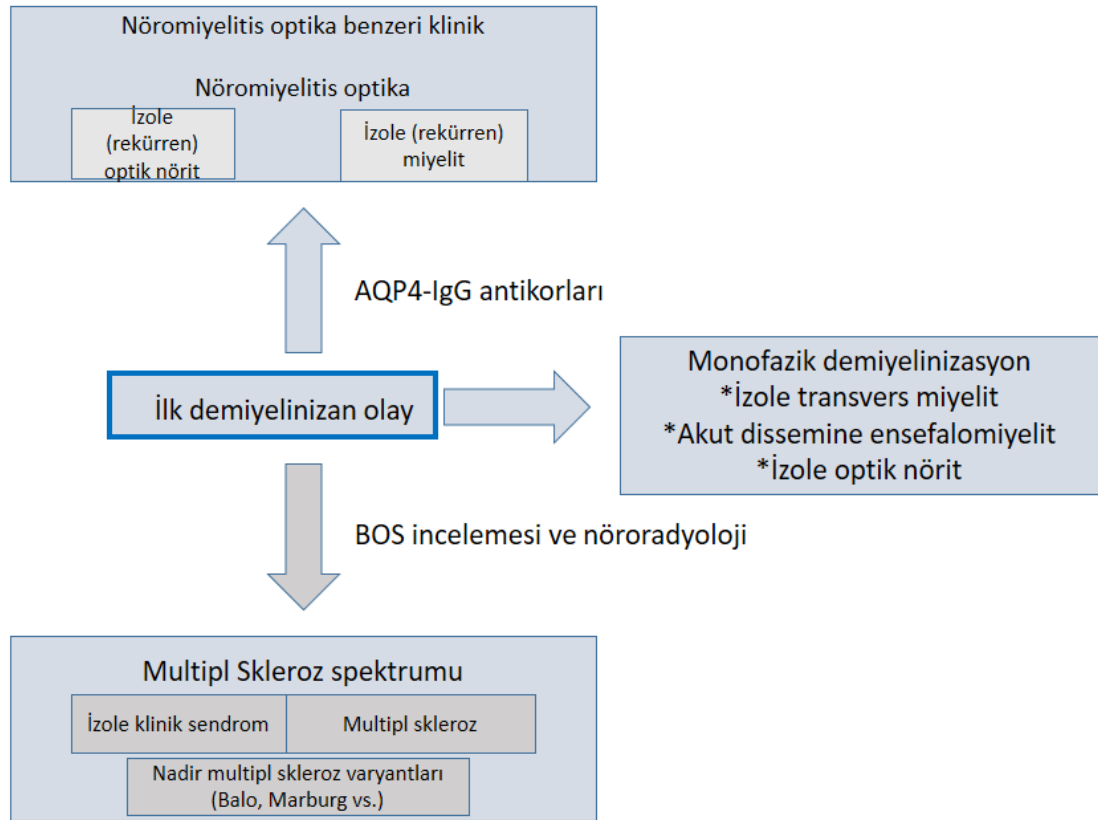
İdrar neopterin düzeyinin, serum kinürenin-triptofan yolağı ürünlerinin düzeyleriyle uyumlu olduğu bazı hastalıklarda Altındag ve ark. tarafından gösterilmiştir [7]. MS'te bir çalışmada idrar neopterinini aktif hastalık sırasında yüksek bulunmuş, ancak kan düzeylerine bakıldığında klinik ve MRG bulguları ile korelasyon göstermemiştir [3]. Bu metabolitlerin idrarda ölçülebilmesi, örnek elde etme kolaylığı ve hasta uyumunu artırma açılarından yarar sağlamaktadır.

Çocuk hasta gruplarında bu alanda az sayıda araştırma bulunduğundan, çMS ve çocukluk çağı SSS demiyelinizan hastalıklarında çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmada çMS ve diğer SSS otoimmün demiyelinizan hastalıklarının klinik özellikleriyle ve prognozla ilgili olabilecek bazı moleküllerin plazma ve idrarda ölçülmesi ve bu hastalıklarda belirteç olarak değerlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Santral Sinir Sisteminin Demiyelinizan Hastalıkları

İnflamatuvar demiyelinizan SSS hastalıkları en sık olarak multipl skleroz (MS), ve daha düşük prevalansı olan nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSB), akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), Marburg hastalığı, Balo konsantrik skleroz ve Schilder hastalığı gibi hastalıkları kapsar [1] (Şekil 1). Bu hastalıkların klinik, MRG ve laboratuvar bulguları benzerlik gösterebilmekte, bu nedenle özellikle başlangıç safhasında ayırıcı tanıları zor olabilmektedir [1]. Oysa klinik seyirleri ve tedavileri farklılıklar gösterdiğinden ayırıcı tanıları önem taşımaktadır.



Şekil 1. Edinilmiş Santral Sinir Sistemi İnflamatuvar Demiyelinizan Hastalıkları [1].

AQP4-IgG: Aquaporin-4 İmmünglobülin-G.

Çocukluk çağında akut demiyelinizasyon ile gelen hastada ilk demiyelinizan olay izole klinik sendrom (İKS) veya edinilmiş demiyelinizan sendrom olarak

adlandırılır. Bundan sonra tanı koyabilmek için olayın kendini sınırlayıp sınırlamadığını ve MS'le ilgili diğer bulguların gelişip gelişmediğini takip etmek önerilir. Hastada ilk olaydan en az 30 gün sonra gerçekleşen ve SSS'de birden çok bölgeyi tutan 2 veya daha fazla klinik olay, MRG'de zamanda ve alanda dağılım gösteren lezyonları olan tek klinik olay, ADEM'den en az 3 ay sonra beyin MRG'de MS ile uyumlu yeni lezyon geliştiren ensefalopatik olmayan klinik olay gelişmesi durumunda MS ile uyumlu olarak tanımlanır [8].

Bir çalışmada yaşları <16 yıl olan edinilmiş demiyelinizan sendromlu 332 hasta ilk olaydan sonra incelenmiş olup, bu hastaların 20'si demiyelinizan olmayan hastalıklar (vasküler, metabolik, inflamatuvar, SSS enfeksiyonu, malignensi) (%6), 226'sı monofazik akut demiyelinizan sendrom (%68), 63'ü MS (%18,9), 12'si MS dışı tekrarlayan demiyelinizasyonla giden hastalık (%3,6) tanısı almış ve 11'i (%3,3) protokol dışı kalmıştır [9]. Çocukluk çağında ilk demiyelinizan atakla gelen hastaların incelendiği bir çalışmada, takip süresince hastaların %57'si MS, %29'u monofazik ADEM ve %14'ü tek fokal atak tanısı almıştır [10]. Çocuklarda ADEM sıkıdır, tahmini yıllık insidansı 100.000'de 0,23 ile 0,4 arasındadır [11]. Tekrarlayan akut demiyelinizan atak eğer MS kriterlerini karşılamıyorsa ADEM ya da Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (NMOSB) grubundadır: Bu da erişkinlerde daha çok NMO, çocuklarda ise Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG) antikoru hastalık olur.

2.2. Multipl Skleroz

Multipl skleroz kronik, morbiditesi yüksek, bunların yanı sıra da önemli sosyal ve ekonomik sonuçlar getiren bir hastalıktır. Atak ve remisyonlarla seyreden MS'te bir süre sonra remisyonlar tam olmayarak sekeller gelişmeye başlayabilir. Genç erişkinlerde engelliliğin en önemli sebeplerindendir [12, 13]. Ataklar değişik klinik bulgular ve MRG'de beyinde boyutları birkaç mm ile birkaç cm arasında değişen, yuvarlak ya da ovoid demiyelinizan plaklarla karakterizedir. Erken evrelerde tipik olarak birbirinden ayrı ve fokal olan bu plaklar hastalık sürecinde özellikle posterior hemisferik periventriküler beyaz cevherde birleşmeye başlarlar [14]. Spinal kordda MS genellikle servikal bölgede fokal, tek veya çok sayıda, tipik olarak lateral ve

posterior beyaz cevher kolonlarını tutan, üç vertebra boyunu aşmayan lezyonlarla karakterizedir [14]. Akut dönemde sıklıkla kontrast tutarlar [15].

Hastalığın alt tipleri tekrarlayıcı tip (relaps ve remisyonlu MS, RR-MS), primer progresif MS (PP-MS), sekonder progresif MS (SP-MS) ve relapslı progresif MS (PR-MS)'tir [16]. Bu gruplama prognoz ve tedavi kararı için önemlidir. En yaygın olanı RR-MS'tir (erişkinlerde yaklaşık %80-85, çocuklarda %95) [17]. RR-MS'li hastaların yaklaşık %65i sonradan SP-MS'e dönüşebilir. Primer progresif MS ise en nadir tip olup çMS'lerde %1'den azdır [16].

Etiyolojisi halen bilinmeyen bir hastalık olan MS'in multifaktöriyel olduğu ve genetik yatkınlık ile çevresel özelliklerin etkileşimi sonucunda ortaya çıktığı üzerinde durulmaktadır [18].

2.2.1. Epidemiyoloji

Avrupa'da geçtiğimiz otuz yılda MS hastalığının toplam prevalansı 83/100000 olarak hesaplanmıştır. Kuzey ülkelerinde daha yüksek oranlardadır. Avrupa'da yıllık ortalama MS insidansı 100000'de 4,3 vakadır [12]. İran'da yapılan bir çalışmada prevalans 73,3/100000 ve insidans 9,1/100000 şeklinde bulunmuştur [19]. Kadın/erkek oranı 2 civarında olup, tüm ülkelerde kadınlarda ve 35-64 yaş arasında daha sıktır. Ancak çocuklarda bu oran farklıdır. Kanada'da 9 MS kliniğinden 16 yaş altında 125 MS hastası ile yapılan çalışmada hastaların 94'ü kız (%75,2) ve 31'i erkek (%24,8), kız/erkek cinsiyet oranı 3 bulunmuştur [20].

Multipl skleroz insidansının son yıllarda Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da arttığı gösterilmiş ve özellikle kadınlarda insidansın artması nedeniyle, batılı kadınların son yıllardaki yaşam tarzı değişikliklerinin incelenmesi düşünülmüştür [21].

Bir çalışmada Danimarka'ya 15 yaşından önce gelen göçmenlerin kendi ülkelerinden daha fazla, ancak Danimarka'dan daha düşük MS riski taşıdıkları, daha geç yaşta göç edenlerin ise kendi ülkelerine daha yakın MS riski taşıdıkları görülmüştür. Bu da çevresel faktörlerin MS etyolojisinde etkili olduğunu destekler [22]. Yaşamın erken döneminde MS riski açısından etkili olan temel çevresel etkiler iklim kaynaklıdır. Bu açıdan D vitamini üzerinde durulmakta, ancak beraberinde beslenme özelliklerinde de farklılıklar bulunmaktadır [23].

2.2.2. Patogenez

Başlangıçta SSS lezyonlarında inflamatuvar özellikler belirgindir: İnflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile oluşan odaklar ve salgıladıkları sitokinler nedeniyle beyaz ve gri maddedeki bu odaklara daha fazla hücre infiltrasyonu görülür. Bu durum tekrarladıkça nörodejenerasyon başlar ki MS'teki hasarın başlangıç nedenidir. Birçok çalışma T yardımcı hücreler (aynı zamanda CD4+ T hücre olarak bilinir), antijen sunucu hücreler (ASH) ve regülatör T lenfositler arasındaki etkileşimin, immün sistem yanıtının MS hastalığının başlangıç ve progresyonunda önemli bir rol oynadığını öne sürmüştür [16].

Multipl skleroz immünopatogenezini günümüzdeki bilgilere göre şöyle özetleyebiliriz:

*Periferik kanda öz-antijenlere (self-antigen) karşı duyarlanmış otoreaktif T lenfositler bulunur. Bunlar sağlıklı kontrollerde de benzer sıklıkta görülmektedir. Ancak MS hastalarında hafıza hücresi fenotipindedirler ve bu nedenle kontrol grubuna göre daha kolay aktifleşirler.

*Periferde duyarlanan otoreaktif T lenfositler -olasılıkla bir enfeksiyon ile aktive olup kan-beyin bariyerini aşar, beyin damarlarında adezyon moleküllerinin ifadesinin artması halinde (upregulation) yol açarak beyin parankimine kolaylıkla geçerler.

*Bu T lenfositlerden miyelin antijenlerine karşı reaktif olanlar orada kendilerine mikroglialar tarafından sunulan SSS miyelin antijenlerine karşı yanıt verirler.

* CD4+ T lenfositlerin yanında CD8+ T lenfositler infiltrat oluşturarak hücre hasarında rol alırken, B lenfositler ürettikleri immünglobulinlerle oligoklonal immünglobulin birikimine neden olur ve ayrıca antijen sunucu hücre görevi de yaparlar.

* Oksidatif hasar, serbest radikal oluşumu ve reaktif astrositoz, miyelin hasarına ve nöronal dejenerasyona yol açar [24].

2.2.3. Klinik Bulgular

Atak sırasında motor, duyuşal defektler, görme bozuklukları, ataksi, ataklar arasında yorgunluk, anlama zorlukları ve duyuşal belirtilerle gelebilir [13]. Multipl Sklerozun belirtileri Tablo 1’de, çMS’i yetişkin MS’ten ayırt edici klinik bulgular Tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 1. Genel olarak Multipl Sklerozun belirtileri ve sıklıkları. [16]

Birincil belirtiler	Sık görülen belirtiler	<ul style="list-style-type: none"> *Duyusal (uyuşma, karıncalanma, kaşınma, yanma) *Yürümede zorluk (yorgunluk, güçsüzlük, spastisite, denge kaybı ve tremor) *Görme (diplopi, bulanık görme, ağrılı göz hareketleri) *Barsak ve üriner sistem (kabızlık ve mesane disfonksiyonu) *Bilişsel ve duyuşal (öğrenme güçlüğü, depresyon) *Baş dönmesi
	Daha az görülen belirtiler	<ul style="list-style-type: none"> *Yutma sorunları (disfaji) *Konuşma sorunları (dizartri) *Nefes darlığı *İşitme kaybı *Nöbetler *Baş ağrısı
İkincil belirtiler	<ul style="list-style-type: none"> *Üriner enfeksiyonlar *Hareketsizlik 	
Üçüncül belirtiler	<ul style="list-style-type: none"> *Sosyal *Psikolojik *Öğrenim-meslek 	

Tablo 2. Çocukluk çağı ve yetişkin MS’i ayırt edici klinik bulgular [25].

KATEGORİ	AÇIKLAMA
CİNSİYET	11 yıldan küçük hastalarda kız/erkek oranı daha düşük, puberteden sonra kızların hakimiyeti daha fazladır.
KLİNİK BULGULAR	çMS’in ilk atağı tipik olarak monofokaldır. Daha genç yaşta polifokal olma ihtimali daha fazladır. çMS belirtileri yetişkinlere benzer olmasına rağmen, başlangıç atağının beyin sapını etkilemesi çMS’te daha sıktır.
RELAPS SIKLIĞI	çMS’te yıllık relaps hızı yetişkin başlangıçlı MS’e göre daha yüksektir.
RELAPS CİDDİYETİ	çMS’te yetişkinlere göre relapslar daha ağırdır.
İLK OLAYDAN SONRA KLİNİK İYİLEŞME	Relaps sırasında daha ağır nörolojik hasar tanımlanmasına rağmen, çoğu çocuk ilk ataktan sonra tam ya da tama yakın iyileşir.
ENGELLİLİK	çMS’te geri dönüşsüz nörolojik hasar daha uzun sürede ortaya çıksa da, engellilik daha erken yaşta meydana gelir. Bundan sonraki progresif seyir erişkinle benzerdir.
SEYİR	Çocuklarda artan yaşla beyin matürasyonu da olduğu için, yetişkinlerdeki prognozu öngören çalışmaların çocuklarda da kabul edilmesi zorlaşmıştır.

Çocuk ve adolesan MS hastaları (n=490) arasında yaş ve cinse göre karşılaştırma yapılmış olan bir çalışmada, ilk belirtisini 12 yaşından önce vermiş olan 139 hastada (%28,4) kız hastaların oranı %58 olup ilk belirtinin ensefalopati ve koordinasyon bozukluğu içerdiği, 12 yaş ve üzeri başlayan 351 adolesan hasta grubunda ise (%71,6) duyu semptomları ile başladığı görülmüştür [26].

2.2.4. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

Multipl skleroz tanısında anlamı olan laboratuvar bulguları BOS’ta oligoklonal IgG bantların bulunması ve IgG indeksinde artıştır, ki intratekal immünglobülin (Ig) sentezini gösterir ve %80-90 hastada bulunur. Protein genellikle normaldir, 50/mm³ ten daha az olmak üzere lenfositik pleositoz görülür [27]. Bir çalışmada erken başlangıçlı (<11 yaş) 40 MS hastası ile geç başlangıçlı 67 MS hastasından (11-18 yaş)

alınan BOS örnekleri hücre ve IgG profili açısından kıyaslanmış, beyaz küre sayısı erken başlangıçlılarda daha yüksek olmasına rağmen, lenfosit sayısı geç başlangıçlılara göre daha düşük, nötrofil sayısı daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle erken başlangıçlı MS'lerde adaptif immün sistem yerine doğal immün sistemin aktif olduğu ya da olgunlaşmamış bir immün yanıt verildiği düşünülebilir şeklinde yorumlanmıştır. Erken başlangıçlı MS'lerde geç başlangıçlılara göre IgG indeks yüksekliği daha az oranda görülür. Eritrosit sayısı, glukoz ve protein düzeyi iki grupta benzerdir [28].

Oligoklonal bant (OLB) varlığı hastalığın akut ve monofazik bir demiyelinizan hastalık olmadığını gösterir ve ilk demiyelinizan atakla gelen hastalarda hastalığın erken fazında BOS'ta OLB saptanması, atakların tekrarlayacağını göstergesi olarak düşünülür. MS tanısında geçerli olan McDonald kriterleri 2017'de yeniden gözden geçirilerek MS'in kronik niteliğini ifade eden "zaman içinde yayılım" özelliğini karşılar [29]. Ancak McDonald kriterleri çok katı kriterler oldukları ve 10 yaş altındaki MS hastaları bu kriterleri karşılamadıkları için çocuklarda değerleri sınırlıdır. Oligoklonal bant pozitifliği de 10 yaş altındaki çocuklarda daha büyük çocuklara ve adolesanlara göre çok daha düşüktür, ilk atakta %8, 5. relapstan sonra ise %60-70 oranında bulunmuştur [30].

Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) görsel uyarılara kortikal yanıtı, göz-oksipital korteks arasındaki bağlantıyı değerlendiren elektrofizyolojik bir tetkiktir. MS'te klinik ya da subklinik optik nöropatiler geçirilmiş olabileceğinden, iletim sıklıkla uzamış, ancak dalga formu korunmuştur [27].

MRG'nin beyin ve omurilikteki demiyelinizan plakları tanımlamadaki duyarlılığı nedeniyle hem tanıda, hem de tedavilerin etkinliğini öngörmek ve izlemek için de yaygın olarak kullanılmaktadır [31]. Hastalığa özgü MRG bulguları ayrıntılı olarak tarif edilmiş ve halen de çalışılmaktadır. MS lezyonları yer ve zamanda dağılım gösterirler: SSS'de farklı bölgelerde yer alırlar ve zaman içinde yeni lezyonlar gelişir. MRG'de infratentoryal, jukstakortikal, periventriküler lezyonlar ve spinal kord lezyonları görülür. Periventriküler ve jukstakortikal (kortekse yakın) beyaz cevhere yerleşim MS için tipiktir [29]. Son yıllarda kortikal lezyonlar üzerinde durulmaktadır: Bunlar MS'te genellikle beyaz maddeye yakındır, subpial lezyonlar nadirdir.

Lezyonlarda kan-beyin bariyerinin bozulmuş olması nedeniyle MRG’de damar içi verilen kontrast ajanın lezyonlarda tutulması, o bölgede aktif inflamasyon olduğunu gösterir. Kontrast madde lezyonun çevresinde halka şeklinde ya da “açık halka” olarak adlandırılan, tamamlanmamış bir halka şeklinde olabilir, ki açık kenar korteksin veya bazal gangliyonların gri maddesine bakacak şekildedir. Bu özellik diğer inflamatuvar demiyelinizan lezyonlar, tümörler veya abse gibi diğer fokal lezyonlarla ayırıcı tanı yapılmasına yardımcıdır [14].

Manyetik rezonans görüntüleme bulguları 10 yaşından küçük hastalarda ADEM’e daha fazla benzer, lezyonlar geniş, sınırları belirsiz olabilir. Klinik olarak da bu yaşlarda MS belirtileri nöbet, ensefalopati gibi ADEM belirtilerini içerebileceğinden ve küçük çocuklarda MS’in BOS bulguları da tipik olmadığından sıklıkla ADEM ile karıştırılır [30]. Özellikle de relapslarla gelen bir ADEM’i, MS’ten ayırmak oldukça zordur. Uzun süreli klinik ve MRG izlemi gerektirebilir. Zamanda dağılım olmaması, çoklu klinik relaps olmaması, MRG takibinde yeni lezyon olmaması, sınırları belirsiz lezyonların olması, BOS’ta OLB görülmemesi gibi birçok özelliğin bir arada değerlendirilmesi gerekir. [30].

2.2.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Multipl Skleroz tanısı için tek bir patognomonik test yoktur. Tanı klinik ve MRG ile konur. MS’te ilk tanısal kriterler olan Poser Kriterleri’dir [32]. Atak sayısına, klinik ve paraklinik kanıtlara, OLB ve IgG’nin artışına bağlı olarak gruplandırılmıştır [12]. Günümüzde çMS’te tanı için Uluslararası Pediatrik Multipl Skleroz Çalışma Grubu (IPMSSG) kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Çocukluk MS Tanısında IPMSSG Kriterleri [33].**IPMSSG KRİTERLERİ (AŞAĞIDAKİLERDEN HERHANGİ BİRİ YETERLİ)**

*2 veya daha fazla ensefalopatik olmayan, inflamatuvar nedenli olduğu düşünülen klinik SSS olayının, en az 30 gün ara ile gerçekleşmesi ve birden fazla SSS bölgesini içermesi

*1 non-ensefalopatik tipik MS atağı, MRG’de McDonald kriterlerinin 2010 revizyonuna uyan, yer olarak dağılım gösteren bulgular bulunması, takip MRG’lerde en az 1 tane yeni lezyon ile zamanda yayılım göstermesi

*Ensefalopatik olmayan bir atağı takiben bir ADEM atağı, semptomların başlangıcından 3 veya daha fazla ay sonra 2010 McDonald alanda dağılım kriterleri ile uyumlu yeni MRG lezyonları olması

*İlk, tek, akut ve ADEM kriterlerini karşılamayan atak olması, MRG bulgularının 2010 revize McDonald kriterlerine göre MRG’de zaman ve yer olarak dağılım görülmesi (sadece 12 yaş ve üzeri çocuklar için sağlar)

Multipl skleroz ayırıcı tanısında ilk demiyelinizan atakla gelen hastada ADEM, makrofaj aktivasyon sendromu, izole SSS vaskülit gibi hastalıklar yer alır [34].

Optik nörit, akut transvers miyelit ve ADEM gibi demiyelinizan hastalıkların yanı sıra diğer nörolojik ve sistemik hastalıklar da MS’in ayırıcı tanısında yer alır [35] (Tablo 4 ve 5).

Tablo 4. Atipik nörolojik bulguları olan hastada pediatrik multipl skleroz ayırıcı tanısı [35].

ATİPİK NÖROLOJİK BULGULAR	AYIRICI TANI
Ekstrapiramidal bulgular	NMDA reseptör ensefaliti, Wilson hastalığı
Hipotalamik semptomlar	NMO, sarkoidoz, histiositoz
İşitme kaybı	Susac sendromu, vertebro baziler enfarkt
Yalnızca progresif ataksi	Spinocerebellar ataksiler, paraneoplastik sendromlar
Yalnızca piramidal motor bulgular	Hereditör spastik paraparezi
Beyin sapı sendromu	NMO, pons gliomu, kavernom
Miyelopati	Chiari 1 malformasyonu, kord basısı
Periferik sinir sistemi tutulumu	Adrenolökodistrofi, Lyme hastalığı, B12 vitamini eksikliği
Kraniyal nöropatiler, poliradikülopati	Sarkoidoz, Lyme hastalığı, mitokondriyal hastalıklar

Tablo 5. Sistemik tutulumu olan hastada pediatrik multipl skleroz ayırıcı tanısı [35].

SİSTEM	AYIRICI TANI
Oküler tutulum üveit retinopati	Sarkoidoz, lenfoma, Behçet hastalığı
Akciğer tutulumu	NCL, mitokondriyal hastalık, vaskülit Sarkoidoz, lenfomatoid granülomatosis, granülomatöz polianjitis
Kalpte tutulum	serebral enfarktılar, endokardit veya apse
Böbrek tutulumu	Vaskülit, Fabry hastalığı, SLE
Diyabet insipit	Sarkoidoz, NMO, Histiositoz
Hematolojik tutulum	TTP, vitamin B12 eksikliği, Wilson hastalığı, HLH
Gastrointestinal bulgular	Çölyak hastalığı, malabsorpsiyona bağlı B12 vit. eksikliği
Kas-iskelet sistemi	Histiositoz, SLE, Lyme hastalığı
Cilt ve mukoza tutulumu	APS, SLE, Behçet hastalığı, T hücreli lenfoma

(NCL: Nöronal seroid lipofuksinozis, SLE: Sistemik lupus eritematozis, TTP: Trombotik trombositopenik purpura, HLH: Hemofagositik lenfohistiositoz, APS: Antifosfolipid sendromu)

2.2.6. Seyir ve Komplikasyonları

Pediyatrik MS'te genellikle ataklar ilk birkaç yılda erişkin MS'e kıyasla daha sık olarak bildirilir. İlk iki demiyelinizan epizod arasında 1 yıldan daha kısa aralık varsa üçüncü atak riski ve engellilik olasılığı artar. İlk ataktan sonra tam remisyon olmadıysa da ek ataklar ve engellilik olasılığı artar. Yıllık relaps hızının Türkiye'de 27 pediyatrik nöroloji merkezinden incelendiği bir çalışmada 4-17 yaş arası 193 hasta (45 hasta <12 yaş, 148 hasta ≥ 12 yaş) değerlendirilmiş, erişkin başlangıçlı MS'ten daha yüksek bulunmuştur [36]. Beyin sapı tutulumu da gelecekte SP-MS oluşması açısından kötü prognostik faktör kabul edilir: Ülkemizden yapılan çalışmada çMS'te beyin sapı ve serebellum tutulumunun sık olduğu bulunmuştur [25, 36].

Pediyatrik hasta grubunun önemli bir kısmında belirgin bilişsel yetersizlik ve fiziksel engellilik geliştiği bildirilmiştir. Öztürk ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 46 çMS hastasında 2 yıllık izlemde bilişsel fonksiyonların seyri değerlendirilmiş, izlemde 46 hastanın 22'sinde bazı alanlarda yetersizlik saptanmıştır. Erken başlangıçlı (12 yaş altı) çMS'te bilişsel etkilenme özellikle sözsüz iletişim alanında saptanmış olup, hastaların takiplerinde mutlaka bu açıdan değerlendirilmeleri önerilmiştir [37].

Multipl skleroz genç yetişkinlikte kronik sekel bırakan en yaygın hastalıktır. Hastalığın başlangıcından 10 yıl sonra relapslar olmadan progresif aşamaya geçebilir. %15-20 hasta başlangıçtan itibaren progresiftir, bu durum prognozu belirgin olarak etkiler [38].

Tedavide hastalığın ilerlemesini ve bilişsel kaybı azalttığı erişkin MS'li popülasyonda gösterilmiş olan hastalık modifiye edici tedavilerin erişkinliğe kadar geciktirilmemesi gerektiği düşünülmektedir [39]. Ancak bu konuda kontrollü çalışmalar halen devam etmekte, kesin veri bulunmamaktadır.

2.2.7. Tedavi

HASTALIK MODİFİYE EDİCİ AJANLAR

Bu ajanların amacı akut alevlenme süresini ve sıklığını azaltmak, ilerlemeyi ve engelliliği önlemektir [40].

Çocuklarda kullanılanlar:

*Beta İnterferonlar (Avonex, Betaferon, Rebif)

Bu ilaç immünomodülatör etkileri ile fayda sağlar [40].

İnterferon- β , ataklarla giden MS (RR-MS) için standart bir tedavidir. Relapsları ve MRG'deki aktiviteyi azaltır [41].

*Glatiramer Asetat miyelin bazik proteini taklit etmek ve yarışmak için tasarlanmış bir ilaçtır [40].

*Natalizumab, alfa-4 integrin antagonisti olan humanize bir monoklonal antikordur. İntegrin-VLA-4 adezyon kompleksini bloke ederek lökositlerin beyin damar endotelinden SSS'ye geçişini engeller [42]. Ghezzi ve arkadaşlarının bir çalışmasında ortalama yaşı 14,6 olan 19 çMS'li hasta 28 günde bir 300 mg natalizumab ile tedavi edilmiş, sayıları 6-26 arasında değişen (median 15) infüzyonlardan sonra yalnızca 1 hastada ilk infüzyon sırası ve sonrasında semptomlarda geçici kötüleşme olduğu, izlem boyunca hiçbir hastanın relapsının olmadığı, natalizumabın tüm hastalar tarafından iyi tolere edildiği ve takip edilen tüm hastalarda hastalık aktivitesini başarılı şekilde baskıladığı gözlenmiştir [43]. Ancak uzun dönemde progresif multifokal lökoensefalopati riski düşünülmelidir.

*Fingolimod çocuklarda FDA onaylı ilk oral ilaçtır, relapsları azaltır ve hastalarda engellilik gelişmesini geciktirir [40]. Fingolimod fosfata çevrildikten sonra sfingozin-1-fosfata (S1P) benzerliği nedeniyle onun reseptörlerine bağlanır. Özellikle immünregülasyonda önemli rol oynayan S1P1'e bağlanarak onu aktive etse de, daha sonra S1P1 ifadesini azaltarak lenfositlerin lenf nodlarından çıkışını, böylece otoinflamatuvar lenfositlerin SSS'ye ulaşmasını engeller [44].

ENDİKASYONU ONAYLANMAMIŞ İLAÇLAR

Bu ajanlar FDA tarafından MS tedavisi için onaylanmamış, başka hastalıklarda kullanılan, ancak klinisyenlerin MS hastalarını bireysel olarak değerlendirerek kullandıkları Rituximab, Azatiyopürin, Metotreksat, Siklofosamid, Mikofenolat Mofetil, Kladribin gibi ilaçlardır [40].

ARAŞTIRMA AŞAMASINDAKİ İLAÇLAR

Teriflunomid, Dimetil Fumarat çocuklarda klinik çalışmaları devam eden oral

ilaçlardır. Ocrelizumab umut verici bir seçenek olarak görünmektedir [40].

2.3. Nöromiyelitis Optika

Nöromiyelitis optika, SSS'nin otoimmün bir inflamatuvar hastalığıdır, daha çok optik sinirleri ve spinal kordu tutar [45]. Erişkinlerde çocuklara göre daha sık görülür.

2.3.1. Patogenez

Santral sinir sisteminde su kanalı olan aquaporin-4'e (AQP4) karşı gelişen özgül otoantikörün keşfedilmesiyle NMO'nun MS'ten ayrı bir hastalık olduğu ve farklı bir tedavi gerektirdiği anlaşılmıştır [46, 47]. Optik sinir ve spinal kordu tutan, tekrarlama ve sekel bırakma özelliği fazla olan bir hastalıktır [48]. Patogenezinde astrositlerdeki su kanallarına (AQP4) karşı gelişen antikörler, AQP4 proteininin hücre dışı komponentine bağlanır ve AQP4-IgG kompleksinin geri dönüşsüz olarak hücre içine geçmesine neden olur [49, 50].

Nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSB) SSS'nin otoimmün, tekrarlayıcı, inflamatuvar bir hastalığıdır. Demiyelinizasyon kompleman aracılı astrosit hasarı ve nötrofil ile eozinofil infiltrasyonuna bağlı inflamasyon ile meydana gelir. Astrosit yüzeyinde AQP4 reseptörlerine bağlanan antikor, kompleman yolağını, C1q'yu bağlayarak klasik yolunu, uyarır. Kompleman aracılı sitotoksosite, antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksosite (ADCC) ve glutamat reseptörlerinin hücre içine alınması astrosit hasarını artırır. Bu durum oligodendrosit ve nöron hasarına neden olur, miyelin kaybı meydana gelir [51].

2.3.2. Klinik Bulgular

Unilateral veya bilateral optik nöritle ve transvers miyelitle karakterizedir. Bu iki tutulum eş zamanlı veya arada haftalar-aylar geçerek meydana gelir. Miyelit atakları paraparezi/pleji ile giden tam transvers miyelit, duyu seviyesi, barsak ve mesane disfonksiyonu, bel ağrısı ile ortaya çıkar. Optik nörit atakları genellikle MS'te görülenden daha ağır olur ve önemli derecede kalıcı nörolojik hasar beklenir [14].

AQP4 ependimal hücreler ve astrositler tarafından area postremadaki kapillerlerde ifade edilir. Aynı zamanda proksimal gastrik mukozal hücreler gibi bazı

periferik organlarda da bulunur.

Aquaporin-4 sirkumventriküler organlarda ve spinal kordda yüksek oranda eksprese edilir. Area postrema dorsal medullada yerleşir. Burası kemosensitif kusma merkezidir. Area postrema sendromu açıklanamayan hıçkırık, bulantı, kusma ile tanımlanır. NMOSB için 2015 tanı kriterlerinden biridir. Myelit atağıyla beraber olabilir [49]. Area postremadaki kan-leptomeningeal ve kan-beyin bariyerlerinde bozulma NMO hastası ve AQP4-IgG pozitif hastalarda gadolinyum ile gösterilmiştir. Bazı hastalar optik sinir tutulumu ve spinal kord demiyelinizasyonu olmadan bulantı, kusma, hıçkırık ile başvururlar ve dolaşımında yüksek anti-AQP4 antikoru saptanır [52].

2.3.3. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

NMOSB tanısını koymakta sadece klinik bulgular yeterli değildir, MRG ve genellikle diğer hastalıkları dışlamak için BOS analizi gerekir. BOS'da sıklıkla pleositoz mevcuttur (>50 lökosit/mm³), OLB ise MS hastalarına göre daha seyrek görülür (%20-40). AQP4 antikoru NMO dışında sadece tekrarlayan optik nöropati ya da tekrarlayan miyelit hastalarında da sırası ile %25-50 oranında pozitif bulunabildiğinden mutlak bir ayrımı değil, tanıdan uzaklaşmayı sağlayabilir [14].

2.3.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Klinik olarak uyumlu olan hastalar AQP4-IgG açısından seropozitif ise tanı koydurucudur. AQP4-IgG negatif olan ya da bilinmeyen hastalar NMOSB olarak tanı alırlar [14] (Tablo 6).

Tablo 6. Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (NMOSB) için Tanı Kriterleri[14].

1. Bir veya daha fazla klinik atağın sonucu olarak en az iki majör klinik bulgu ve yandaki kriterlerin hepsinin olması:	<p>a. Majör klinik bulgulardan en az biri optik nörit, uzun (3 segmenti aşan) transvers miyelit veya area postrema sendromundan biri olmalı</p> <p>b. Yer olarak dağılım (iki veya daha fazla majör klinik bulgu)</p> <p>c. MRG bulgularının bulunması (aşağıda tanımlanmıştır)</p>
2. Uygun yöntemle bakılan AQP4-IgG'nin negatif gelmesi veya testin yapılamamış olması	
3. Diğer olası tanıların dışlanması.	
Ek MRG bulguları:	<p>1. Akut optik nörit: beyin MRG gerekir</p> <p>a. Beyin MRG normal ya da yalnızca nonspesifik beyaz cevher lezyonları var.</p> <p>b. Optik sinir MRG'sinde, T2-hiperintens lezyon veya optik sinir uzunluğunun 1/2'sinden daha fazlasını tutan T1-ağırlıklı, kontrast tutan lezyon olması veya optik kiazmayı içine alan lezyon,</p> <p>2. Akut miyelit: Üç segmentten daha uzun kord lezyonu veya öyküsünde akut miyelit olan hastada üç segmentten daha uzun, fokal spinal kord atrofisi,</p> <p>3. Area postrema sendromu: medullanın dorsal kısmında, area postremada lezyonlar,</p> <p>4. Akut beyinsapı sendromu: beyin sapında periependimal lezyonlar</p>

2.3.5. Seyir ve Komplikasyonları

Ghezzi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada relapslarla giden NMO hastaları (n=46, 12-77 yaş) incelenerek şu sonuçlar elde edilmiştir: MS ile kıyaslandığında başlangıç yaşı daha yüksektir. Kadınlar daha sık etkilenir. BOS'ta hücre ve protein artışı NMO'yu destekler. Seyri çoğunlukla tekrarlayan ciddi ataklarla gider, çok daha sekelli sonuçlanır. [53].

Wingerchuk ve arkadaşlarının çalışmasında 71 çocuk ve erişkin NMO hastası retrospektif olarak incelenmiş, tekrarlayan optik nörit ve miyelit ile başvuran NMO

hastalarının kötü seyrettiği ve servikal miyelit atakları sırasında sıklıkla solunum yetmezliği geliştirdikleri belirtilmiştir [54].

İngiltere ve Japonya'dan serum AQP4 antikoru pozitif 106 hasta (2,7-76,7 yaş, ortalama 40,5±16,1 yaş) ile yapılan bir çalışmada NMO hastalığının prognostik faktörleri araştırılarak, hastalığın başlangıç yaşının ve genetik faktörlerin prognozu öngörmede önemli oldukları saptanmıştır [55] (Tablo 7).

Tablo 7. AQP4 antikoru pozitif NMO hastalarında ve NMO spektrum bozukluklarında engelliliği öngören faktörler [55].

	GÖRME BOZUKLUĞU	MOTOR SEKEL	TEKERLEKLİ SANDALYEYE BAĞIMLILIK	ÖLÜM
CİNSİYET	Kadınlardan çok erkeklerde	Fark yok	Fark yok	Fark yok
ETNİK KÖKEN	Afro-Karaiblilerde beyaz ırk ve Asyalılara göre daha sık	Beyaz ırkta Asyalılara göre daha sık	Beyaz ırkta Asyalılara göre daha sık	Asyalılarda beyaz ırka göre daha az
BAŞLANGIÇ YAŞI	Başlangıç yaşı küçükse risk fazla	Yaş büyüdükçe daha yüksek risk	Yaş büyüdükçe daha yüksek risk	Yaş büyüdükçe daha yüksek risk
BAŞLANGIÇ RELAPS TİPİ	Optik nörit olanlarda miyelit olanlardan daha fazla	Miyelit olanlarda optik nörit olanlardan daha fazla	Fark yok	Fark yok
BAŞLANGIÇ ATAK CİDDİYETİ	Ağır başlangıç atağında daha fazla	Fark yok	Fark yok	Fark yok

2.3.6. Tedavi

Nöromiyelitis optika hastalığı için küratif bir tedavi henüz mevcut değildir. Tedavilerin ana amaçları şunlardır:

*Remisyon sağlamak ve relapsla ilişkili belirtileri azaltmak

*Relapsları önlemek

*Arta kalan belirtiler için semptomatik tedavi sağlamak[46]

AKUT ATAĞI TEDAVİSİ

*Steroidler: Akut dönemde genellikle yüksek doz damar içi metilprednizolon ile tedavi edilir (Doz: 1 gr/gün, 3-5 gün)

*Plazma değişimi: Kortikosteroidlere yanıt vermeyen hastalara veya ağır bulguları olan hastalarda kortikosteroidlerle birlikte uygulanır.

*İntravenöz immünglobülin (İVİg): NMOSB ataklarında özellikle tercih edilmemekle birlikte nadiren kortikosteroide dirençli ataklarda kullanılır [56].

UZUN DÖNEMLİ TEDAVİ

Nöromiyelitis optika çoğu vakada tekrarlayıcı seyreder, tam iyileşme olmayabilir ve nörolojik sekele neden olur. Bu nedenle NMOSB tanısı konulduğunda mutlaka uzun dönem immünsüpresif tedavi başlanmalıdır. AQP4 antikoru negatif hastalarda da ağır bir başlangıç atağı ve tam iyileşmeme durumunda immünsüpresif tedavi başlanmalıdır. Ancak seronegatif NMOSB sıklıkla monofaziktir, bu nedenle immünsüpresif tedavi bu hastalar birkaç yıl stabil izlendikten sonra kar-zarar hesabı yapılarak azaltılabilir [46].

Şu an en çok kullanılan yeni NMOSB tedavileri Azatiyopürin, Rituksimab, Mikofenolat mofetil, İmmünglobülin, Mitoksantron, Siklofosamid, İFN-beta, Glatiramer asetat, Metotreksat, Natalizumab, Fingolimod, kombinasyon tedavileridir. Azatiyopürin ve Rituksimab NMOSB tedavisinde en sık kullanılan ilk aşama tedavilerdir [46].

Anti İnterlökin-6 (IL-6) tedavisi ve diğer yeni tedaviler:

Çalışmalar IL-6'nın NMO patogenezinde rol aldığını, plazmablastlarda NMO-IgG üretiminin devamlılığına katkı sağladığını belirtmektedir. Bu nedenle IL-6 reseptörünü bloke eden antikor, tocilizumab, diğer tedavilere yanıt vermeyen NMO hastalarında denenmiş ve olumlu etkisi gösterilmiştir [46].

Bir çalışmada NMOSB hastalarında monoklonal antikor tedavisi ile ilgili 2020 Nisan'a kadar yapılan 7 randomize kontrollü çalışma incelenmiş, monoklonal antikor tedavisinin relaps riskini ve EDSS skorunu azalttığı görülmüş ancak mortalite

açısından belirgin bir farklılık saptanmamış. Eculizimabın (C5 monoklonal antikoru) AQP4 antikoru seropozitif hastalarda daha düşük relaps riskini sağladığı, satralizumab ve tocilizumabın ise (anti IL-6 reseptör monoklonal antikoru) EDSS skorunu diğer monoklonal antikorlara göre daha çok azalttığı gösterilmiştir. Monoklonal antikor tedavisi NMOSB’da efektif ve güvenlidir [57].

Yüz kırk üç AQP4 antikoru pozitif NMOSB hastası yetişkinle yapılan bir faz 3 çalışmasında bir gruba 2 haftada bir 1200 mg idame dozu eculizimab, bir gruba da plasebo verilmiş, eş zamanlı rituksimab ve mitoksantron dışında stabil dozda immünsüpresif tedavi almalarına izin verilmiş, eculizimab tedavisinin plaseboya göre relaps riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir [58]. Nötrofil elastaz inhibitörleri gibi araştırma aşamasında olan tedaviler de mevcuttur [46].

2.4. Akut Dissemine Ensefalomyelit

Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) santral sinir sisteminin immün mekanizmalı bir inflamasyon ve demiyelinizasyonudur. Daha çok beyin ve spinal kordun beyaz cevherini etkiler, ama gri cevher tutulumu da özellikle talamusalarda gözlenebilir. ADEM tanısı klinik ve radyolojik bulgulara dayanır [14]. Hastada birden fazla nörolojik belirti, beraberinde bilinç ya da davranış değişikliği ile gözlemlenen bir ensefalopati tablosu ve MRG’de multifokal demiyelinizan lezyonlarla tanınır [59]. Etkilenen bölgelerde perivenüler mononükleer hücreler, demiyelinizasyon ve ödem içeren lezyonlar aktif plak benzeri görünüm oluşturabilir [60].

Son on yılda ADEM’lerin önemli bir kısmında serumda Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein’e (MOG) karşı antikorlar saptanmaktadır. Genelde monofazik bir hastalık olan ADEM’de MOG antikoru varsa, tekrarlama eğilimi daha fazla olmaktadır. ADEM tanılı 51 hastanın incelendiği bir çalışmada (31 çocuk-20 erişkin) 25/51 hastada (%49) MOG antikoru geçici veya kalıcı olarak pozitif, 17/51’inde (%33) serum MOG-IgG antikoru kalıcı olarak pozitif bulunmuş; bu 17 hastanın 15’inde (%88) relapslar olduğu gösterilmiştir [61].

Monofazik ve polifazik ADEM’de MOG antikoru negatif olabilir, ancak MOG antikor seropozitifliği devam ediyorsa tekrarlama olasılığı daha fazladır. MOG antikoru pozitifliği 10 yaşından küçük ADEM hastalarında daha fazladır, %65’e kadar

bildirilmiştir. MOG antikoruyla ilişkili ADEM tanılı çocuklarda tekrarlama olasılığı %88'e varan oranlardadır. [62].

2.4.1. Epidemiyoloji

Hastalığı ilk tanımlayan Lucas'ın [63] 18. yüzyıl başlarındaki orijinal yayınında ADEM'in kızamık, suçiçeği, çiçek gibi sık görülen çocukluk çağı enfeksiyonlarını takiben görüldüğü ve engellilik ve ölümlerle ilişkili olduğu belirtildi. Daha sonra, 1931'de ADEM'li üç hasta grubu tanımlandı: 1) aşılama sonrası, 2) kızamık gibi ateşli enfeksiyonlar sonrası ve 3) spontan vakalar [59]. Günümüzde ise, bir antijenik uyarının gerekli olduğu, ancak hastaların 1/3'ünde enfeksiyonun gösterilemediği veya tariflenmediği bilinmektedir.

2.4.2. Patogenez

İmmün olmayan mekanizmalar:

ADEM'le ilişkili patojenlerin, özellikle bazı viral ürünlerin SSS'de miyelin üreten hücrelerde (oligodendrositler) ya da miyelinde doğrudan hasar yapabileceği öne sürülmüş, ancak ispatlanmamıştır [64].

İmmün aracılı mekanizmalar:

Patojenlerin otoimmün cevaba sebep olması moleküler benzerlik ile açıklanmaktadır: Patojen ajanın antijenleri hastanın kendi antijenleri ile benzer epitoplara taşıyorsa, bu epitoplara immün sisteme sunumu ile primer doğal immün yanıt ve otoreaktif lenfositler aktive olabilir. ADEM'i indükleyen mikroorganizmalarla miyelin bazik protein arasındaki benzer epitoplara bulmak için sekanslar karşılaştırılmış, örneğin hepatit B virüsünün polimeraz enzimi ile miyelin bazik protein arasında bir sekans benzerliği görülmüştür. Epitop benzerliğinin antijenlerin üçüncül yapılarında olması daha olasıdır, bu da üç boyutlu yapıların karşılaştırılabildiği teknikleri gerektirir [64].

2.4.3. Klinik Bulgular

Akut dissemine ensefalomyelit heterojen bir klinik antite olduğundan bir sendrom olarak tanımlamak daha doğru olabilir [33].

Prodromal fazda birkaç gün boyunca keyifsizlik, ateş, miyalji, döküntü gibi öncü enfeksiyona ait belirtiler tarif edilebilir. Bundan birkaç gün sonra hasta ADEM tablosu ile başvurabilir: Ateş (yaklaşık %50), bulantı, kusma, baş ağrısı, ense sertliği gibi diğer semptomlar hastalığın akut safhasında gözlenir [60]. Bilinçte huzursuzluktan letarji ve komaya kadar gidebilecek bilinç değişiklikleri olması beklenir: Bilinç değişikliği bulunmaması nadirdir. Bazı yayınlarda ensefalopati çocuk ADEM hastalarında %42-83 arası olarak rapor edilmiştir, bu da araştırmalarda homojen gruplar oluşturmak için gerekli görülen kriterlerin klinikte her zaman geçerli olmadığını, ensefalopati olmadan da ADEM gelişebileceğini ve tanı kriterleri çok sıkı tutulduğunda bazı ADEM tanılarının gözden kaçabileceğini düşündürmektedir [65]. Nörolojik belirti ve bulguların multifokal olması karakteristiktir. En yaygın nörolojik bulgular ataksi, hemiparezi gibi motor bulgular, görme ve bakış bozuklukları, fasiyal parezi gibi kraniyal sinir anormallikleri, duyu bozukluğu, ve nöbettir [60]. Bunlar hastalığın akut enfeksiyon epizodundan sonra birkaç günden birkaç haftaya kadar gelişebilir ve ortalama 4,5 günde en üst seviyesine ulaşır [66].

ADEM tipik olarak monofaziktir, bir kere iyileştiğinde bir daha tekrarlamaz. Buna rağmen ADEM tekrarlırsa MS'in ilk atağının ADEM şeklinde belirti vermiş olabileceği düşünülür; ancak bu halen tartışılan bir konudur [60].

2.4.4. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

ADEM'in radyolojik bulguları tipiktir, ancak patognomonik değildir. Ayırıcı tanı genellikle zordur. MRG'de inflamatuvar ve demiyelinizan lezyonların görüntüsü, klinik bulgular ve diğer tanılarının dışlanması ile tanı konur [67].

Genellikle kanda sistemik inflamasyon bulguları eşlik eder. Lökositoz %33-66 arasında, bazı çalışmalarda ise çok daha düşük oranda bildirilmiştir [68]. C reaktif protein (CRP) normal ya da yüksek olabilir [68].

BOS'ta lenfositik pleositoz, hafif-orta derecede protein artışı, genellikle geçici olmak üzere %29 oranında OLB görülür. Akut SSS enfeksiyonunun lomber ponksiyon ve diğer mikrobiyolojik testlerle dışlanması ilk ve en önemli tanısal basamak olmalıdır [69].

2.4.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Akut dissemine ensefalomyelitin kesin tanısı laboratuvar bulguları ile konulamaz. MRG önemlidir; BT genellikle normaldir [68].

Uluslararası Pediatrik Multipl Skleroz Çalışma Grubu (IPMSSSG), 2007’de ADEM’i de içermek üzere pediatrik demiyelinizan hastalıklar için geçici tanımlamalar yayınlamış [70]. Bu tanımlamalar 2013’te güncellenmiştir [33] (Tablo 8).

Tablo 8. Pediatrik ADEM için Tanı Kriterleri [33].

TÜMÜ GEREKLİDİR:
Enflamatuvar demiyelinizan nedeni olduğu düşünülen ilk multifokal klinik SSS olayı
Ateşle açıklanamayan ensefalopati
Başlangıçtan sonra 3 ay veya daha fazla sürede yeni klinik ve MRG bulgusu ortaya çıkmaması
Beyin MRG’nin akut faz boyunca anormal olması (3 ay)
Beyin MRG’de tipik özellikler: -Difüz, sınırları keskin olmayan, geniş (>1–2 cm) ve daha çok beyaz cevheri tutan lezyonlar vardır. -Beyaz cevherde T1-hipointens lezyonlar nadirdir. -Derin gri madde lezyonları (örneğin talamus ve bazal gangliyonlarda) mevcut olabilir.

Multipl sklerozdan ayırıcı tanısı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir [64] (Tablo 9).

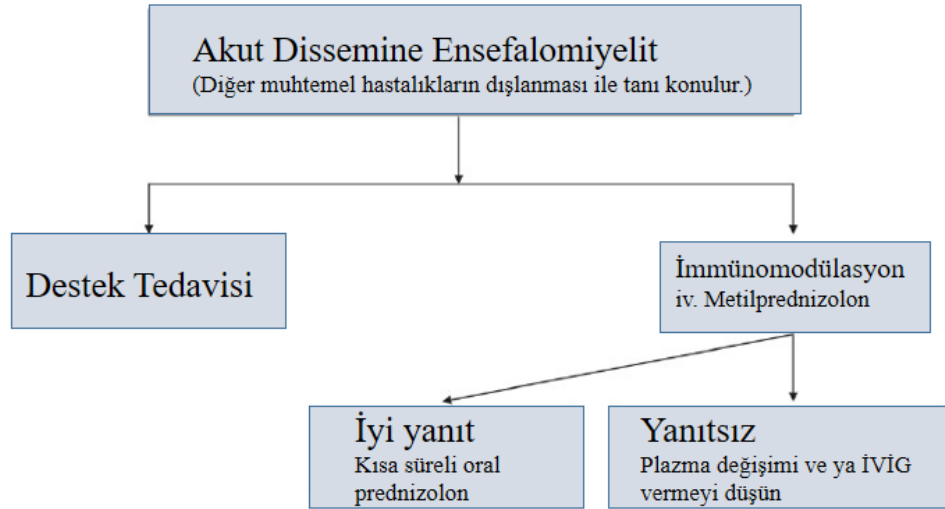
Tablo 9. ADEM'in MS'ten ayırıcı özellikleri [64].

	ADEM	MULTİPL SKLEROZ
BAŞLANGIÇ YAŞI	Çocukluk (5-8y)	Genç yetişkinlerde
ÖNCESİNDE ATEŞLİ HASTALIK VEYA AŞILAMA	%50-75 vakada	Nadir
K/E ORANI	Erkeklerde biraz daha fazla. K/E =0,8	Kızlarda belirgin şekilde daha fazla. K/E = 2
KLİNİK BULGULAR	Ateş, baş ağrısı, keyifsizlik, mental durumda değişkenlik, meningismus, multifokal nörolojik bozukluklar	Monosemptomatik olabilir, duyu semptomları, unilateral optik nörit, piramidal bulgular, ataksi, kronik yorgunluk
BOS ANALİZİ	Lenfositik pleositoz Oligoklonal bant genellikle görülmez, protein yüksek/normal	İntratekal Ig sentezi (kalıcı OLB, BOS/serum IgG indeksi artmış)
MRG	Belirli bir yerleşimi olmayan çoklu lezyonlar, Bazal gangliyon, gri cevher tutulumu Kontrast tutulumu olabilir/olmayabilir Yeni lezyonların görülmesi nadirdir	Tek veya çoklu, keskin sınırlı lezyonlar Korpus kallozuma dik lezyonlar Değişik derecelerde kontrast tutulumu olan lezyonlar Sıklıkla yeni lezyonlar görülür
REKÜRRENS	Genellikle monofazik, 1-6 ayda iyileşen, tedavi edilmese de kendini sınırlayan hastalık	Tekrarlayan, relaps ve remisyonlarla giden hastalık süreci

Yukarıdaki tabloda ADEM'in genellikle monofazik seyrettiği belirtilse de, artık MOG Ak+ hastalığın çocuklarda ADEM benzeri klinikle başvurabildiği ve çoğunluğunun multifazik ADEM şeklinde seyrettiği bilinmektedir [71].

2.4.6. Tedavi

ADEM tedavi algoritması şu şekildedir [72] (Şekil 2).



Şekil 2. ADEM'in tedavi algoritması [72].

2.4.7. Seyir ve Komplikasyonları

Akut dissemine ensefalomiyelit genelde iyi prognozlu bir hastalık olarak bilinir. Dale ve arkadaşlarının 28 ADEM hastasını ortalama 5,6 yıl takip ettikleri çalışmada %57'sinde sekelsiz iyileşme görülmüştür [73]. 2000-2004 yılları arasındaki çok sayıda pediatrik seride %57-92 arasında tam iyileşme bildirilmiştir [74].

Boesen ve arkadaşlarının çalışmasında 52 ADEM hastası okul performansı ve psikiyatrik engellilik açısından değerlendirilmiş, uyku sorunları ve depresyon görülmüş; okul başarısının etkilenmediği bildirilmiştir. Klinisyenlere izlemde uyku ve ruh hali ile ilgili sorunlara dikkat etmeleri önerilmiştir [75].

Relaps olasılığını belirleyebilecek özelliklerin araştırıldığı bir çalışmada ADEM tanısı düşünülen 132 çocukta relapslı hastalık ve MS riskinin daha fazla olduğuna işaret eden bulgular klinikte optik nörit bulunması, ailede SSS inflamatuvar demiyelinizasyon hastalığı öyküsü bulunması, MRG'de Barkhof'un MS kriterlerinin sağlanması ve ilk ataktan sonra nörolojik sekel kalmamış olması olarak gösterilmiştir. Bu prognostik faktörler monofazik hastalık ile relapsla gidecek hastalığın erken ayrımı açısından fayda sağlayabilir [76].

2.5. Anti-MOG (Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein) Antikoru ile İlişkili Hastalıklar

Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG), miyelin kılıfının dış yüzeyinde yer alan miyelinin minör bir bileşenidir. Otoimmün reaksiyonlar için potansiyel bir hedefdir. Yıllarca MOG antikoru ile ilişkili hastalıklar MS ve ADEM olarak düşünülmüş, ancak MOG antikoru seropozitifliğinin çocuklarda MS'ten farklı bir hastalık olduğu, anti-MOG pozitif çocuk hastaların tekrarlayan demiyelinizasyonlarının olabileceği, ama bunların arasında bile yalnızca küçük bir grubun çMS olduğu kesinleşmiştir. Anti-MOG ile ilişkili hastalıkların tanımlanması doğru tanı koymayı ve gereksiz tedaviden kaçınmayı sağlar [77].

Bu hastalık SSS'nin otoimmün bir hastalığıdır. Tekrarlayan optik nörit, ADEM, NMOSB tablosu ile gelir. Bu nedenle bu hastalarda serumda anti-MOG antikor analizi yapılmalıdır. Başlangıçta monofazik olarak düşünülmüş olan anti-MOG hastalığının %50-80 vakada relapslarla gittiği artık bilinmektedir. Bu hastalığın klinik seyir, radyolojik prezentasyon ve tedavi cevabı açısından diğer otoimmün SSS hastalıklarından belirgin farkları vardır [78].

Hennes ve arkadaşlarının çalışmasında 210 kazanılmış demiyelinizan sendromlu çocuk incelenmiş olup, bu hastaların 60'ı ADEM, 12'si NMOSB, 101'i izole klinik sendrom, 37'si MS'tir. MOG antikoru ADEM'lerde %57, NMOSB hastalarında %25, izole klinik sendrom hastalarında %25, MS hastalarında %8 pozitif bulunmuştur. Hastalığın başlangıç yaşı erkense MOG antikor pozitifliği fazladır [79].

2.5.1. Epidemiyoloji

Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein antikorlu hastalığın epidemiyolojisi konusundaki çoğu çalışma bu hastaların AQP4 IgG-pozitif NMO'lara kıyasla daha genç, erkek ve beyaz ırktan olduklarını göstermiştir [80]. Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein antikorunun prevalansı, AQP4 antikorunun aksine, çocuklarda yetişkinlerden çok daha yüksektir [81].

2.5.2. Patogenez

Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein SSS'de miyelin ve oligodendrositlerin

yüzeyinde yer alan ve oligodendrositlerin matürasyonu ile artan bir moleküldür. Bir hücre adezyon molekülü görevi görebilir, mikrotübüllerin stabilizasyonunu düzenler, miyelin ve immün sistem etkileşimlerinde aracılık eder. Yapısal olarak immünglobulin ailesinin bir üyesidir [82].

MOG antikorunun patojen olup olmadığını araştıran Spadaro ve arkadaşlarının inflamatuvar demiyelinizan hastalığı olan kişilerin kanlarından saflaştırdıkları MOG antikorları ile SSS dokusunu karşılaştırarak fare dokusu ile reaksiyon veren 2 serumu seçmişlerdir. Bu serumların intratekal verildiği deney hayvanlarında hastalık oluşmuş ve histopatolojik incelemede miyelin-reaktif T hücre infiltrasyonu, subpial parankimde mikrogliya ve makrofaj aktivasyonu gözlenmiş; hastalarda da patolojinin bu şekilde oluştuğu düşünülmüştür [83]. Serguera ve ark. primatları MOG ile immünize ettiklerinde insandaki anti-MOG hastalığına benzer histopatolojik bulguları ve sitokin profilini görmüşlerdir [84]. Bu deneysel çalışmalar, otoimmün SSS hastalığında MOG antikorlarının patojenik rolünü desteklemektedir.

2.5.3. Klinik Bulgular

Miyelin oligodendrosit glikoprotein antikor pozitif hastaların çoğu ADEM tablosu ile gelirler. Ayrıca bilateral optik nörit sık olup çocuklarda bu tablonun nedeni olarak MOG antikoruna, AQP4 antikorundan daha fazla rastlanır. Transvers miyelit ise uzun segmentli olup konus medullarisi içine alma eğilimindedir. Multifokal miyelit de sık görülür ve seyri daha benignedir. Son zamanlarda kortikal lezyonları bulunan ve nöbetle gelen anti-MOG antikorlu fokal ensefalitler tarif edilmiştir [80, 85].

2.5.4. Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

Salama ve arkadaşları çalışmasında 26 MOG hastasına ait 209 MRG tetkiki (87 beyin, 76 spinal, 46 orbital) retrospektif olarak incelemişlerdir. MS ve AQP4 Ak+ hastalardan farklı olarak MOG hastalarının MRG'lerinde beyin lezyonlarının derin beyaz cevherdeki paterninin karakteristik olduğunu görmüşlerdir. Takipte beyin ve spinal kord lezyonlarında gerileme görülmesi, bunun MOG hastalığına özgü bir tamir sürecinden kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. MOG hastalarında optik nöritin çift taraflı olmaya ve anterior (prekiazmatik) yapıları etkilemeye eğilimli olduğu, kiazmal tutulumun çok nadir olduğu ve fokal miyelitin MOG hastalarında yaygın olduğu belirtilmiştir [78].

2.5.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Miyelin oligodendrosit glikoprotein antikorları çocuklarda erişkinlerden daha sık görülür. Hücre kullanılarak yapılan testler (cell-based assay, CBA) MOG'un hücre dışı epitoplarına antikor bağlanmasını saptar. Tüm proteinin kullanıldığı testlerin duyarlılıkları daha yüksektir, ancak özgüllüğü tekniğe, özellikle serum dilüsyonlarına bağlıdır [86].

Aşağıdaki tabloda demografik veriler, klinik bulgular ve MRG bulgularının MS, AQP4-IgG ile ilişkili NMO ve MOG antikorlu ile ilişkili hastalık için karşılaştırılması verilmiştir [81] (Tablo 10).



Tablo 10. Demografik veriler, klinik bulgular ve MRG bulgularının multipl skleroz, AQP4-IgG ile ilişkili NMO ve MOG antikoruyla ilişkili hastalık için karşılaştırılması [81].

	MULTİPL SKLEROZ	AQP4 ANTİKORUYLA İLİŞKİLİ NMO	MOG ANTİKORUYLA İLİŞKİLİ HASTALIK
KLİNİK BULGULAR	Optik nörit, miyelit, beyin sapı veya serebellar sendrom, bilişsel bozulma, MS'e tipik diğer beyin bölgelerinin neden olduğu semptomlar	Optik nörit, miyelit, area postrema sendromu, beyin sapı sendromu, narkolepsi veya akut diensefalik sendrom, tipik NMO beyin lezyonlarına bağlı serebral sendrom	ADEM benzeri veya optikospinal veya beyin sapı ensefaliti
KIZ:ERKEK ORANI	3:1	8-9:1	1-2:1
BAŞLANGIÇ YAŞI	20-30	>40	Daha çok çocuklarda
PREVALANS	80-300 / 100.000	1-4 / 100.000	1-4 /100.000
SEYİR	İyileşme ve relapslarla giden veya kronik ilerleyici tipte	Tekrarlayıcı > Monofazik	Monofazik ya da tekrarlayıcı (tekrarlayıcılık sıklıkla optik nöritte)
BEYİN MRG BULGULARI	Çoklu fokal beyaz cevher lezyonları, lateral ventriküllere komşu ovoid lezyonlar, T1 hipointens lezyonlar	Beyin lezyonu yok veya MS için atipik lezyonlar. Beyin sapı veya ponsta lezyonlar	ADEM benzeri, veya MS için atipik lezyonları (ödemli lezyonlar veya 3≥ lezyon)
SPİNAL MRG BULGULARI	Kısa tutulum (<3 vertebral segment)	Uzun tutulum (>3 vertebral segment)	Lumbar segmentleri ve konüsü içeren uzun lezyonlar (>3 vertebral segment)
OPTİK NÖRİT	Tek taraflı > iki taraflı	İki veya tek taraflı, ağır ve sıklıkla tekrarlayıcı	İki veya tek taraflı, optik kiazma korunmuş, sıklıkla tekrarlayıcı
BOS/SERUM OLİGOKLONAL BANT	Yaygın, >%90 hastada	Nadir, <% 10 hastada	Nadir, <% 10 hastada
BOSTA PLEOSİTOZ	Ortalama <%50 hastada	Yaygın, >%70 hastada	Yaygın, >%70 hastada
NÖROPATOLOJİ	Demiyelinizasyon, aksonal hasar ve astrogliozis	Astrositopati	Oligodendrositopati
ENGELLİLİK RİSKİ	Yüksek, hastalığın ilerlemesine bağlı	Yüksek, ataklardan tam iyileşememeye ve relaps hızına bağlı	Düşük, atak sonrası iyileşmeyle bağlantılı (ilk ataktan sonra tam iyileşemeyen bir alt grup var)
TEDAVİ	İmmünomodülatör, immünsüpresif	İmmünsüpresif	İmmünsüpresif

2.5.6. Tedavi

Konuşkan ve arkadaşlarının MOG-IgG(+) çocuk hastaların (n=20) retrospektif analiz çalışmasında tedavide bütün hastaların akut dönemde damar içi bolus (“pulse”) metilprednizolon (MPZ) tedavisi aldıkları görülmektedir. Relapsla gelen hastaların %35’ine ek olarak azatiyopürin, rituksimab, mikofenolat mofetil, İFN-beta ve fingolimod gibi uzun dönemli tedavi verilmiştir. Relapsla gelen hastaların %76’sı ağızdan steroid kullanmıştır. Son izlemde %75 çocuk tam iyileşmiştir. Beş çocukta ise motor, görme bozukluğu, bilişsel yetersizlik ve nöbet şeklinde sekel kalmış olduğu görülmüştür [77].

Hacohen ve arkadaşlarının çalışmasında 8 ülkeden MOG-IgG pozitif tekrarlayıcı demiyelinizan hastalık tanısını 18 yaşın altında alan 102 hasta incelenmiştir. MS tedavisinde yaygın olarak kullanılan hastalık modifiye edici ilaçlar MOG-IgG pozitif hastalarda klinik iyileşme sağlayamamıştır. Azatiyopürin, mikofenolat mofetil, rituksimab ve özellikle damar içi immünglobülinin (İVİG) ise relaps sıklığını azalttıkları görülmüştür. Bu nedenle relapslarla giden MOG-IgG hastalarında doğru tedavi için doğru tanı önemlidir [87].

2.5.7. Seyir ve Komplikasyonları

Miyelin oligodendrosit glikoprotein antikoruyla ilişkili hastalıkta ataklar tipik olarak MS’ten daha ağırdır. Optik nörit atakları görme kaybı yaratabilir, transvers miyelit nedeniyle tekerli sandalyeye bağımlı bırakabilir veya ADEM benzeri ensefalopati yapabilir. Ancak iyileşme AQP4 antikor seropozitif NMO’lardan daha iyidir. MOG antikoruyla ilişkili hastalıklar monofazik olabilir veya nükslerle gidebilir, antikor pozitif kaldığı sürece tekrarlama olasılığı daha yüksektir [82]. Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein antikor, AQP4 antikorunun aksine, çocuklarda yetişkinlerden daha sık görülür [81].

2.6. Santral Sinir Sistemi Demiyelinizan Hastalıklarında Çalışılmakta Olan Belirteçler

Multipl skleroz hastalığı için tek bir tanı testi yoktur. Tanı klinik ve MRG bulgularına dayanan standart kriterlere ve alternatif tanıların dışlanmasına

dayanmaktadır [88]. Bu nedenle tanıya katkısı bulunabilecek, bunun yanı sıra tedaviden fayda görme olasılıklarına göre hasta alt gruplarını belirleyebilecek ve tedavi yanıtını izlemde yararlı olabilecek özellikler araştırılmıştır [41]. MS'te inflamasyon SSS'de bulunduğundan BOS incelemesi yararlı olacaktır, ancak BOS örneklenmesinden daha kolay olan ve birden çok kez alınabilen serum, idrar gibi materyal avantajlıdır. Genel olarak, idrarla atılan maddelerin idrar konsantrasyonları kan ve BOS'a göre daha yüksek bulunur [88].

Multipl skleroz ile ilgili biyobelirteç araştırmalarından Eickhoff ve arkadaşlarının çalışmasında MS ve diğer inflamatuvar SSS hastalıkları bulunan 126 hastanın BOS örnekleri Ig hafif zincir konsantrasyonları açısından incelenmiş, MS hastalarında BOS'ta sıklıkla κ/λ oranı artmış bulunmakla birlikte diğer inflamatuvar hastalıklardan ayırmada yeterince özgül bulunmamıştır [89].

Eikelenboom ve arkadaşlarının çalışmasında 51 MS hastasında BOS örnekleri IgG, nörofilaman (NFL) hafif ve ağır zincir ve NFL'lere karşı oluşan antikolar açısından incelenmiştir. İntratekal üretilen anti-NFL antikolarının MS'te aksonal kayıp ve doku hasarının bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir [90].

Disanto ve arkadaşlarının çalışmasında sağlıklı kontrollerde ve MS hastalarında serum NFL bakılmış, MS hastalarında yüksek bulunmuş ve yanı sıra MS hastalarında BOS NFL-serum NFL arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Serum NFL'nin MS'teki doku hasarını belirlemede duyarlı ve anlamlı bir belirteç olabileceğini düşünmüşlerdir [91].

Dobson ve arkadaşlarının çalışmasında idrar neopterin/kreatinin oranı ve idrar total serbest hafif zincir (FLC)/protein oranları arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur [88].

Neopterin, çMS hastalarında az çalışılmış bir moleküldür. Demiyelinizan hasta grubu bazı çalışmaların içinde bir alt grup olarak geçmiş, daha çok diğer SSS enfeksiyöz hastalıkları ve diğer inflamatuvar hastalıklar değerlendirilmiştir [92]. Bu çalışmalarda dahi yalnız BOS neopterin düzeyleri incelenmiştir [92]. Çocukluk çağında idrar ve serum örneklerinin çalışılmasına ihtiyaç vardır. Normal şartlarda idrar neopterin konsantrasyonları cinsiyet ve yaşa bağlıdır; yaşla birlikte kreatin atılımının değişimi de bu durumu etkiler. İdrarda en yüksek neopterin atılımını çocuklar

gösterirler. Serum neopterin konsantrasyonları yaşa göre değişir, fakat cinsiyetten etkilenmez. Çocuklarda serum ve idrar neopterin konsantrasyonları erişkinlere göre farklılık gösterir ve normal koşullarda çoğunlukla daha yüksektir [93]. Çocukluk çağında aşılama, protozoa enfeksiyonları, kızamık ve suçiçeği gibi viral enfeksiyonlar, hematolojik maligniteler, aktif çölyak hastalığı gibi durumlarda neopterin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir [93]. Neopterin idrarda, plazma ve BOS'a göre birkaç yüz kat daha fazladır, bu nedenle değişiklikleri saptamada daha kolay bir yöntemdir [94]. Buna ilave olarak, biyolojik örnek olarak idrar almak girişim gerektirmez. Bu nedenlerden dolayı idrar neopterin konsantrasyonlarının ölçülmesi çoğu patolojik durumda, özellikle enfeksiyon ve inflamasyonlarda olabilecek değişiklikleri belirlemede daha kolay ve uygun bulunmaktadır.

Neopterinin inflamasyonla ilişkisi, kuvvetli inflamatuvar sitokinler olan tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve interferon- γ etkileriyle artması, viral enfeksiyon gibi sistemik inflamatuvar olaylarda, immün aktivasyon durumunda yükselmesi özgülüğünü ve biyobelirteç olarak klinik kullanımını sınırlar [88].

Sinir sistemi hastalıkları başta olmak üzere birçok otoimmün ve inflamatuvar hastalıkta BOS neopterin düzeyleri akut hücreyel yanıtı göstermede doğru, hızlı, geçerli sonuçlar vermektedir [95]. Çocuklarda SSS enfeksiyon hastalıklarında BOS neopterin, biyopterin ve nitrik oksit (NO) konsantrasyonlarının ölçüldüğü bir çalışmada ensefalit olgularında NO ve neopterin konsantrasyonları belirgin derecede artmış, buna karşın biyopterin seviyelerinin artmadığı bulunmuştur. Bakteriyel menenjit hastalarında neopterin ve biyopterin seviyelerinin arttığı, ancak NO seviyesinin artmadığı görülmüş; viral menenjitlerde ise kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmamıştır [96] (Tablo 11).

Tablo 11. Çeşitli SSS enfeksiyonlarında BOS neopterin, biyopterin ve nitrik oksit konsantrasyonları. Azumagawa ve ark.[96].

	VİRAL MENENJİT	BAKTERİYEL MENENJİT	ENSEFALİT	KONTROL
VAKA SAYILARI	34	7	7	72
NEOPTERİN (pmol/ml)	32 ± 68	129 ± 113*	150 ± 232*	11 ± 20
BİYOPTERİN (pmol/ml)	21 ± 15	76 ± 49*	26 ± 22	17 ± 11
NİTRİK OKSİT (nmol/ml)	8 ± 9	8 ± 3	23 ± 25*	8 ± 11

*: kontrol grubundan anlamlı farkı olanlar

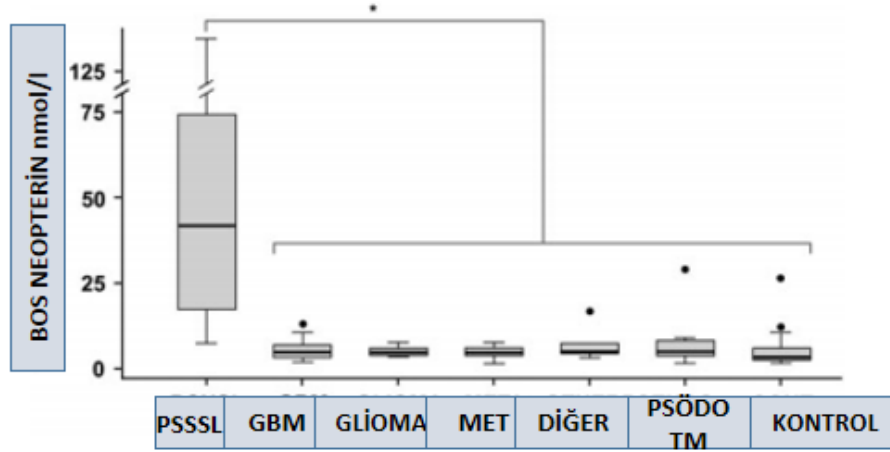
Fredrikson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aseptik meningoensefalitin akut fazındaki çoğu hastada BOS'ta neopterin düzeyleri yüksek bulunmuş, klinik iyileşmeden sonra düzeylerin normale döndüğü görülmüştür. Serum neopterin düzeyleri ise normal bulunmuştur. BOS'ta neopterin çalışılmış olan MS hastalarının 4/24'ünde hafif yüksek, serum neopterin düzeyleri ise normal olup bu hastaların 3'ünün akut atak döneminde buldukları belirtilmiştir [95].

Zhang ve arkadaşlarının çocuk hastalarda yaptıkları bir çalışmada, viral ensefalitlerde BOS neopterin konsantrasyonu, pürülan menenjit ve kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptanmış, buna karşılık pürülan menenjit ile kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır [97].

Diğer bir çalışmada MS hastalarının da içinde olduğu inflamatuvar kökenli kronik ilerleyici hastalıklarda BOS neopterin seviyeleri yüksek bulunmuştur (ağır kombine immün yetmezlik, HiperIgM sendromu, MS, Rasmussen ensefaliti, progresif herediter spastik parapleji, dejenerasyonla giden epileptik ensefalopati, metakromatik lökodistrofi). Aynı zamanda akut ensefalit ve diğer akut inflamatuvar SSS hastalıkları (demyelinizasyon, post-enfeksiyöz ataksi, miyelit, vaskülit) olanlarda ve kronik statik hastalıkların (serebral palsi, epilepsi, kortikal displazi) nöbet, distoni gibi febril alevlenmelerinde de BOS neopterin düzeylerinin arttığı görülmüştür [92].

Viaccoz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, BOS neopterin düzeylerinin özellikle primer SSS lenfomalarında diğer SSS tümörlerine göre belirgin yüksek

olduğu saptanmış ve bunun sebebinin neopterinin T helper-1 (Th-1) aracılı hücresel immün yanıtta yükselmesi olduğu düşünülmüştür [98] (Şekil 3).



Şekil 3. Çeşitli SSS maligniteleri ve psödotümör serebride BOS neopterin düzeyleri [98].

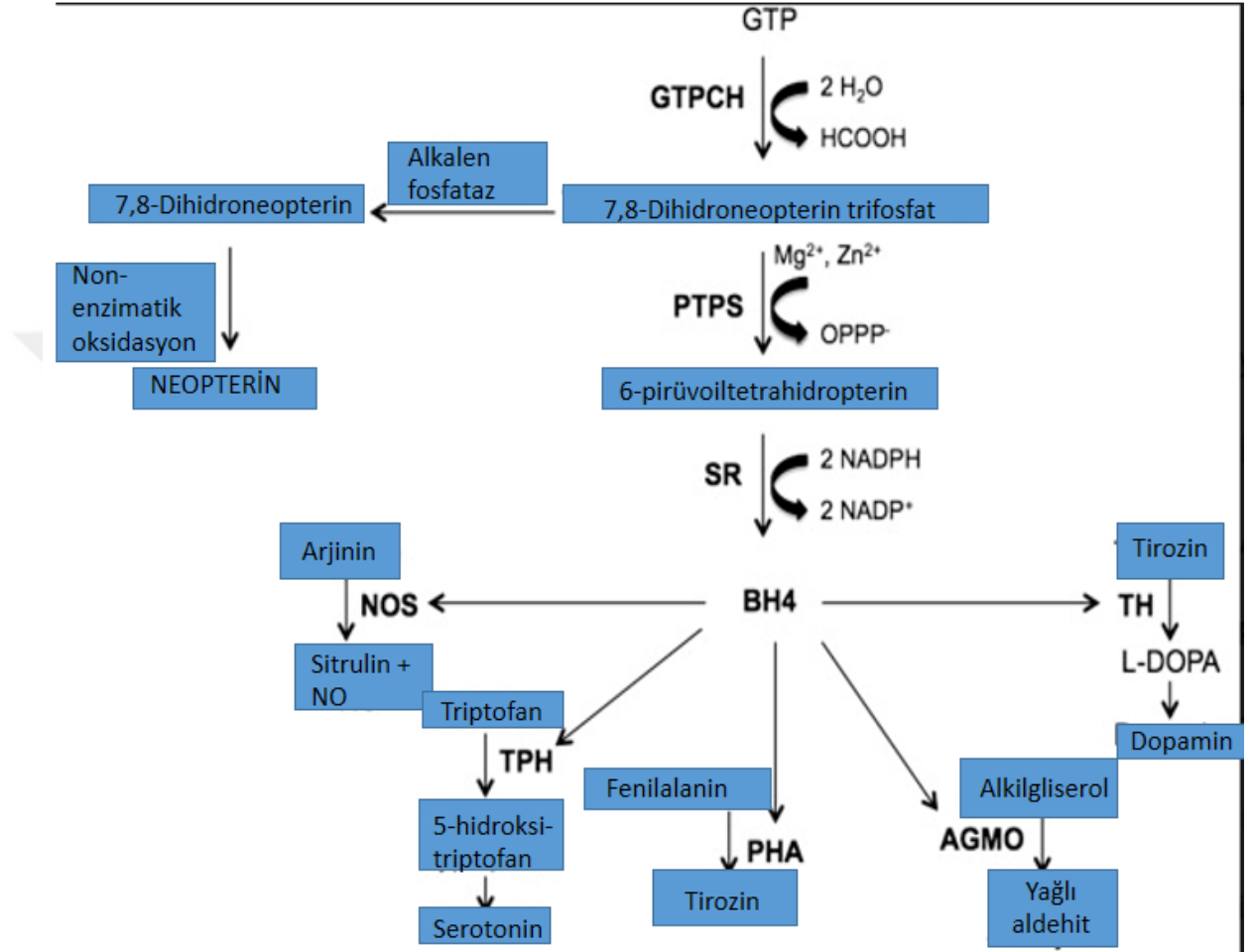
PSSSL: Primer SSS lenfoması, GBM: Glioblastoma multiforme, MET: SSS dışı kanserlerin SSS metastazları, Diğere: Diğere SSS tümörleri, PSÖDOTM: Psödotümör serebri

Serum neopterin düzeyleri interferon- β tedavisi altındaki RR-MS hastalarında ilaç aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur: Tipik olarak interferon β -1a enjeksiyonundan 2 gün sonra artıp pik değere ulaşır, sonra düşüşe geçip, 6.-7. günde en düşük değere iner. Bu durum neopterinin ilaç aktivitesini gösteren bir belirteç olarak yararını kanıtlar [41]. İdrar neopterin atılımı da primer progresif MS hastalarında interferon- β 1a aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur [41]. Giovannoni ve arkadaşlarının çalışmasında 31 erişkin MS hastasından günlük idrar örnekleri toplanmış, neopterin atılımının nükslerle giden ve progresif tipteki MS hastalarında arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle idrar neopterin MS'te hastalık aktivitesini gösteren bir belirteç olabileceği söylenmiştir [94].

2.7. Pteridin metabolizması

Neopterin, guanozintrifosfattan (GTP) biyopterin sentezinde oluşan bir pirimidin türevidir. Nörotransmitter sentezinde kofaktör olarak rol oynar, fenilalanin, tirozin ve triptofan hidroksilasyonunda görev alır [95]. GTP-siklohidrolaz-1 enzimi Guanozintrifosfatı 7,8-dihidroneopterintrifosfata çevirir [99]. Daha sonra alkalin

fosfataz enzimi ve non-enzimatik oksidasyon ile neopterin oluşur. Neopterin yolağı ayrıca, tetrahidrobiyopterin, nitrik oksit, fenilalanin, tirozin, triptofan, dopamin, serotonin yapımı ile ilişkilidir [5] (Şekil 4).



Şekil 4. Monosit ve makrofajlarda neopterin türevlerinin oluşum yolağı [5].

Tetrahidrobiyopterin (BH4) nörotransmitter metabolizmasında önemli bir role sahiptir, pteridin yolağında endojen olarak sentezlenen bir kofaktördür. Oksidize formundan rejenere edilmesi biyolojik sistem için özellikle önemlidir [100].

İnflamatuvar moleküllerden interferon- γ (IFN- γ), çeşitli hücrelerde GTP-siklohidrolaz-1 enzim aktivitesini indükler. Böylece çoğu hücrede tetrahidrobiyopterin birikir [99]. IFN- γ , hücrel immün sistem aktive olduğunda NK hücreler ve T-helper lenfositlerden salınan bir sitokindir. Bu nedenle neopterinin insanda kan ve idrardaki düzeyleri T-helper, monosit ve makrofajların aktivasyon derecesini yansıtır. Özellikle

viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve çeşitli malign tümörlerin beraberinde neopterin konsantrasyonlarında artış olabilir. Neopterin düzeylerinin artması hücrel immün sistemi aktive eder, bu da neopterinin HIV enfeksiyonu, malign hastalık gibi durumlarda hastalık aktivitesini yansıttığını ve prognozu öngörmeye etkili olduğunu kanıtlar [99] (Tablo 12).

Tablo 12. Oksidatif stresle ilişkili hastalıklarda neopterin düzeyleri [99].

Neopterin düzeylerinin artmış olduğu:

Allograft reddi

Otoimmün hastalıklar ör: MS, romatoid artrit, lupus

Malign hastalıklar ör: hepatik kanser, over kanseri

Enfeksiyöz hastalıklar ör: virüsler, hücre içi bakteriler, hücre içi protozoalar

Kardiyak hastalıklar ör: miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği

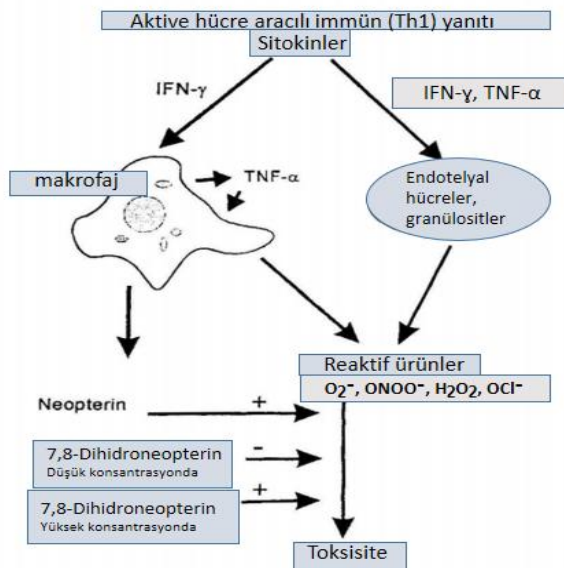
Nörodejeneratif hastalıklar ör: Alzheimer hastalığı

Neopterin düzeylerinin normal olduğu:

Duchenne müsküler distrofi

Motor nöron hastalıkları

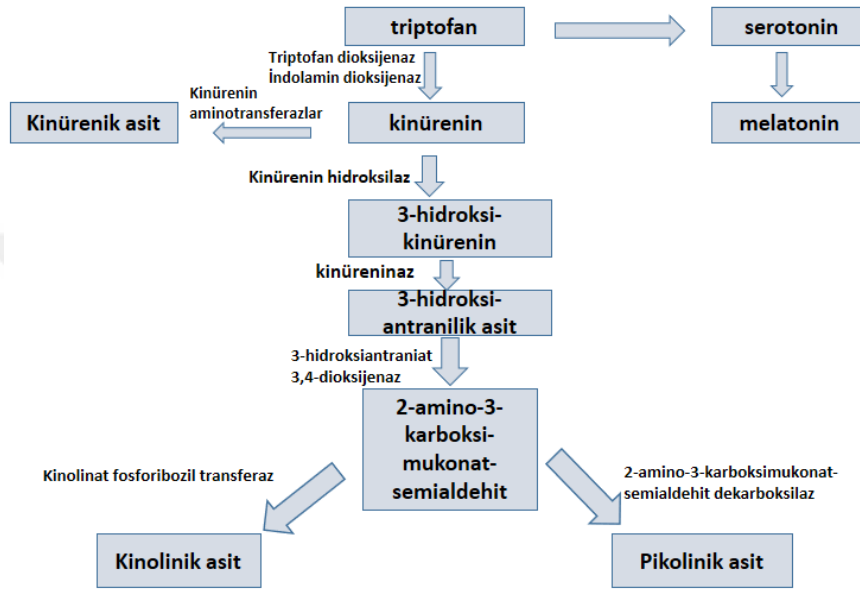
Neopterin türevleri reaktif nitrojen türleri, özellikle peroksinitrit ile ilişki içindedir. Peroksinitrit, nitrik oksitin toksik bir ürünüdür. Dolayısıyla neopterin oksidatif toksisiteyi artırıcı yönde etki eder [99] (Şekil 5).



Şekil 5. Neopterin ve 7,8-dihidroneopterin sitotoksisiteye etkisi [99].

2.8. Kinürenin-Triptofan Metabolizması

Kinürenin yolağı esansiyel aminoasit triptofanın majör metabolik yolağıdır. İnterferon- γ gibi inflamatuvar moleküller bu yolağı indüklerler. Nörokoruyucu ve nörotoksik metabolitler üreten bir zincir başlatılarak immün yanıt regüle edilir. Beyin hücreleri de kinürenin yolağı metabolitlerine yanıt verir [101] (Şekil 6).



Şekil 6. Kinürenin yolağı, MS patolojisini etkileyebilen metabolitler üretir [101].

Multipl skleroz patofizyolojisinde inflamasyon ve nörodejenerasyon birlikte bulunur. Bu iki süreç arasındaki ilişki tam anlaşılmamıştır: inflamasyon nörodejenerasyona neden olabileceği gibi, birbirlerinden bağımsız olabilecekleri de düşünülmektedir. Kinürenin yolağı MS hastalığının da aralarında olduğu birçok inflamatuvar ve nörodejeneratif hastalıkta aktive olur. Şimdiye kadar atak sırasında özellikle monositlerde kinürenin yolağının aktive olduğu gösterilmiştir [102]. Özellikle BOS kinürenin metabolit seviyesi ile hastalığın klinik aktivitesi arasında ilişki bulunmuştur [101]. Kinürenin yolağının disregülasyonu MS hastalığının primer sebebi olmayıp, patogeneze ve seyrine katkı sağlar. Bu durum kinürenin yolağının MS hastalığının erken evrelerindeki hastalarda ve MS deneysel otoimmün ensefalomyelit kemirgen modelinde aktive olduğunu gösteren çalışmalarla kanıtlanmıştır [102].

Triptofanın yaklaşık %95'i periferde ve SSS'de kinürenin yolağı ile katabolize

olur. Bu standart yolun dışında triptofanın geri kalan kısmı serotonin ve melatonin sentezinde substrat olarak kullanılır. Kinürenin yolağında triptofan, indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO-1/IDO-2) ve triptofan 2,3-dioksijenaz 2 (TDO) ile N-formil-L-kinürenine çevrilir. Bu enzimler triptofan yıkımının hız kısıtlayıcı basamaklarıdır. TDO karaciğerde yüksek, nöronlarda, astrositlerde ve endotelial hücrelerde ise daha düşük düzeylerde; IDO-1 ise ekstrahepatik hücrelerde monositler, makrofajlar, mikrogliya, astrositler, nöronlar ve bazı kök hücreleri de içeren birçok hücrede hakimdir. IDO-2 yapısal ve enzimatik olarak IDO-1'e benzer [101]. Yakın zamana kadar fonksiyonel olmadığı, birkaç tip hücrede bazal bir ekspresyonu olduğu düşünülüyorken son yıllarda otoimmünitede, öz-antijenlere karşı toleransta ve insanlarda immün toleransın şekillenmesinde rol oynadığı üzerinde durulmaktadır [103].

Bu çalışmada çocukluk çağında görülen SSS otoimmün demiyelinizan hastalıklarının tanı ve seyrinde klinikte faydalı olacak göstergelerin araştırılması hedeflenmiştir. Pteridin yolağı ürünlerinin anlamlı belirteçler olabileceğinden yola çıkılarak, klinikte kolaylıkla sağlanabilen örnekler olan kan ve idrar numunelerinde çalışılmıştır.

MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Hasta Örneklerinin Belirlenmesi ve Hasta Bilgilerinin Toplanması

Araştırmaya Hacettepe Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalında International Pediatric MS Study Group (2013) kriterleri doğrultusunda inflamatuvar SSS hastalığı tanısı konulmuş olan 18 yaşın altında çocuk hastalar ve yaş-cins olarak eşleştirilmiş 18 yaş altı sağlıklı bireyler ve demiyelinizasyon hastalığı olmayan hastalar enfeksiyon dışlanarak dahil edildi.

Araştırmanın yöntemi ve veri toplama araçları:

Hasta grupları

1) MS tanısı alan ya da bu tanı ile izlenmekte olan, yaşları <18 olan hastalar. (**n=30**): Bu hastalardan çalışma süresi içinde (2019-2020 tarihleri arasında) atak geçirenlerden akut dönemde ve düzelme döneminde (relaps-remisyon) tanı ve tedavileri için alınan kan ve idrar örneğinden 1'er ml kadar bir miktar çalışma için ayrıldı.

2) Diğer SSS inflamatuvar hastalıkları (**n=20**): ADEM, NMO, MOG Ak+ hastalık, optik nevrit, miyelit gibi tutulum yeri, seyir ve tedavileri açısından MS'ten farklı olan hastalıklar.

Sağlıklı Kontrol grubu (n=20): Tanımlanan hasta grubu ile yaş ve cins olarak uyumlu, çocuk nöroloji polikliniğinde epilepsi, bayılma, baş ağrısı gibi nedenlerle görülen, inflamatuvar-demyelinizan hastalığı olmayan hastalar ve genel pediatri değerlendirmesi yapılan, tam kan sayımı, vitamin düzeyleri gibi tetkikler için kan alınan sağlıklı bireyler: bu gruptan yalnızca 1'er ml kan ve idrar örneği alındı.

Kan örneği (1 cc) EDTA'lı tüpe alındı, en fazla 30 dakika içinde laboratuvar ortamında ayrılan plazma örnekleri -20°de donduruldu. İdrar örneği standart idrar kabına alındı, en fazla 30 dakika içinde -20°de donduruldu. Hasta ve kontrol grubu yeterli sayıya ulaştığında laboratuvar analizlerine geçildi.

Verilerin Toplanması: Demyelinizan hasta grubu tanısı International Pediatric MS Study Group (2013) kriterleri (7,8) doğrultusunda konuldu. Hasta kayıtları, klinikte alınan öykü ve muayene bulguları, ilgili laboratuvar sonuçları elektronik olarak kaydedildi (hastane bilgi sistemi ve form Ek1).

3.2. Plazma Örneklerinin Hazırlanması, ELİSA ve HPLC Yöntemleri ile Neopterin, Kinürenin, Biyopterin ve Triptofan Düzeylerinin Belirlenmesi

İlgili parametreler aşağıdaki yöntemler kullanılarak Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda çalışıldı (Tablo 13).

Tablo 13. Biyobelirteçlerin ölçüm yöntemleri.

	Parametre	Yöntem
Serum	Neopterin	ELISA
	Kinürenin-Triptofan	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
İdrar	Neopterin-Biyopterin-Kreatinin	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

Etik kurul onay tarihi ve numarası: 19.11.2019, Karar no: 2019/27-09, Sayı: 16969557-2126

3.3. Sonuçların Hesaplanması ve İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 23) paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlere ilişkin dağılımların normal dağılıma uyup uymadığını test etmek için Shapiro-Wilk uyum iyiliği testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için, ortalama ve standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler verildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ise ortanca ve çeyrekler arası dağılım aralığı gibi tanımlayıcı istatistikler verildi. Kategorik değişkenler için yüzde değerleri ve frekans tabloları verildi. Hasta ve kontrol grupları arasında normallik varsayımını sağlayan değişkenler için parametrik bir test olan iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi ile karşılaştırma yapılırken, normallik varsayımını sağlamayanlar için farklılık olup olmadığı non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U testi ile incelendi. Varyansların homojenlik varsayımı Levene test

istatistiği ile incelendi. Tanı grupları arasında yaşları bakımından farklılık olup olmadığı Kruskal-Wallis varyans analizi ile incelendi. Yaş ile sayısal parametreler arasındaki ilişki yaş değişkeni normallik varsayımını sağlamadığı için Spearman sıra korelasyon katsayısı ile incelendi. Tanı grupları arasında sayısal ölçümler bakımından farklılık olup olmadığı tek yönlü varyans analizi ile incelendi, tek yönlü varyans analizinin parametrik varsayımları sağlanmadığında Kruskal Wallis testi ile incelendi. Gruplar arasındaki farklılığın hangi gruplar arasında olduğu Post-Hoc testlerinden Bonferroni testi yaklaşımıyla incelendi.

Tanı testinin performansının değerlendirilmesinde ROC eğrisi altında kalan alan kullanıldı. En iyi kesim noktasının belirlenmesinde duyarlılık ve seçiciliği ya da yanlış pozitif ve yanlış negatif oranları eşit derecede önemli varsayan Youden indeksi (J) kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hasta gruplarında çMS ile takipli hastalardan 27, NMO tanıli hastalardan 5, MOG Ak+ hastalık ile takipli hastalardan 10 olmak üzere toplam 42 örnek alınmıştır.

Kontrol grubundaki sağlıklı ve demiyelinizan hastalık dışı hastalığı olan çocuklardan 13 örnek alınmıştır.

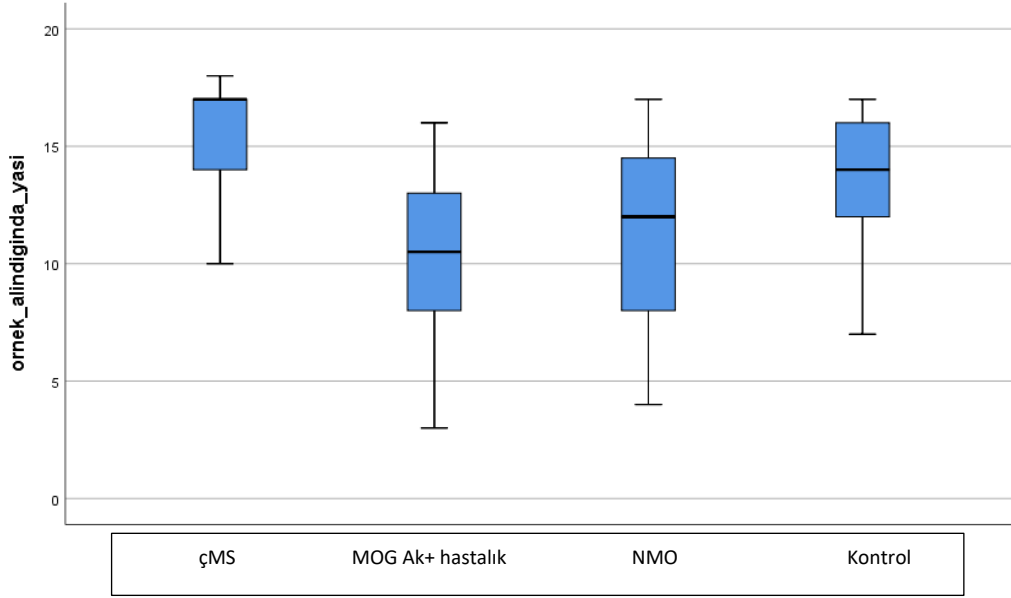
Bu tez çalışmasına toplam 55 çocuk katıldı ve hastaların demografik bilgileri Tablo 14’te sunuldu.

Tablo 14. Çalışma gruplarının demografik bilgileri.

	çMS	MOG Ak+ HASTALIK	NMO	TÜM HASTALAR	KONTROL
HASTA SAYISI	27	10	5	42	13
YAŞ	17,0 (3,0)	10,2 ± 4,13	12 ± 4,95	15,0 (5,0)	13,69 ± 2,72
ERKEK/ KIZ ORANI	1/ 2,3	1/9	1/4	1/ 3,2	1/ 3,3
TANI YAŞI	13,0 (4,0)	8,1 ± 4,2	9,25 ± 5,6	13,0 (5,0)	-
TEDAVİ ALANLAR	18 (%66,6)	8 (%80,0)	3 (%60,0)	30 (%71,4)	-
ATAKTA OLANLAR	17 (%62,9)	1 (%10,0)	3 (%60,0)	21 (%50,0)	-

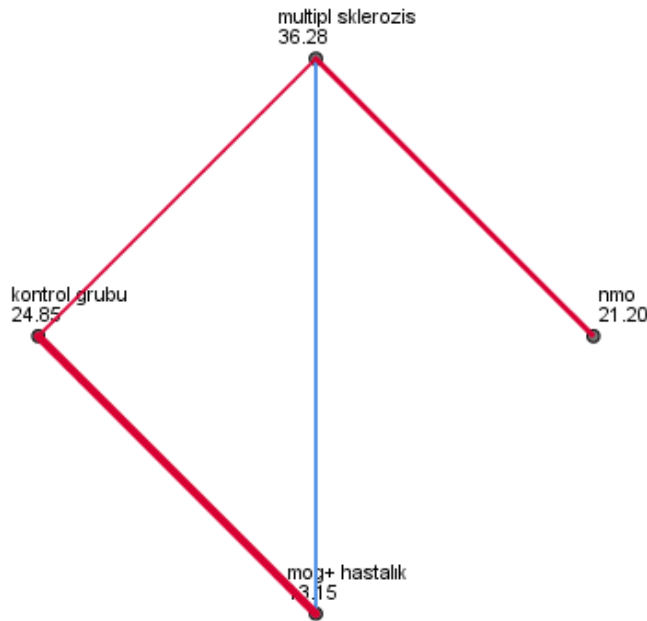
(normallik varsayımını sağlayan sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma, sağlamayanlar için ortanca (çeyrekler arası dağılım genişliği veya minimum-maksimum değerler), kategorik değişkenler için frekans (yüzde) belirtilmiştir.)

Hasta gruplarında yaş dağılımlarına bakıldığında çMS hastalarının yaşları normal dağılım göstermiyordu. Sola eğik bir grafikti. Yaşların ortancası 17 ve çeyrekler arası dağılım genişliği 3’tü: 17,0 (3,0) yıl. NMO hastalarında ortalama yaş ve standart sapma 12 ± 4,95 yıl; MOG Ak+ hastalarda 10,2 ± 4,13 yıl ve kontrol grubunda 13,69 ± 2,72 yıl bulundu (Şekil 7).



Şekil 7. Hasta ve kontrol gruplarının örnek alındığındaki yaşlarına göre ortancaların dağılımı.

Tanı gruplarının yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$, test istatistiği: 17,557). Farkın hangi gruplar arasından kaynaklandığı Bonferroni testi ile incelendiğinde MOG Ak+ hasta grubu ile çMS hasta grubu arasında ($p=0,0$) anlamlı yaş farkı olduğu görüldü (Şekil 8).



Şekil 8. Tanı gruplarının yaşları karşılaştırıldığında elde edilen sıra ortalaması değerleri.

Çalışma gruplarında örnek alındığındaki yaşları devamlı değişken olarak alınarak laboratuvar sonuçlarıyla aralarındaki ilişkiye bakıldığında tüm parametrelerle yaş arasında çok zayıf ilişki olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamsız olarak değerlendirildi (Tablo 15).

Tablo 15. Yaşa göre Spearman sıra korelasyon katsayısı ile tüm sonuçların (hasta ve kontrollerin) karşılaştırılması.

	KORELASYON KATSAYISI	p DEĞERİ
İdrar neopterin $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin	0,152	0,312
İdrar biyopterin $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin	0,144	0,338
Serum neopterin nmol/l	0,126	0,370
Serum kinürenin $\mu\text{mol/l}$	0,057	0,687
Kinürenin-triptofan oranı $\mu\text{mol/mmol}$	0,106	0,452

Spearman sıra korelasyon katsayısıyla yapılan yukarıdaki analiz incelendiğinde idrar neopterin ile serum kinürenin ve kinürenin-triptofan oranı arasında güçlü ilişki görüldü (Tablo 16).

Tablo 16. Spearman sıra korelasyon katsayısı kullanılarak tüm hasta ve kontrollerden bakılan parametrelerin ilişkilerinin incelenmesi. Her hücrede sırayla korelasyon katsayısı ve p değerleri verilmiştir.

	İdrar neopterin $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin	İdrar biyopterin $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin	Serum neopterin nmol/l	Serum kinürenin $\mu\text{mol/l}$	Kinürenin-triptofan oranı $\mu\text{mol/mmol}$
İdrar neopterin $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin	1,0	0,021	0,100	0,339	0,418
İdrar biyopterin $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin	-	0,887	0,519	0,024	0,005
Serum neopterin nmol/l	0,021	1,0	0,076	-0,140	-0,165
Serum kinürenin $\mu\text{mol/l}$	0,887	-	0,623	0,366	0,285
Kinürenin-triptofan oranı $\mu\text{mol/mmol}$	0,100	0,076	1,0	-0,054	0,074
	0,519	0,623	-	0,700	0,596
	0,339	-0,140	-0,054	1,0	0,849
	0,024	0,366	0,700	-	0,0
	0,418	-0,165	0,074	0,849	1,0
	0,005	0,285	0,596	0,0	-

Yalnızca hastaların örnek alındığındaki yaşları devamlı değişken olarak alınarak sonuçlarla arasındaki ilişkiye bakıldığında tüm parametrelerle yaş arasında

çok zayıf bir ilişki olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamsız olarak değerlendirildi (Tablo 17).

Tablo 17. Yaşa göre Spearman sıra korelasyon katsayısı ile hastaların sonuçlarının karşılaştırılması.

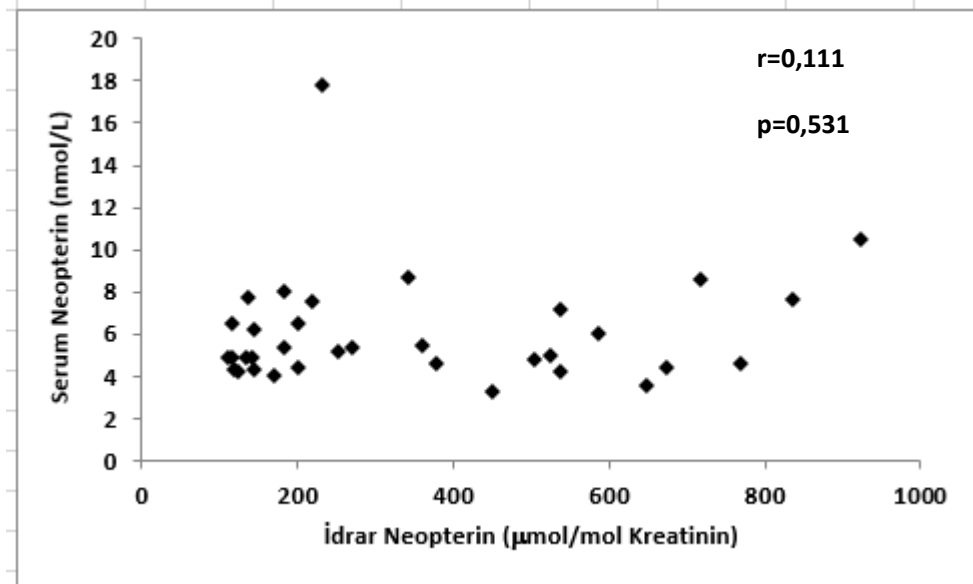
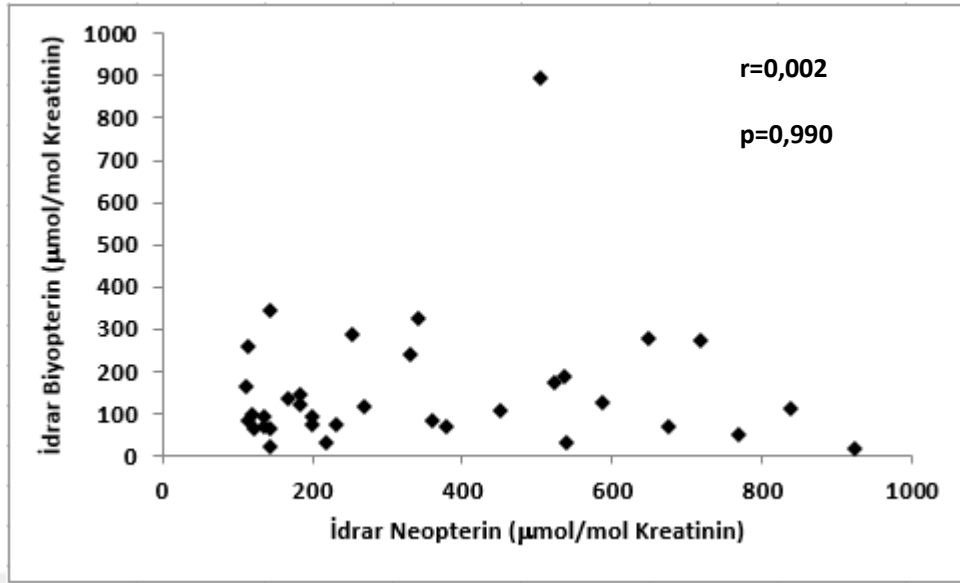
	KORELASYON KATSAYISI	p DEĞERİ
İdrar neopterin $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin	0,203	0,250
İdrar biyopterin $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin	0,128	0,469
Serum neopterin nmol/l	0,148	0,361
Serum kinürenin $\mu\text{mol/l}$	0,113	0,486
Kinürenin-triptofan oranı $\mu\text{mol/mmol}$	0,145	0,371

Spearman sıra korelasyon katsayısı ile yapılan yukarıdaki analiz incelendiğinde idrar neopterin ile serum kinürenin ve kinürenin-triptofan oranı arasında güçlü bir ilişki gözlemlendi (Tablo 18).

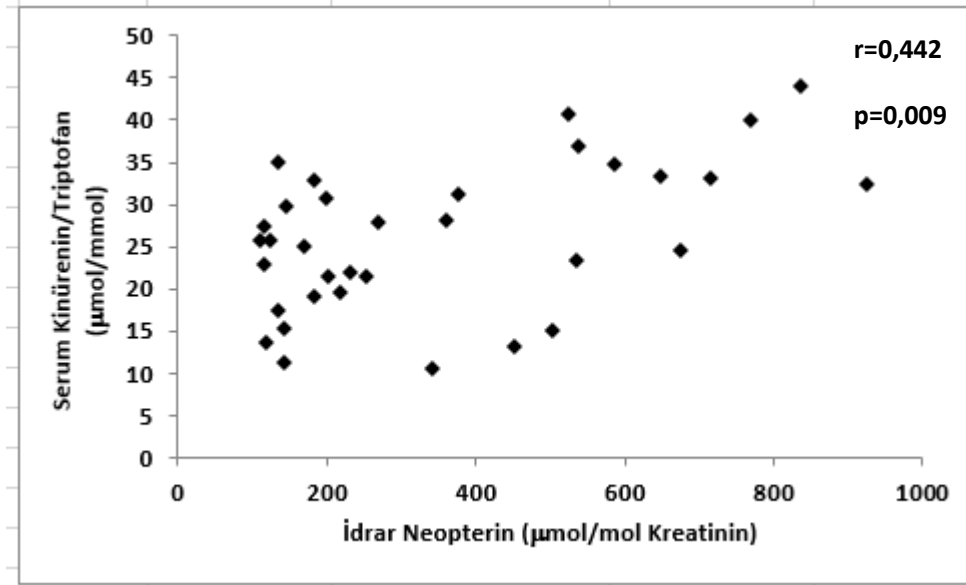
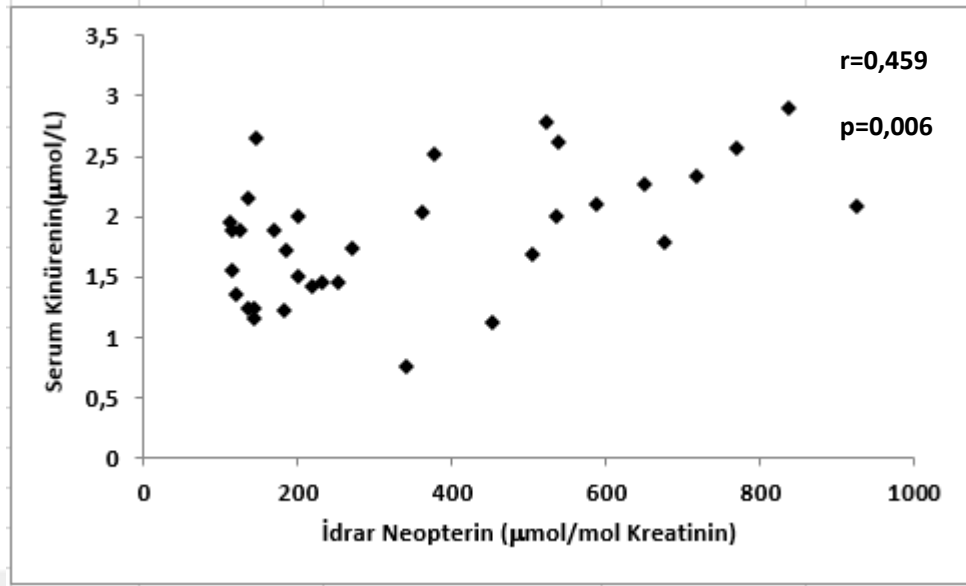
Tablo 18. Spearman sıra korelasyon katsayısı kullanılarak parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesi. Her hücrede sırayla korelasyon katsayısı ve p değerleri verilmiştir.

	İdrar neopterin $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin	İdrar biyopterin $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin	Serum neopterin nmol/l	Serum kinürenin $\mu\text{mol/l}$	Kinürenin-triptofan oranı $\mu\text{mol/mmol}$
İdrar neopterin $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin	1,0 -	0,002 0,990	0,111 0,531	0,459 0,006	0,442 0,009
İdrar biyopterin $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin	0,002 0,990	1,0 -	0,066 0,709	-0,206 0,243	-0,217 0,217
Serum neopterin nmol/l	0,111 0,531	0,066 0,709	1,0 -	-0,038 0,813	0,070 0,663
Serum kinürenin $\mu\text{mol/l}$	0,459 0,006	-0,206 0,243	-0,038 0,813	1,0 -	0,895 0,0
Kinürenin-triptofan oranı $\mu\text{mol/mmol}$	0,442 0,009	-0,217 0,217	0,070 0,663	0,895 0,0	1,0 -

Tüm hastalardan ölçülen pteridinlerin ve kinürenin yolağı parametrelerinin aralarındaki olası ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve grafikte gösterilmiştir (Şekil 9a-d).



Şekil 9a, 9b. Tüm hastalarda pteridinlerin ve kinürenin yolağı parametrelerinin aralarındaki olası ilişkinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

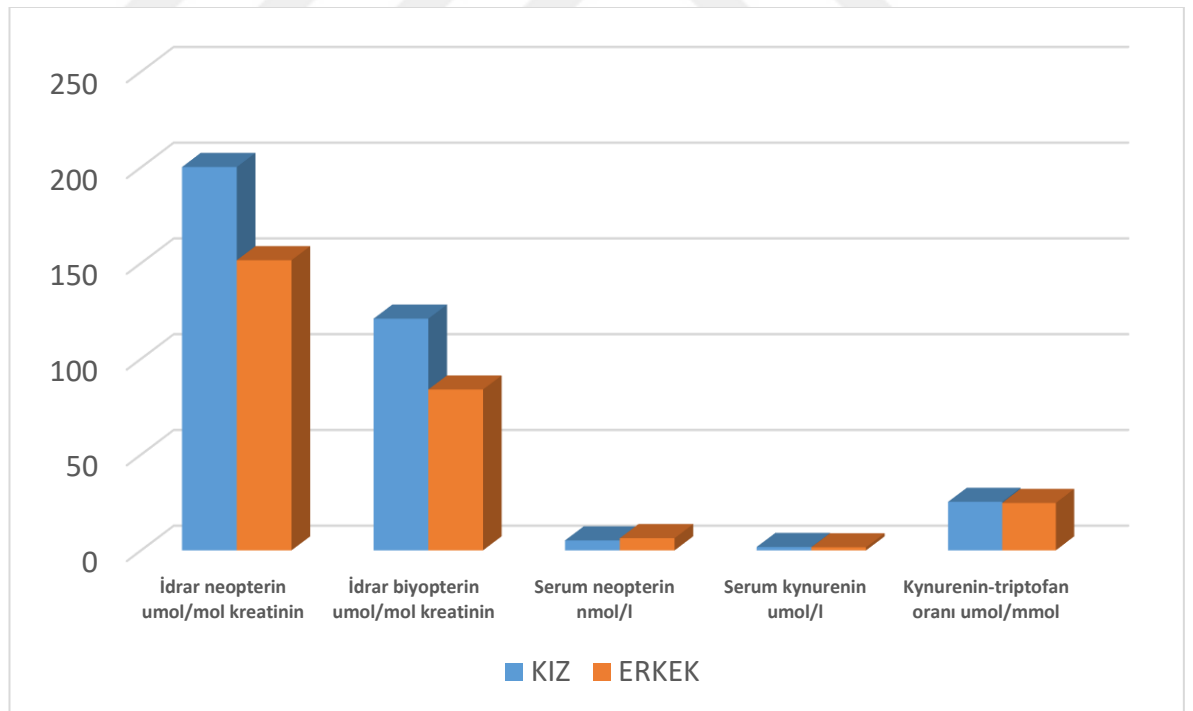


Şekil 9c, 9d. Tüm hastalarda pteridinlerin ve kinürenin yolağı parametrelerinin aralarındaki olası ilişkinin istatikselsel olarak değersendirilmesi.

Tüm hasta ve kontrollerden alınan sonuçlar cinsiyete göre kıyaslandığında kızlar ve erkekler arasında fark bulunmadı (Tablo 19) (Şekil 10).

Tablo 19. Hasta ve kontrollerden alınan örneklerin sonuçlarının cinsiyete göre karşılaştırılması.

	KIZ (n: 42)	ERKEK (n: 13)	TEST İSTATİSTİĞİ	p DEĞERİ
İdrar neopterin µmol/mol kreatinin	200,2 (360,6)	151,5 (310,6)	158	0,387
İdrar biyopterin µmol/mol kreatinin	121,0 (103,8)	84,0 (114,2)	135	0,144
Serum neopterin nmol/l	5,23 (2,1)	6,38 (2,99)	328	0,160
Serum kinürenin µmol/l	1,76 (0,82)	1,61 (0,66)	259,5	0,992
Kinürenin- triptofan oranı µmol/mmol	25,35 ± 8,1	24,78 ± 5,93	0,236	0,815

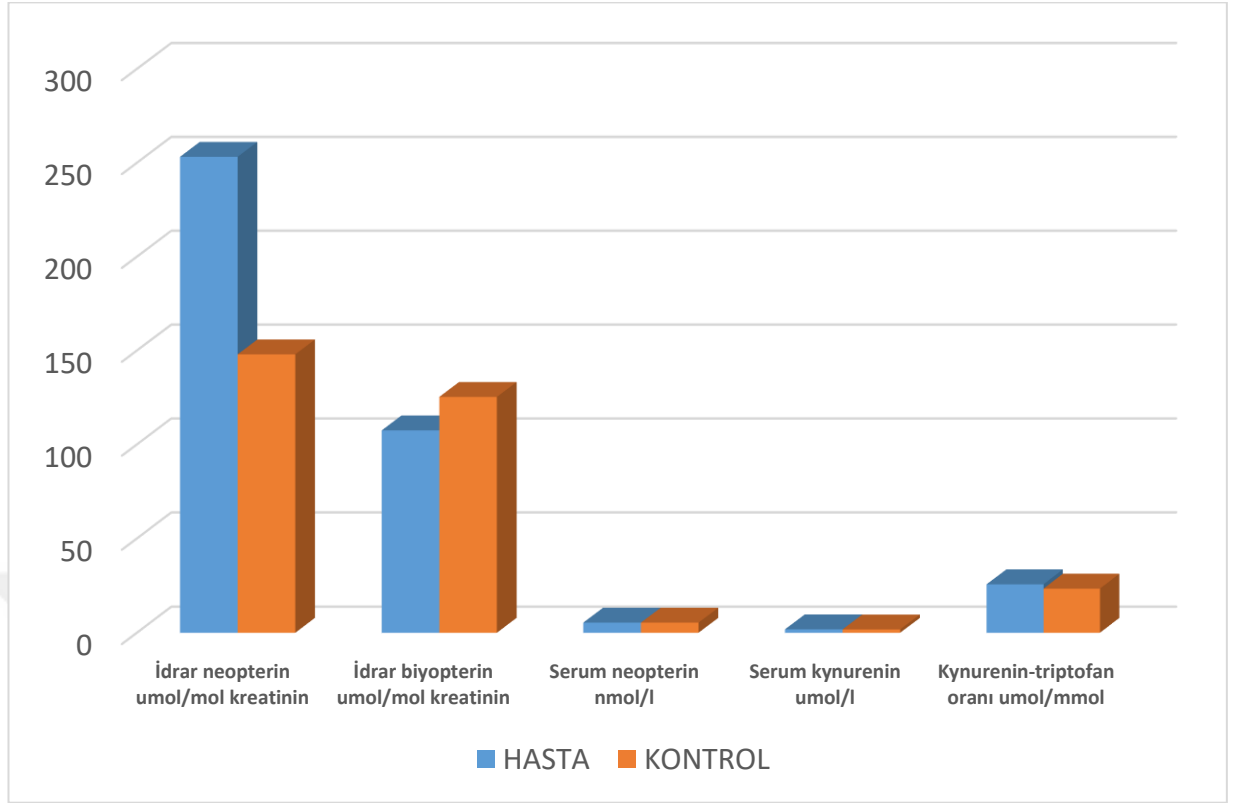


Şekil 10. Hasta ve kontrollerden alınan örneklerin tamamının sonuçlarının cinsiyete göre karşılaştırılması. (Grafik hazırlanırken normallik varsayımını sağlayan sayısal değişkenler için ortalama, sağlamayanlar için ortanca değerleri kullanılmıştır.)

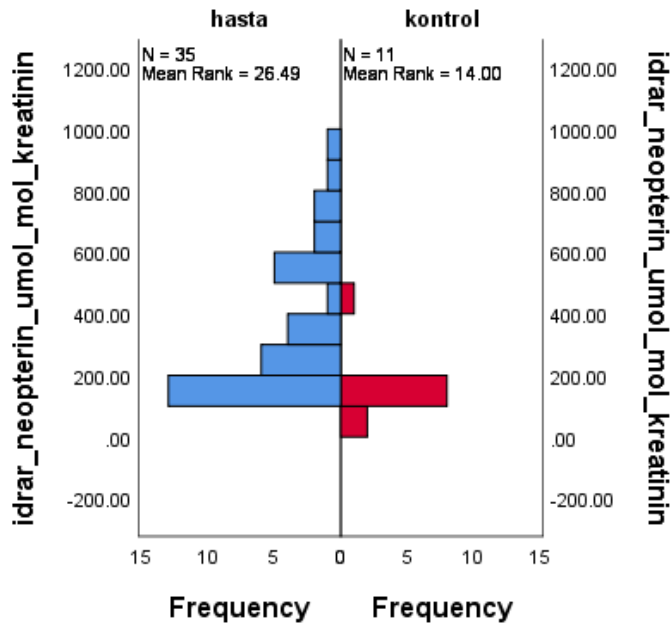
Nöromiyelitis optika, çMS ve MOG Ak+ hastaların olduğu tüm hasta grubu ile kontrol grubu sonuçlar açısından karşılaştırıldı. Tüm hasta grubu ve kontrol grubu idrar neopterin sonuçları arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,006$) (Tablo 20) (Şekil 11,12).

Tablo 20. Kontrol grubu ile NMO, çMS ve MOG Ak+ hastaların olduğu tüm hasta grubunun sonuçlarının karşılaştırılması.

	TÜM HASTALAR (n: 42)	KONTROL (n: 13)	TEST İSTATİSTİĞİ	p DEĞERİ
İdrar neopterin µmol/mol kreatinin	253,2 (392,5)	148,0 (51,7)	88	0,006
İdrar biyopterin µmol/mol kreatinin	107,5 (116,7)	125,3 (67,7)	217,5	0,525
Serum neopterin nmol/l	5,38 (3,02)	5,36 (1,94)	226	0,671
Serum kinürenin µmol/l	1,80 ± 0,5	1,77 ± 0,4	0,160	0,874
Kinürenin/triptofan oranı µmol/mmol	25,7 ± 8,2	23,4 ± 4,6	0,941	0,351



Şekil 11. Kontrol grubu ile NMO, çMS ve MOG Ak+ hastaların olduğu tüm hasta grubunun sonuçlarının karşılaştırılması.



Şekil 12. Kontrol grubu ile NMO, çMS ve MOG Ak+ hastalarının olduğu tüm hasta grubunun idrar neopterin sonuçlarının karşılaştırılmasının sıra ortalaması değerleri ile gösterilmesi.

Multipl skleroz, NMO ve MOG Ak+ hastaların olduğu tüm hasta grubu ile kontrol grubunun idrar neopterin değerlerine bakıldığında, idrar neopterin hastaları kontrollerden ayırmada anlamlı bir test olup olmadığı ROC analizi ile irdelendi. Tanı testinin performansının değerlendirilmesinde en önemli bilgi veren, ROC eğrisinin altında kalan alandır. Alan, 1'e ne kadar yaklaşırsa o kadar iyi performanstadır (Şekil 13).

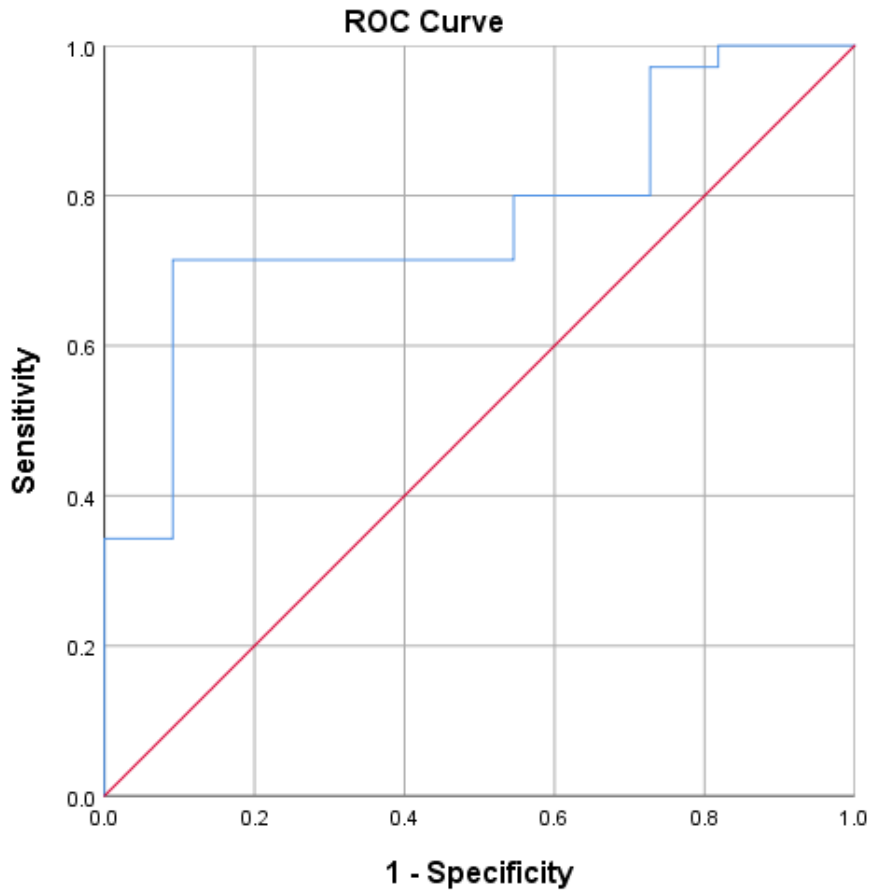
İdrar neopterin için bakılan ROC eğrisinin altında kalan alan 0,771 bulundu (Tablo 21). Bu sonuca bakılarak idrar neopterin değişkeninin hastaları kontrollerden ayırt edicilik gücünün yüksek olduğu düşünüldü. Bu alana ilişkin %95 güven aralığı 0,626-0,916 olarak elde edildi. Tanı testinin tümel performansının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p=0,007$).

Kesim noktası belirlenirken Youden indeksi (J) kullanıldı. Youden indeksinin en yüksek olduğu kesim noktası 167,75'tir. Buna göre idrar neopterin değerinin 167,75 $\mu\text{mol/mol}$ kreatininin üstünde olduğu kişilere hasta tanısı konulduğunda idrar neopterin değerinin duyarlılığı %71, seçiciliği ise %90 olmaktadır.

Tablo 21. Tüm hasta grubu ve kontrol grubunun idrar neopterin sonuçlarına bakılarak elde edilen ROC eğrisi sonuçları.

**HASTA VE KONTROLLER
ARASINDA İDRAR NEOPTERİN İÇİN**

Eğri altında kalan alan	0,771
P değeri	0,007
%95 güven aralığı alt sınır	0,626
%95 güven aralığı üst sınır	0,916

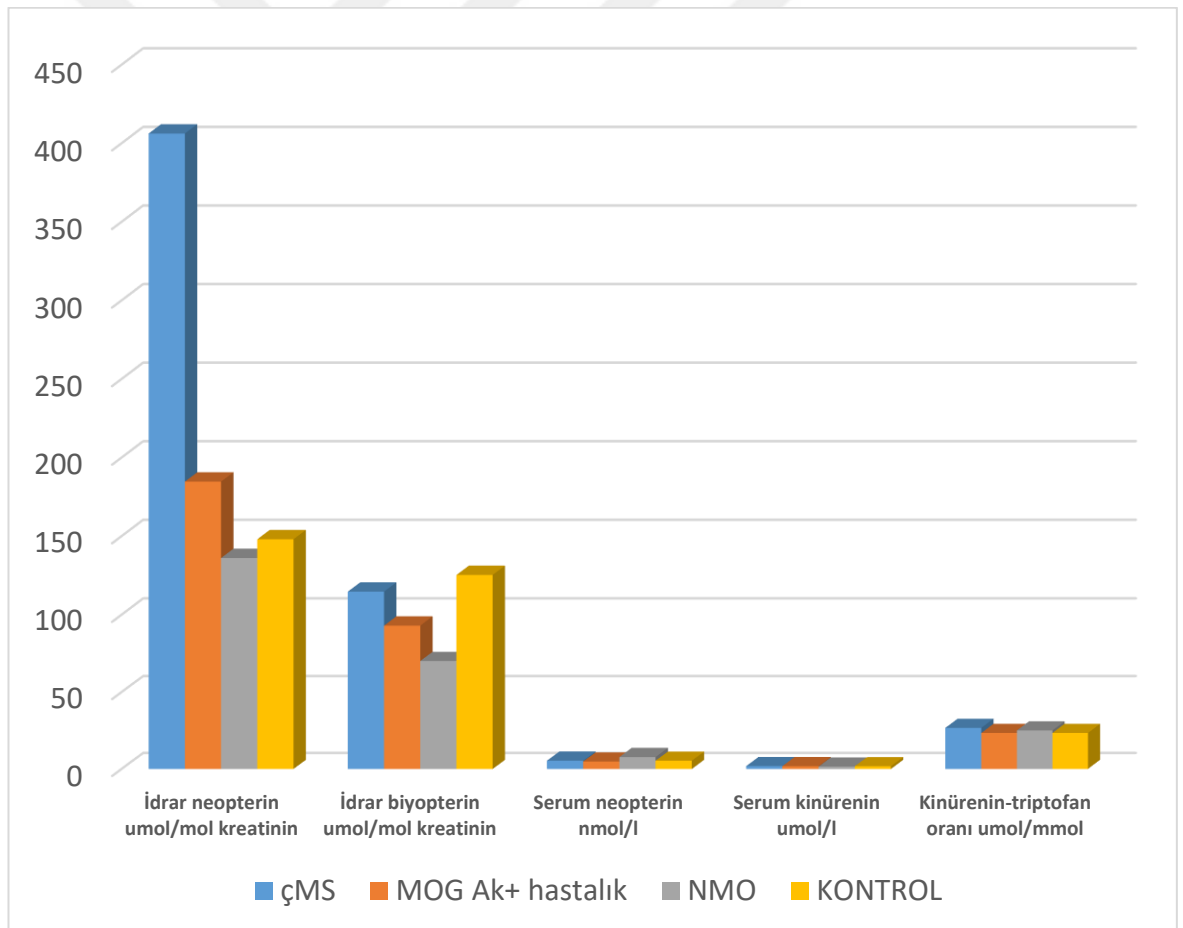


Şekil 13. Tüm hasta grubu ve kontroller için karşılaştırılan idrar neopterin ROC eğrisi.

Multipl Skleroz hasta grubu, NMO hasta grubu, MOG Ak+ hasta grubu ve kontrol grubunun sonuçları karşılaştırıldığında bu dört grup arasında idrar neopterin sonuçlarında fark bulundu ($p=0,002$) (Tablo 22) (Şekil 14).

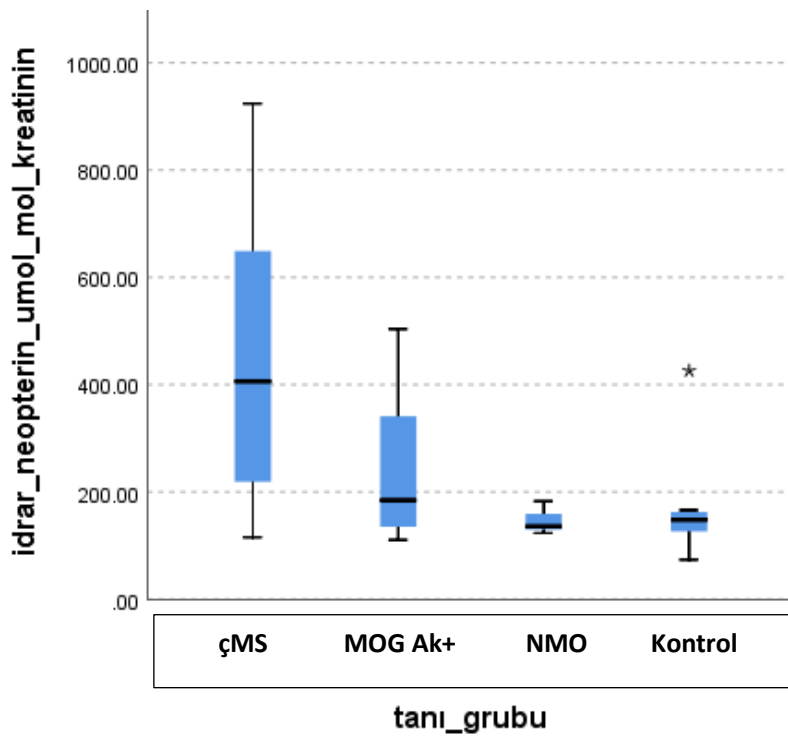
Tablo 22. çMS hasta grubu, NMO hasta grubu, MOG Ak+ hasta grubu ve kontrol grubunun sonuçlarının karşılaştırılması.

	çMS (n: 27)	MOG Ak+ HASTALIK (n: 10)	NMO (n: 5)	KONTROL (n: 13)	TEST İSTATİSTİĞİ	P DEĞERİ
İdrar neopterin µmol/mol kreatinin	406,2 (445,4)	184,7 (220,02)	136,1 (123,5- 182,7)	148 (51,7)	14,836	0,002
İdrar biyopterin µmol/mol kreatinin	114,7 (180,1)	93,05 (132,5)	70,2 (65,6- 123,7)	125,3 (67,7)	1,617	0,656
Serum neopterin nmol/l	5,41 (3,01)	4,83 (0,89)	7,77 (2,84)	5,36 (1,94)	3,586	0,310
Serum kinürenin µmol/l	1,84 ± 0,5	1,80 ± 0,56	1,56 ± 0,43	1,77 ± 0,4	0,458	0,713
Kinürenin/triptofan oranı µmol/mmol	26,7 ± 8,8	23,4 ± 7,09	25,05 ± 7,2	23,4 ± 4,66	0,765	0,519

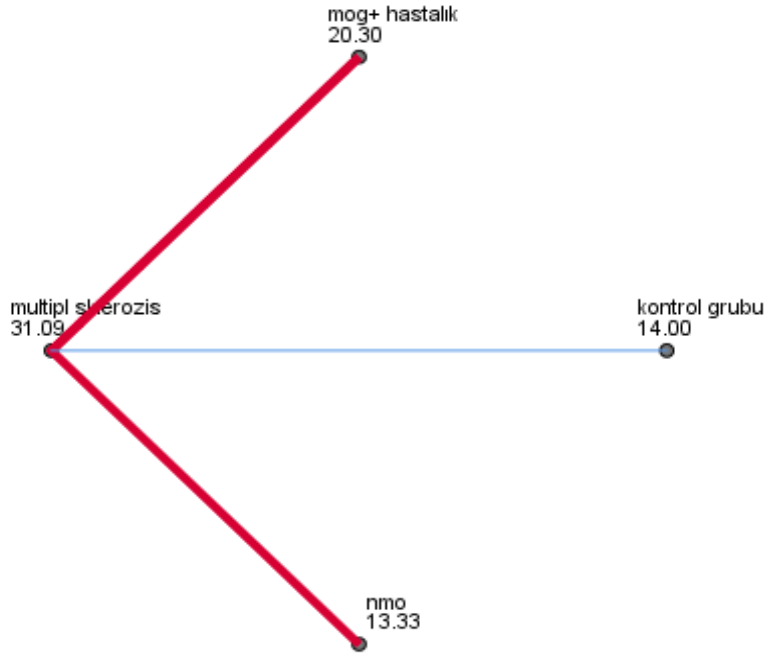


Şekil 14. çMS hasta grubu, NMO hasta grubu, MOG Ak+ hasta grubu ve kontrol grubunun sonuçlarının karşılaştırılması.

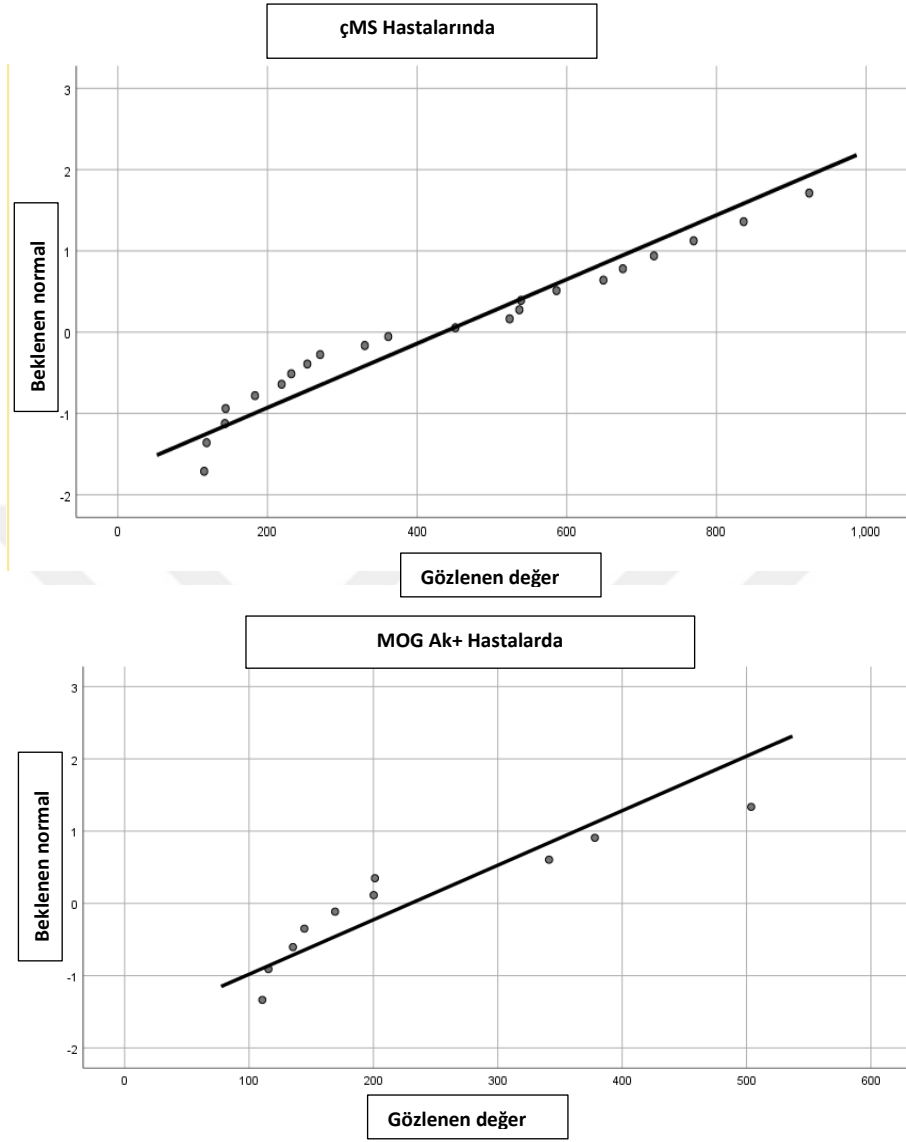
İdrar neopterin sonuçlarındaki anlamlı farklılığın bu dört gruptan hangileri arasında idrar neopterin açısından bulunduğu incelendiğinde, Bonferroni sonucuna göre çMS'li hasta grubu ile kontrol grubu arasında ($p=0,001$), çMS'li hasta grubu ile NMO hasta grubu arasında ($p=0,032$) ve çMS'li ve MOG Ak+ hasta grupları arasında ($p=0,035$) idrar neopterin sonuçları açısından anlamlı fark görüldü. Diğer grupların sonuçları arasında ise anlamlı farklılık bulunmadı. Bu durum farkın MS hasta grubundan kaynaklandığını gösterdi. En anlamlı fark ise çMS grubu ile kontrol grubu arasındaydı (Tablo 23) (Şekil 15,16,17a-d).



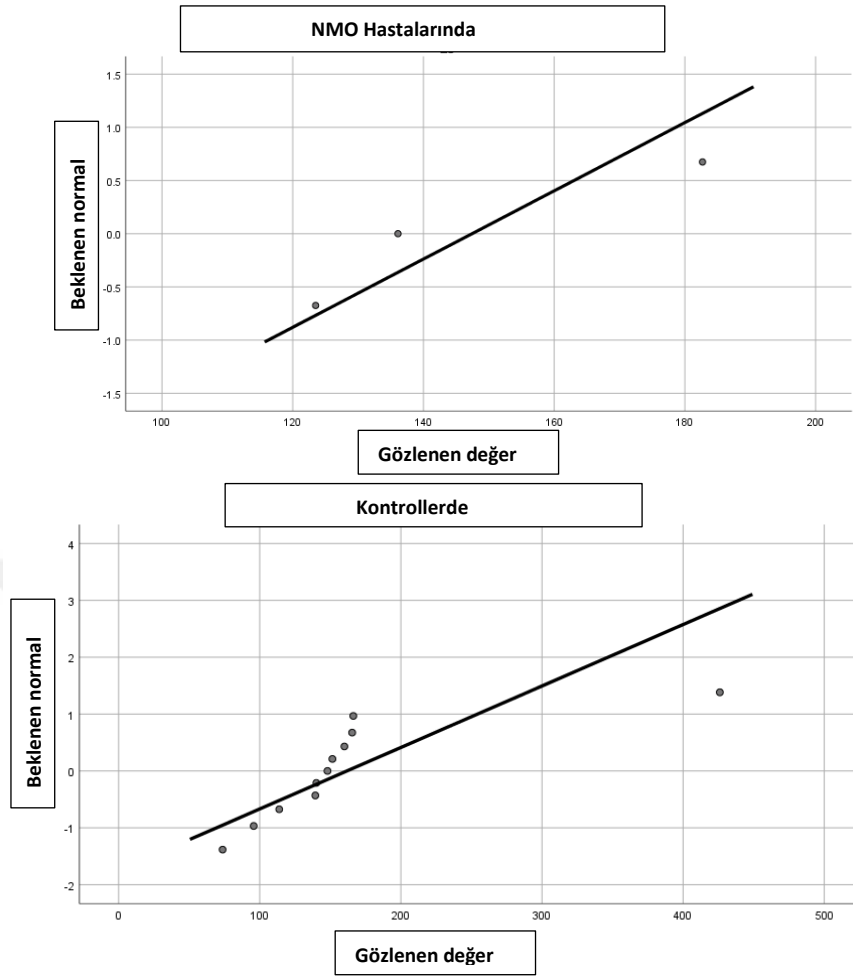
Şekil 15. çMS hasta grubu, NMO hasta grubu ve MOG Ak+ hasta grubu ile kontrol grubunun idrar neopterin sonuçlarının karşılaştırılması.



Şekil 16. çMS hasta grubu, NMO hasta grubu ve MOG Ak+ hasta grubu ile kontrol grubunun idrar neopterin için sıra ortalaması değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 17a, 17b. çMS hastalarında ve MOG IgG + hastalarda idrar neopterin değerleri.



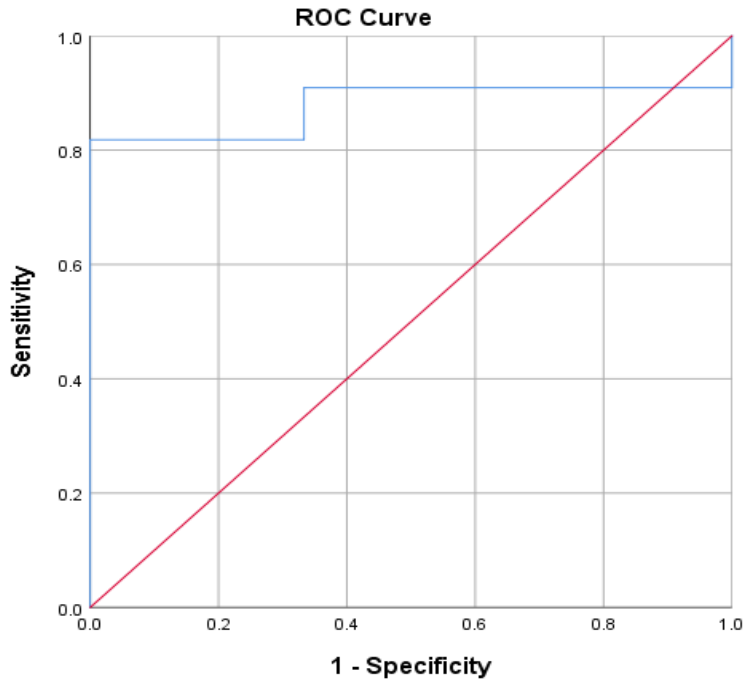
Şekil 17c, 17d. NMO hastalarında ve Kontrol hastalarında idrar neopterin değerleri.

Tablo 23. Tüm grupların sonuçlarının idrar neopterin açısından karşılaştırılması ile elde edilen p değerleri.

	çMS	MOG Ak+ HASTALIK	NMO	KONTROL
çMS	-	0,035	0,032	0,001
MOG Ak+ HASTALIK	0,035	-	0,43	0,283
NMO	0,032	0,43	-	0,939
KONTROL	0,001	0,283	0,939	-

Multipl skleroz hastaları ile NMO hastalarının olduğu grubun idrar neopterin değerlerine bakıldığında, idrar neopterin iki hasta grubunu birbirinden ayırmada

anlamli bir test olup olmadigina bakmak icin ROC analizi yapildi (Sekil 18).



Şekil 18. çMS hastaları ve NMO hastaları için karşılaştırılan idrar neopterin ROC eğrisi.

İdrar neopterin için bakılan ROC eğrisinin altında kalan alan 0,879 bulundu (Tablo 24). Bu sonuca bakılarak idrar neopterin değişkeninin çMS hastalarını NMO hastalarından ayırt etme gücünün yüksek olduğu söylenebilir. Bu alana ilişkin %95 güven aralığı 0,743-1 olarak elde edildi. Tanı testinin tümel performansının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p=0,037$).

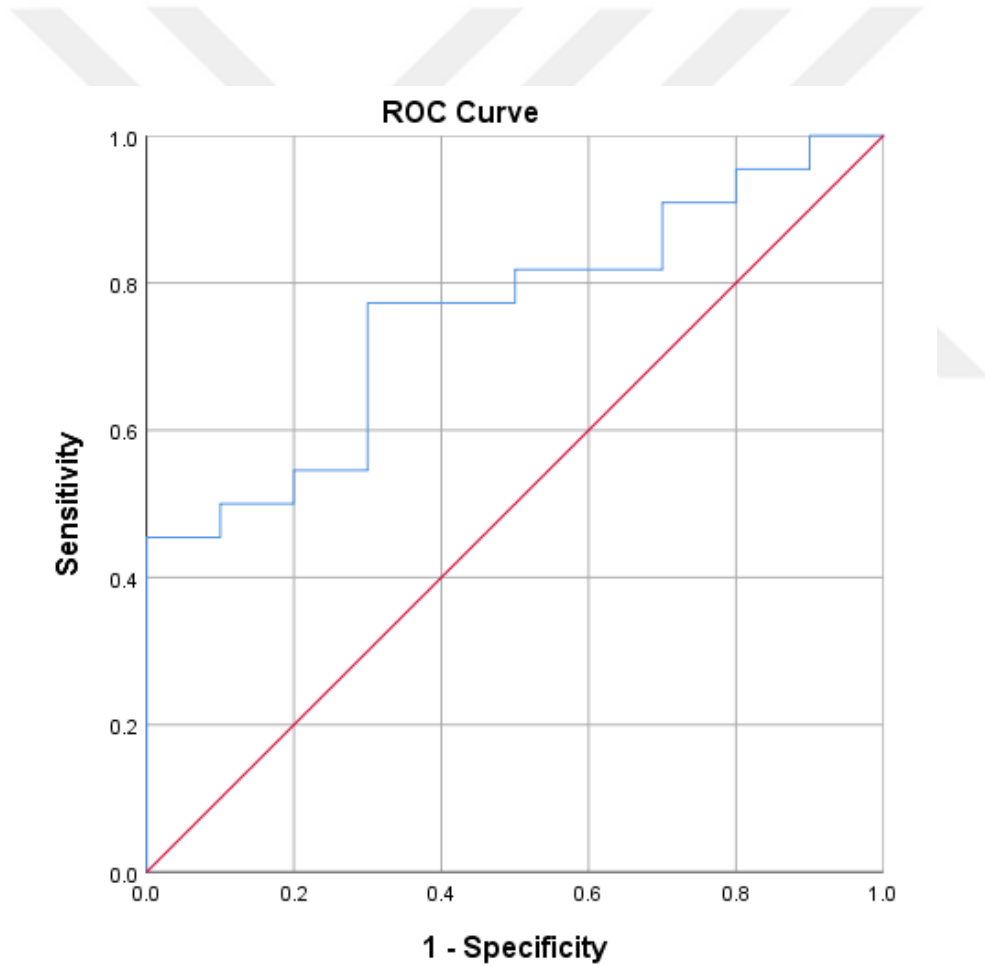
Kesim noktası belirlenirken Youden indeksinin(J) en yüksek olduğu kesim noktası 183'tür. Buna göre idrar neopterin değerinin 183 $\mu\text{mol/mol}$ kreatininin üstünde olduğu kişilere çMS tanısı konulduğunda NMO hastalarından ayırmada idrar neopterin değerinin duyarlılığı %81, seçiciliği ise %100 olmaktadır.

Tablo 24. çMS ve NMO gruplarında idrar neopterin sonuçlarına göre elde edilen ROC eğrisi sonuçları.

**çMS VE NMO GRUBU ARASINDA
İDRAR NEOPTERİN İÇİN**

Eğri altında kalan alan	0,879
P değeri	0,037
%95 güven aralığı alt sınır	0,743
%95 güven aralığı üst sınır	1

Multipl skleroz hastaları ile MOG Ak+ hastaların olduğu gruplarda idrar neopterin değerlerinin iki hasta grubunu birbirinden ayırmada anlamlı bir test olup olmadığına bakmak için ROC analizi yapıldı (Şekil 19).



Şekil 19. çMS hastaları ve MOG Ak (+) hastalar için karşılaştırılan idrar neopterin ROC eğrisi.

İdrar neopterin için bakılan ROC eğrisinin altında kalan alan 0,755 bulundu (Tablo 25). Bu sonuca bakılarak idrar neopterin değişkeninin çMS hastalarını MOG

Ak+ hastalardan ayırt edicilik gücünün yüksek olduğu söylenebilir. Bu alana ilişkin %95 güven aralığı 0,585-0,924 idi. Tanı testinin tümel performansının istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p=0,023$).

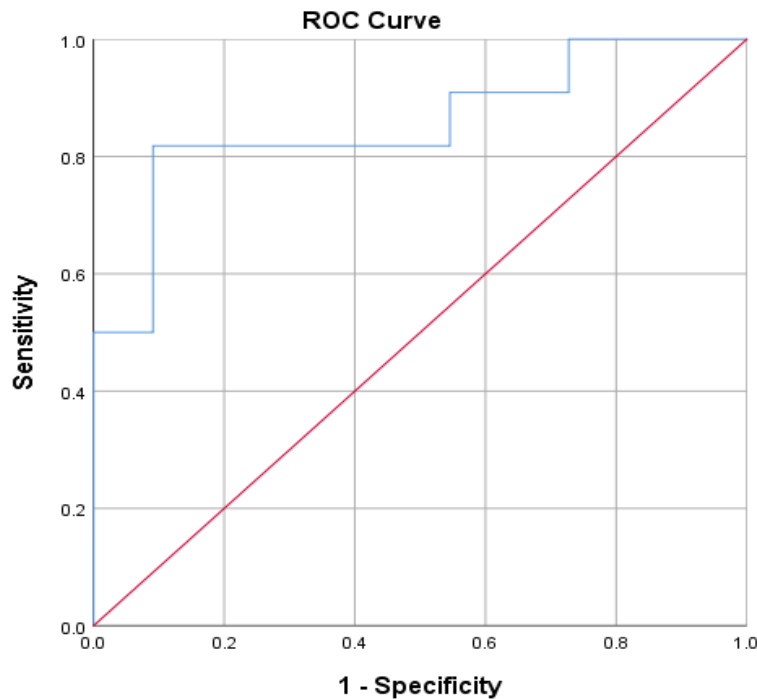
Youden indeksinin en yüksek olduğu kesim noktası 210,05'tir. Buna göre idrar neopterin değerinin 210,05 $\mu\text{mol/mol}$ kreatininin üstünde olduğu kişilere çMS tanısı konulduğunda MOG Ak+ hastalardan ayırmada idrar neopterin değerinin duyarlılığı %77, seçiciliği ise %70 olmaktadır.

Tablo 25. çMS ve MOG IgG pozitif hasta grubunun idrar neopterin sonuçlarına bakılarak elde edilen ROC eğrisi sonuçları.

çMS VE MOG GRUBU ARASINDA İDRAR NEOPTERİN İÇİN

Eğri altında kalan alan	0,755
P değeri	0,023
%95 güven aralığı alt sınır	0,585
%95 güven aralığı üst sınır	0,924

Multipl skleroz hastaları ile kontrol grubunun idrar neopterin değerlerinin iki grubu birbirinden ayırmada anlamlı bir test olup olmadığına bakmak için ROC analizi yapıldı (Şekil 20).



Şekil 20. çMS hastaları ve kontroller için karşılaştırılan idrar neopterin ROC eğrisi.

İdrar neopterin için bakılan ROC eğrisinin altında kalan alan 0,855 bulundu (Tablo 26). Bu sonuca bakılarak idrar neopterin değişkeninin çMS hastalarını kontrollerden ayırt edicilik gücünün yüksek olduğu söylenebilir. Bu alana ilişkin %95 güven aralığı 0,725-0,986 olarak elde edildi. Tanı testinin tümel performansı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$).

Youden indeksinin en yüksek olduğu kesim noktası 174,8'dir. Buna göre idrar neopterin değerinin 174,8 $\mu\text{mol/mol}$ kreatininin üstünde olduğu kişilere çMS tanısı konulduğunda kontrollerden ayırmada idrar neopterin değerinin duyarlılığı %81, seçiciliği ise %90 olmaktadır.

Tablo 26. çMS ve kontrol grubunun idrar neopterin sonuçlarına bakılarak elde edilen ROC eğrisi sonuçları.

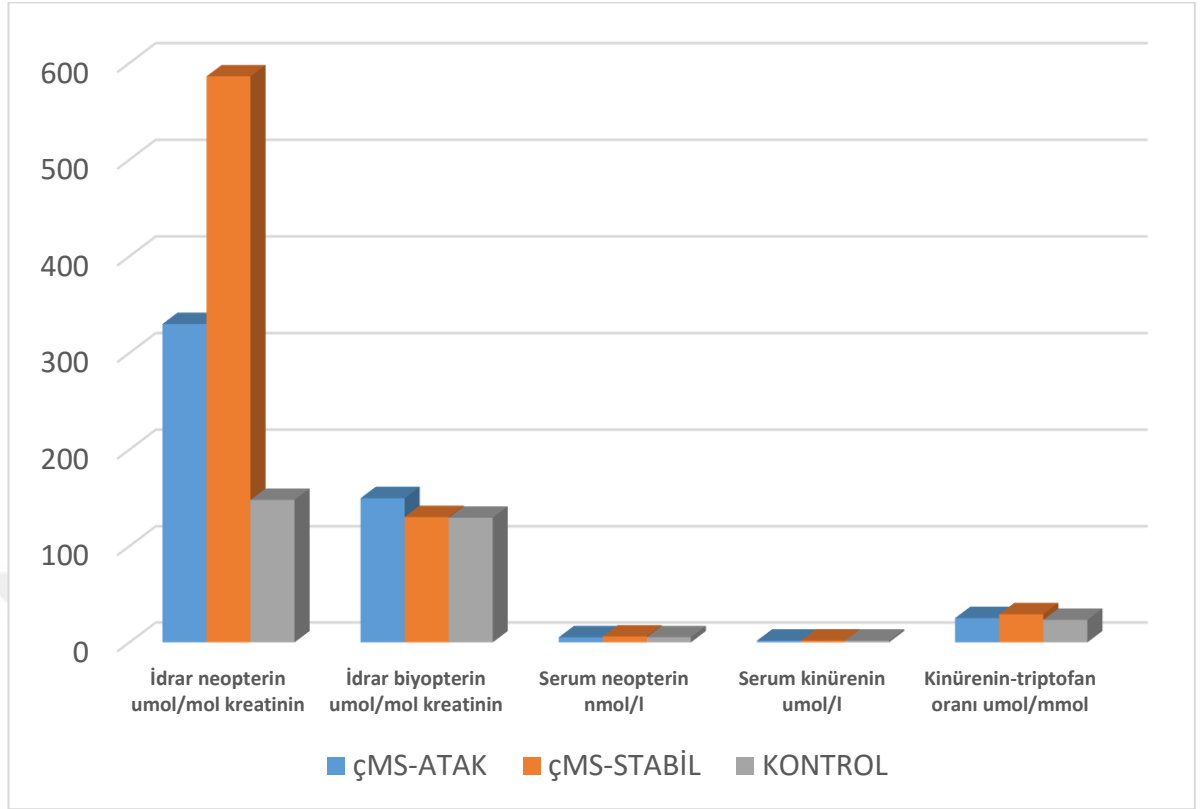
çMS VE KONTROL GRUBU ARASINDA İDRAR NEOPTERİN İÇİN

Eğri altında kalan alan	0,855
P değeri	0,001
%95 güven aralığı alt sınır	0,725
%95 güven aralığı üst sınır	0,986

Multipl skleroz hastalarından atak ile başvuranlar 17 hasta, stabil seyirde olanlar 10 hasta ve kontrol grubu 13 hasta idi. İstatistiksel olarak gruplar arası anlamlılıklar karşılaştırıldığında bu üç grup arasında idrar neopterin sonuçlarında fark bulundu ($p=0,002$) (Tablo 27) (Şekil 21).

Tablo 27. çMS hastalarından atakta olanlar, stabil dönemde olanlar ve kontrol grubunun sonuçlarının karşılaştırılması.

	ATAK (n: 17)	STABİL (n: 10)	KONTROL (n: 13)	TEST İSTATİSTİĞİ	p DEĞERİ
İdrar neopterin $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin	330,0 (350,2)	586,2 (535,4)	148,0 (51,7)	12,233	0,002
İdrar biyopterin $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin	149,8 \pm 101,0	130,2 \pm 99,0	129,5 \pm 43,4	0,214	0,809
Serum neopterin nmol/l	5,27 (2,98)	6,12 (4,7)	5,36 (1,94)	0,771	0,680
Serum kinürenin $\mu\text{mol/l}$	1,79 \pm 0,5	1,92 \pm 0,4	1,77 \pm 0,4	0,281	0,757
Kinürenin/triptofan oranı $\mu\text{mol/mmol}$	25,2 \pm 9,4	29,2 \pm 7,45	23,4 \pm 4,66	1,623	0,212



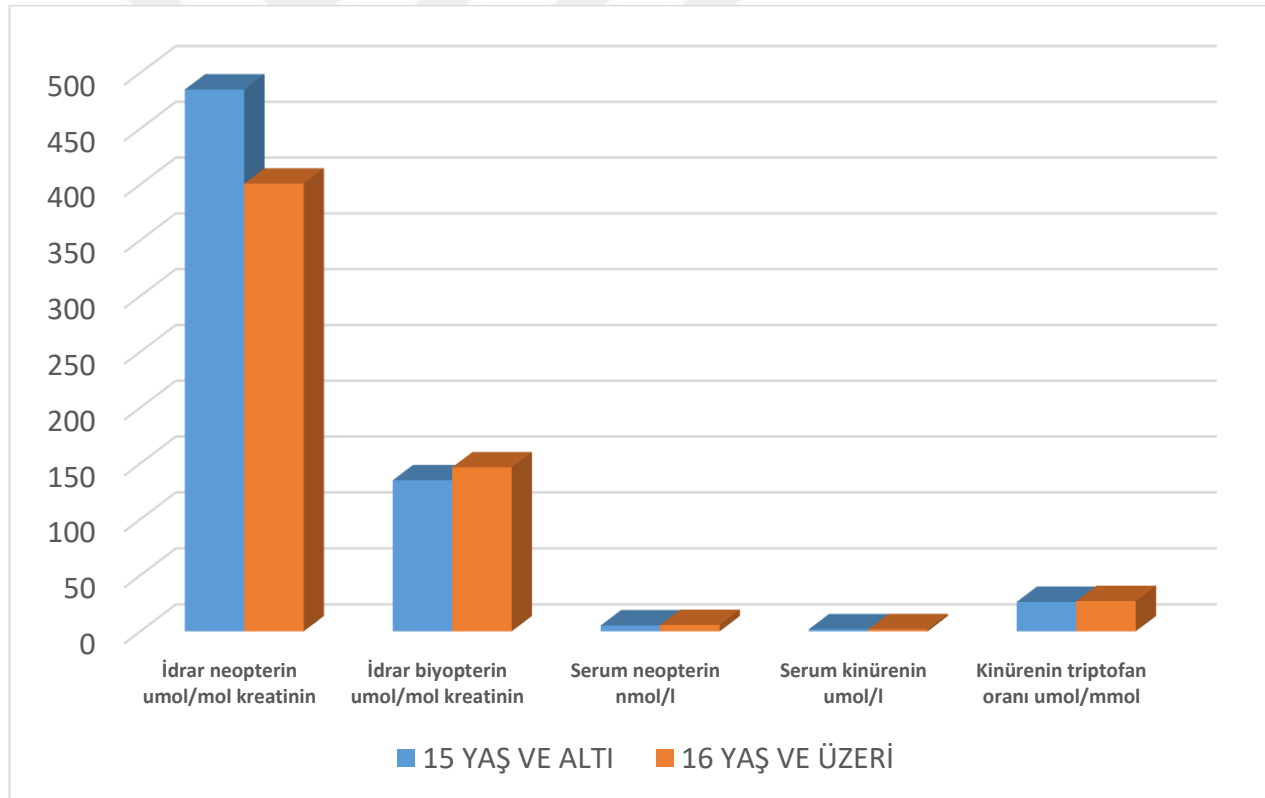
Şekil 21. çMS hastalarından atakta olanlar, stabil seyirde olanlar ve kontrol grubunun sonuçlarının karşılaştırılması.

İdrar neopterin sonuçları arasındaki farklılık Bonferroni analiz sonucuna göre kontrol grubu ile atakta gelen hastalar arasında ($p=0,015$) ve kontrol grubu ile stabil seyirdeki hastalar arasında ($p=0,001$) idi. Atakta ve stabil dönem çMS hastaları sonuçları arasında ise anlamlı fark bulunmadı. Bu durum bize farkın kontrol grubundan kaynaklandığını gösterdi.

Tüm hastalarının yaş ortancası 15 yaş olarak bulunduğu için, grup sayıları da değerlendirilerek 15 yaş üzeri ve 15 yaş ve altı olmak üzere çMS hastalarımız için alt gruplama yapıldı. Yaşı ≤ 15 yaş olan ve ≥ 16 yıl olan iki grup karşılaştırıldığında aralarında sonuçlarda fark görülmedi (Tablo 28) (Şekil 22).

Tablo 28. çMS hastalarında 15 yaş ve altı ile 16 yaş ve üzeri hastaların sonuçlarının karşılaştırılması.

	15 YAŞ VE ALTI (n: 11)	15 YAŞ ÜSTÜ (n: 16)	TEST İSTATİSTİĞİ	p DEĞERİ
İdrar neopterin $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin	485,1 \pm 290,9	400,8 \pm 229,4	0,760	0,456
İdrar biyopterin $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin	134,9 \pm 103,9	146,5 \pm 98,18	-0,265	0,793
Serum neopterin nmol/l	5,30 (3,40)	5,68 (2,61)	86	0,776
Serum kinürenin $\mu\text{mol/l}$	1,82 \pm 0,49	1,85 \pm 0,52	-0,160	0,874
Kinürenin triptofan oranı $\mu\text{mol/mmol}$	26,3 \pm 8,55	27 \pm 9,27	-0,167	0,868



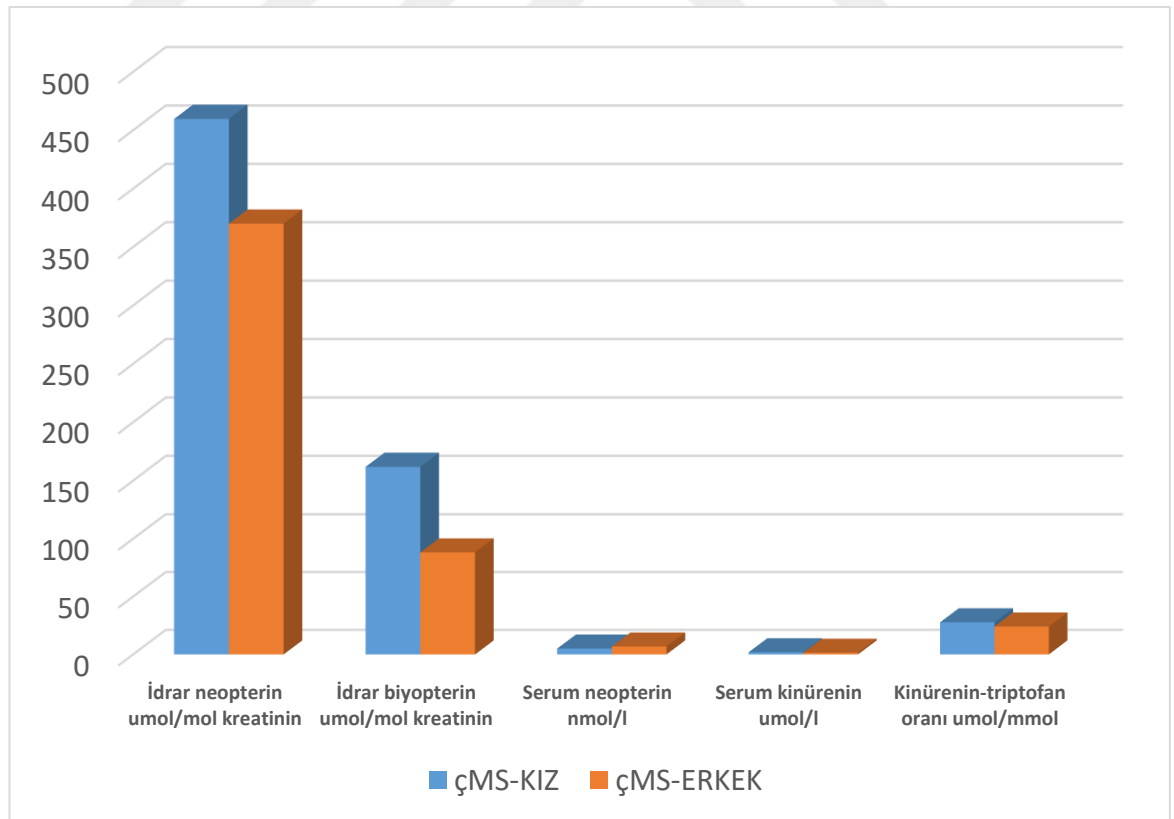
Şekil 22. çMS hastalarından 15 yaş ve altı ile 16 yaş ve üzeri hastaların sonuçlarının karşılaştırılması.

Multipl Skleroz hastalarının 19'u kız ve 8'i erkekti. Sonuçlar kız-erkek grupları arasında farklılık göstermiyordu (Tablo 29) (Şekil 23). Ancak serum

neopterinin p değerinin 0,05' e çok yakın olması bize örneklem sayımız daha fazla olduğu takdirde bu sonuçların anlamlı çıkabileceğini düşündürdü.

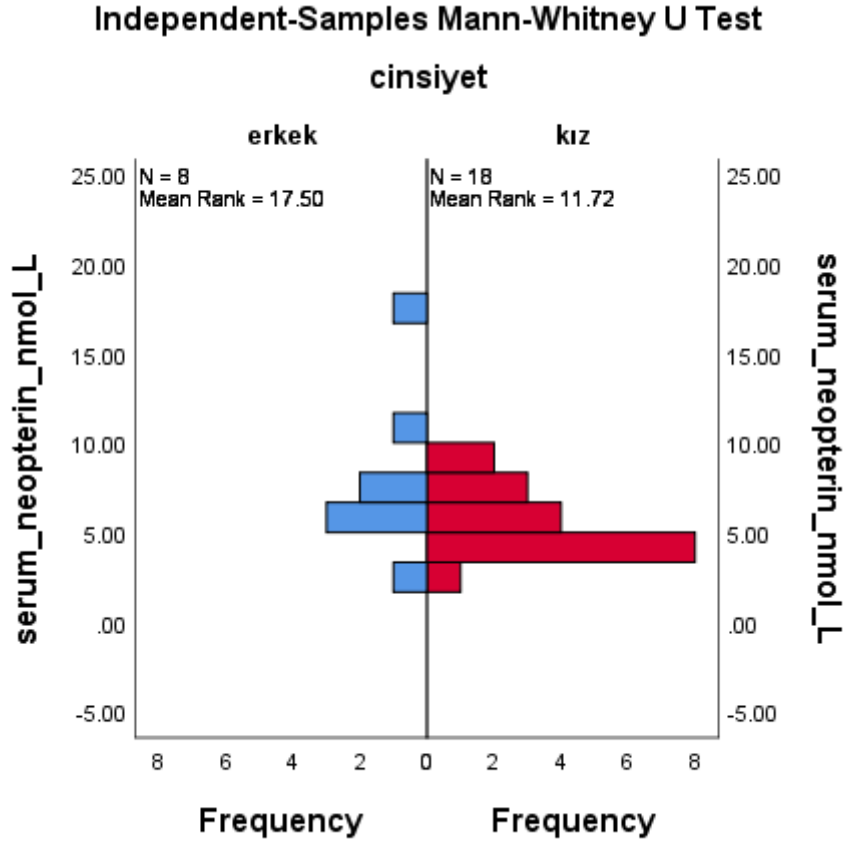
Tablo 29. çMS hastalarında cinsiyete göre hastaların sonuçlarının karşılaştırılması.

	KIZLAR (n: 19)	ERKEKLER (n: 8)	TEST İSTATİSTİĞİ	p DEĞERİ
İdrar neopterin µmol/mol kreatinin	459,7 ± 230,9	370 ± 319,8	0,732	0,473
İdrar biyopterin µmol/mol kreatinin	161,8 ± 95,4	88,2 ± 92,1	1,625	0,120
Serum neopterin nmol/l	5,06 (2,93)	6,87 (3,68)	104	0,080
Serum kinürenin µmol/l	1,90 (0,90)	1,50 (0,55)	46	0,160
Kinürenin- triptofan oranı µmol/mmol	27,8 ± 9,66	24,2 ± 6,44	0,974	0,340



Şekil 23. çMS hastalarında sonuçların cinsiyete göre karşılaştırılması.

Multipl skleroz hastalarında sonuçların cinsiyete göre karşılaştırılmasında serum neopterin sıra ortalaması değerleri arasında belirgin farklılık mevcuttur (Şekil 24).



Şekil 24. çMS hastalarında cinsiyete göre serum neopterin değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 30. Tüm grupların sonuçlarının karşılaştırılması.

	çMS (n: 27)		MOG Ak+ HASTALIK (n: 10)	NMO (n: 5)	KONTROL (n: 13)	TEST İSTATİSTİĞİ	P DEĞERİ
	ATAK	STABİL					
İdrar neopterin µmol/mol kreatinin	330,0 (350,2)	586,2 (535,4)	184,7 (220,02)	136,1 (123,5- 182,7)	148,0 (51,7)	14,836	0,002
İdrar biyopterin µmol/mol kreatinin	149,8 ± 101	130,2 ± 99	93,05 (132,5)	70,2 (65,6- 123,7)	125,3 (67,7)	1,617	0,656
Serum neopterin nmol/l	5,27 (2,98)	6,12 (4,7)	4,83 (0,89)	7,77 (2,84)	5,36 (1,94)	3,586	0,310
Serum kinürenin µmol/l	1,79 ± 0,5	1,92 ± 0,4	1,80 ± 0,56	1,56 ± 0,43	1,77 ± 0,4	0,458	0,713
Kinürenin/triptofan oranı µmol/mmol	25,2 ± 9,4	29,2 ± 7,45	23,4 ± 7,09	25,05 ± 7,2	23,4 ± 4,66	0,765	0,519

TARTIŞMA

Multipl sklerozda tanı klinik ve MRG özelliklerine ve alternatif tanıların dışlanmasına dayanmakta olduğundan tanıya katkısı bulunabilecek, tedavi yaklaşımlarını yönlendirebilecek klinik, görüntüleme ve laboratuvar özellikleri araştırılmaktadır. Şimdiye dek MS'te idrarda TLR, Ig hafif zinciri gibi immünolojik ve mitokondriyal, glikolitik yollar gibi biyokimyasal parametreler araştırılmıştır. İdrar kolayca ve tekrar tekrar örneklenebildiği için uygun bir biyolojik materyal olup tanı ve araştırmalarda umut vadetmektedir [104, 105]. İdrarla atılan biyokimyasal maddeler yüksek fraksiyonel atılım nedeniyle BOS ve seruma göre daha yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Bu nedenle idrar düzeylerini belirlemek daha kolaydır. İdrarda saptanabilen bazı inflamatuvar belirteçler tabloda belirtilmiştir [106] (Tablo 31).

Tablo 31. İdrarda saptanabilen bazı inflamatuvar belirteçler [106].

BELİRTEÇ	PATOLOJİK SÜREÇ
NEOPTERİN	Makrofaj aktivitesi
NİTRAT VE NİTRİT	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz aktivitesi
PROSTAGLANDİN METABOLİTLERİ	İndüklenebilir siklooksijenaz aktivitesi
B2-MİKROGLOBULİN	MHC sınıf 1 ekspresyonu
İMMÜNGLOBULİN HAFİF ZİNCİRLERİ	B hücre ve plazma hücre aktivitesi
IL-1	Makrofaj aktivitesi
IL-2	T hücre proliferasyonu
ÇÖZÜNEBİLİR IL-2 RESEPTÖRÜ	T hücre proliferasyonu
IL-6	Pleiotropik inflamatuvar belirteç
IL-8	Pleiotropik inflamatuvar belirteç
MİYELİN BAZİK PROTEİN BENZERİ MADDE	Demyelinizasyon, yetersiz remiyelinizasyon

Neopterin, biyopterin sentezinde guanozintrifosfattan (GTP) oluşan bir pirimidin türevidir. Nörotransmitter sentezinde kofaktör olarak rol oynar, fenilalanin, tirozin ve triptofan hidrosilasyonunda görev alır [95]. Aktifleşen makrofajların bir ürünüdür. Üretimi makrofajların IFN- γ tarafından aktif hale geçirilmesi ile ve sonrasında da TNF- α tarafından artırılır. İmmün aktivasyonun duyarlı bir belirteçidir ve hatta serum konsantrasyonları IFN- β 'nın biyolojik etkisini izlemek için kullanılır [107].

Pteridinlerin inflamatuvar ve immün sistemlerde etkileri vardır. Neopterin kan ve idrar düzeyleri özellikle T-helper tipi lenfositlerin, monosit ve makrofajların aktivasyon durumunu yansıtır. Neopterin arttığında oksidatif toksisiteyi artırır, çünkü reaktif nitrojen türevleriyle, özellikle nitrik oksitin toksik bir ürünü olan peroksinitrit ile ilişki içindedir [99]. Neopterin SSS'nin enfeksiyöz ve bir kısım inflamatuvar hastalıklarında değerlendirilmiştir [92]. Vücut sıvılarında neopterin konsantrasyonları enfeksiyon, özellikle viral enfeksiyonlarda, otoimmün hastalıklarda ve çeşitli malign tümörlerde artmış bulunabilmektedir [99]. Enfeksiyonların tanısında, prognoza karar verirken ve tedavi gözleminde neopterin kullanılabileceği önerilmiştir [108].

Viral enfeksiyonlar sırasında serum ve idrarda neopterin düzeyi belirgin artar. Akut bakteriyel enfeksiyonlarda neopterin üretimi genellikle düşüktür, çünkü humoral immün sistem cevabı baskındır. Akciğer tüberkülozunda neopterin seviyesi hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Paraziter enfeksiyonlarda akut dönemde neopterin düzeyi yüksektir, kronik inflamasyonda ise hücresel bağışıklık azalır ve humoral bağışıklık artar, bu nedenle neopterin düzeyi azalır. Malign tümörler spesifik hücresel immün sistemi uyardığı için neopterin üretimi artar. Hücresel bağışıklığın aktif olduğu otoimmün hastalıklarda da neopterin yükselir, hastalık aktivitesi ile ilişkilidir [109].

Viaccoz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, BOS neopterin düzeylerinin özellikle primer SSS lenfomalarında diğer SSS tümörlerine göre belirgin yüksek olduğu saptanmış ve bunun sebebinin neopterinin T helper-1 (Th-1) aracılı hücresel immün yanıtta yükselmesi olduğu düşünülmüştür [98].

Neopterin idrarda ölçülürken idrarın konsantre olup olmayışının etkisini kontrol altına alabilmek için kreatinine oranlanır ve standart bir yöntem olan yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile ölçülür [107]. İdrar neopterin/kreatinin konsantrasyonları erişkin MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek

bulunmuştur [94]. MS için potansiyel bir biyobelirteç olabileceği, bu konuda daha ileri çalışmaların değerli olacağı belirtilmiştir [107].

Aeinehband ve arkadaşlarının çalışmasında BOS triptofan ve kinürenik asit seviyeleri sekonder progresif MS'te primer progresif MS'e göre daha düşük bulunmuştur [110]. Bu durum triptofan ve metabolitlerinin inflamasyon düzeyi ile doğru orantılı olarak arttığını düşündürür.

Triptofan, protein sentezi ve diğer önemli metabolik işlevler için tüm yaşam formları için gerekli olan bir aminoasittir. Triptofan kinürenin yolağı üzerinden yıkılır ve bunda görevli enzimler immün sistem hücreleri de dahil, birçok hücrede bulunur. Bu enzimlerden yıkımda görevli hız kısıtlayıcı enzim IDO makrofajlar ve dendritik hücrelerde bulunur ve immün aktivasyon ile indüklenir. IDO'nun inhibisyonu durumunda triptofan yıkımı azalır, bu durum allojenik fetüsün reddine neden olmaktadır. Bu da triptofan yıkımının immün tolerans için gerekli olduğunu gösterir [111].

İdrar kinürenin de çalışılmış, Yarbrough ve ark. idrar yolu enfeksiyonunda idrar kinürenin/triptofan oranını idrar yoluna özgü olmayıp sistemik inflamasyonun bir belirteci olduğunu vurgulamıştır [112].

Kinürenin yolağı nörokoruyucu ve nörotoksik metabolitler üreten bir zincir başlatarak immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynar. Monositler aktifleştiklerinde kinürenin yolağı enzimleri uyarılır, kinolinik asit (QUIN) gibi nörotoksik metabolitlerin üretimi ve salgılanması artar. Nöral hücreler kinürenin yolağı metabolitlerine yanıt verirler. Kinolinik asit MS gibi birçok nörodejeneratif hastalıkta nöroinflamasyon ile ilişkili bulunmuştur. Kinolinik asit normalde nöral hücrelere karşı zararlı değilken, 300 nM kadar yükseldiğinde ve hatta kronik maruziyette 100 nM civarında iken bile nöral hücrelerde toksik etki yaratmaya başlar [101] (Şekil 6).

Bu nedenle kinürenin yolağının MS gibi SSS hastalıklarının patogeneğinde ya da seyrinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda BOS, serum, idrar neopterin ve kinürenin düzeyleri çok sayıda çalışmaya konu olmuştur [92, 94, 96].

Multipl skleroz aktivitesini ve seyrini görüntülemek için vücut sıvılarında araştırılmakta olan birçok molekül arasında miyelin bazik protein (MBP) benzeri

madde oksijen radikalleri, nitrik oksit (NO), neopterin, TNF- α , IL-12 gibi sitokinler, matriks metalloproteinazlar (MMP), NFL sayılabilir [4].

Singh ve ark. farelerde deneysel otoimmün ensefalomyelit modeli oluşturulmuş ve immünizasyondan sonraki 45. günde idrar örneği alınarak MS hastalığının kronik aşamasını değerlendirmiştir. Kronik safhada belirgin değişiklik gösteren 105 metabolit bulunmuştur ve bunun MS gibi progresif otoimmün hastalıkların takibinde non-invazif bir değerlendirme metodu olabileceği söylenmiştir [104].

Nielsen ve arkadaşlarının 32 AQP4 Ak+ hasta, 46 MS hastası ve 31 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada idrar proteom profillerine bakılmış, NMO hastalarının idrar proteom profilleri MS hastaları ve sağlıklı kontrollerden farklı bulunmuştur. Bu durumun MS ve NMOSB patogeneziindeki farklılıkları yansıtmış olabileceği ve idrarın MS ile NMO'yu ayırt etmede potansiyel bir kaynak olabileceği belirtilmiştir [113].

Gebregiworgis ve arkadaşlarının çalışmasında 9 NMOSB, 8 MS hastası ve 7 sağlıklı kontrolde idrar metabolitleri karşılaştırılmıştır. MS ile ilişkili olabilecek potansiyel moleküller (asetat, kreatinin, hipürat, 3-hidroksibütirat, 3-hidroksi izovalerat, malonat, oksaloasetat ve trimetilamin N-oksit) gözlemlenmiş, yanı sıra NMOSB ile ilişkili olabilecekler (asetat, kreatinin, 3-hidroksibütirat, 3-hidroksiizovalera, metilmalonat, oksaloasetat ve süksinat) belirlenmiştir. İdrarın da BOS ve serum gibi MS ve NMOSB için kaynak oluşturabileceği ve araştırmalarda umut vadettiği belirtilmiştir [105].

Atya ve arkadaşlarının çalışmasında 73 MS hastası (48'i RR-MS ve 25'i SP-MS) ve yaşlarıyla uyumlu 75 kontrol hastasından idrar örnekleri toplanmış, idrarda üre, ürik asit ve hippürik asit bakılmıştır. MS hastalarının idrar üre, ürik asit ve hippürik asit değerleri belirgin olarak azalmış ve sekonder progresif MS hastalarında RR-MS hastalarına göre çok daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda bu belirteçler relapslarla ve engellilikle de ters orantılı olarak değişmektedir. Bu nedenle MS'te özellikle hastalık seyrinin bir belirteci olabilecekleri belirtilmektedir [114].

Stuart ve arkadaşları erişkin progresif MS hastaları ve sağlıklı kontrollerden idrar örnekleri almış ve neopterin/kreatinin oranının sistemik inflamasyonu yansıtan bir biyobelirteç olarak basit, efektif ve hızlı bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir [115].

Multipl skleroz lezyonlarında aksonal hasarın yaygınlığı ile aktif demiyelinizasyon sırasındaki inflamasyonun ciddiyeti arasında önemli bir ilişki mevcuttur. Aksonal hasarın yaygınlığının özellikle CD-8 T hücre sayısı ile ilişkili olduğu bulunmuştur [116]. Hücrel immün sistemin aktif olduğu bütün bu durumlarda yüksek neopterin düzeyi görülebilir.

Giovannoni ve arkadaşlarının çalışmasında 31 erişkin MS hastasından günlük idrar örnekleri toplanmış, neopterin atılımının nökslerle giden ve progresif tipteki MS hastalarında arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle neopterin MS'te hastalık aktivitesini gösteren bir belirteç olabileceği söylenmiştir [94]

Tedavi ile olan ilişkisine bakılmış olan çalışmalarda interferon- β tedavisi altındaki RR-MS hastalarında ilaç etkinliği serum neopterin düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur: Tipik olarak interferon β -1a enjeksiyonundan 2 gün sonra serum neopterinini artıp pik değere ulaşır, sonra düşüşe geçip, 6.-7. günde en düşük değere iner. Bu durum neopterin ilaç aktivitesini göstermede bir belirteç olarak yararını kanıtlar. [41].

Multipl skleroz hastalığında 1970'lerde serbest hafif zincirlerin (FLC) BOS ve idrarda ölçülmesiyle poliklonal FLC'ler, özellikle de κ -FLC yüksek bulunmuştur [117].

Monosit kültürlerinde ve MS hastalarının BOS'unda glial hücrelere toksik etki eden bir faktör saptanmıştır. Bu gliotoksik aktivite apoptoza neden olur. Malcus-Vocanson ve ark. 35 MS hastası, 34 diğer nörolojik hastaları olan hastalar (25 SSS hastalığı, 8 inflamatuvar nöropatiyi de içeren periferik sinir sistemi (PSS) hastalığı ve 1 psikiyatrik hasta) ve 35 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada, hastalardan aldıkları idrar örneklerini hücre kültürüne ekmiş ve daha sonra gerçekleşen apoptoz derecesini normal proliferen olan hücrelere kıyaslayarak ölçmüşlerdir. MS hasta grubunun %91'inde, buna karşılık diğer nörolojik hastalıkların olduğu grubun %3'ünde apoptoz gerçekleşmiş ve sağlıklı kontrollerin hiçbirinde apoptoz görülmemiştir. Buna neden olan gliotoksik faktörü bulmak için peptid sekanslarının öncelikli olduğunu belirtmişlerdir [118].

Multipl skleroz patogeneğinde inflamasyonun yanında ve olasılıkla ona ikincil olarak nörodejenerasyon da bulunur. MS hastalığının da aralarında olduğu birçok

inflamatuvar ve nöredejeneratif hastalıkta kinürenin yolağı aktive olur. Şimdiye kadar MS atağı sırasında özellikle monositlerde kinürenin yolağının aktive olduğu gösterilmiştir. Kinürenin yolağının disregülasyonu MS hastalığının primer sebebi olmayıp, patogenezine ve seyrine katkı sağlar [102].

Çocukluk çağı MS hastalığında relapslar yetişkinlik çağı MS hastalığına göre daha siktir [25]. çMS'te hastalığın başlangıcında beyin sapı ve serebellum tutulumu yetişkin MS'e göre daha siktir. çMS hastalarında ilk MRG taramalarında yetişkinlerden daha büyük ve parlak T2 lezyonları mevcuttur. Bu bulgu bize çocuklarda inflamatuvar süreçlerin yetişkinlerden daha yoğun, az sınırlandırılmış ve daha ödemli reaksiyonlarla gerçekleştiğini gösterir [119]. Bu nedenlerle çMS, erişkin MS ile kıyaslandığında daha inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilir. Dolayısı ile çocukluk çağı çalışmaları erişkinlerde yapılan çalışmalardan farklılık gösterebilir ve yaş gruplarına özgü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda idrar neopterin, idrar biyopterin, serum neopterin, serum kinürenin ölçülmüş, serum kinürenin/triptofan oranı hesaplanmış ve idrar neopterinle ilgili anlamlı sonuçlar elde edilmiştir: İdrar neopterin çMS hastalarında kontrol hastalarına, NMO hastalarına ve MOG Ak+ hastalara göre daha yüksektir. Tüm hasta grubunda da kontrollere göre yüksektir, ancak NMO ve MOG Ak+ hasta grubunda kontrollere göre farklılık saptanmamış olması ve çMS hasta sayımızın NMO ve MOG Ak+ hasta sayımıza göre daha fazla olması, tüm hasta grubunda gözlediğimiz farkın çMS hastalarının idrar neopterin düzeylerinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu durumda idrar neopterin çMS hastalarını NMO ve MOG Ak+ hasta grubundan, ayrıca çMS hastalarını kontrollerden ayırt edebilmektedir.

İdrar neopterinini, serum kinürenin ile ve serum kinürenin-triptofan oranıyla ilişkili bulundu. Ancak, serum kinürenin ve serum kinürenin-triptofan oranı çalışmamızda anlamlı bulunmadı. Bu durum idrarla atılan biyokimyasal maddelerin seruma göre birkaç yüz kat daha yüksek konsantrasyonda bulunmasına, bu nedenle idrar düzeylerini belirlemenin daha güvenilir olmasına, değişikliklerin daha kolay saptanır olmasına bağlanabilir [94] [106].

Çalışmamızda serum neopterin düzeylerinin normal çıkması, SSS hastalıklarında neopterin konsantrasyonunun intratekal yapımla ilişkili olduğunu, bu

hastalıklarda serum konsantrasyonunun duyarlı olmadığını, idrarın da atılım yolu olması nedeniyle duyarlı olduğunu desteklemektedir. Fredrikson ve ark. aseptik meningoensefalitin akut fazındaki çoğu hastada BOS'ta neopterin düzeylerini yüksek ancak serum neopterin düzeylerini normal bulmuştur. BOS'ta neopterin çalışılmış olan MS hastalarının 4/24'ünde hafif yüksek, serum neopterin düzeyleri ise normal bulunmuştur. Bu hastalarda sıklıkla kan beyin bariyeri hasarı gözlenmesine rağmen BOS neopterin seviyeleri yüksek iken serumda normal olması BOS neopterin konsantrasyonunun intratekal yanıtı bağlı olduğu hipotezini doğrular [95].

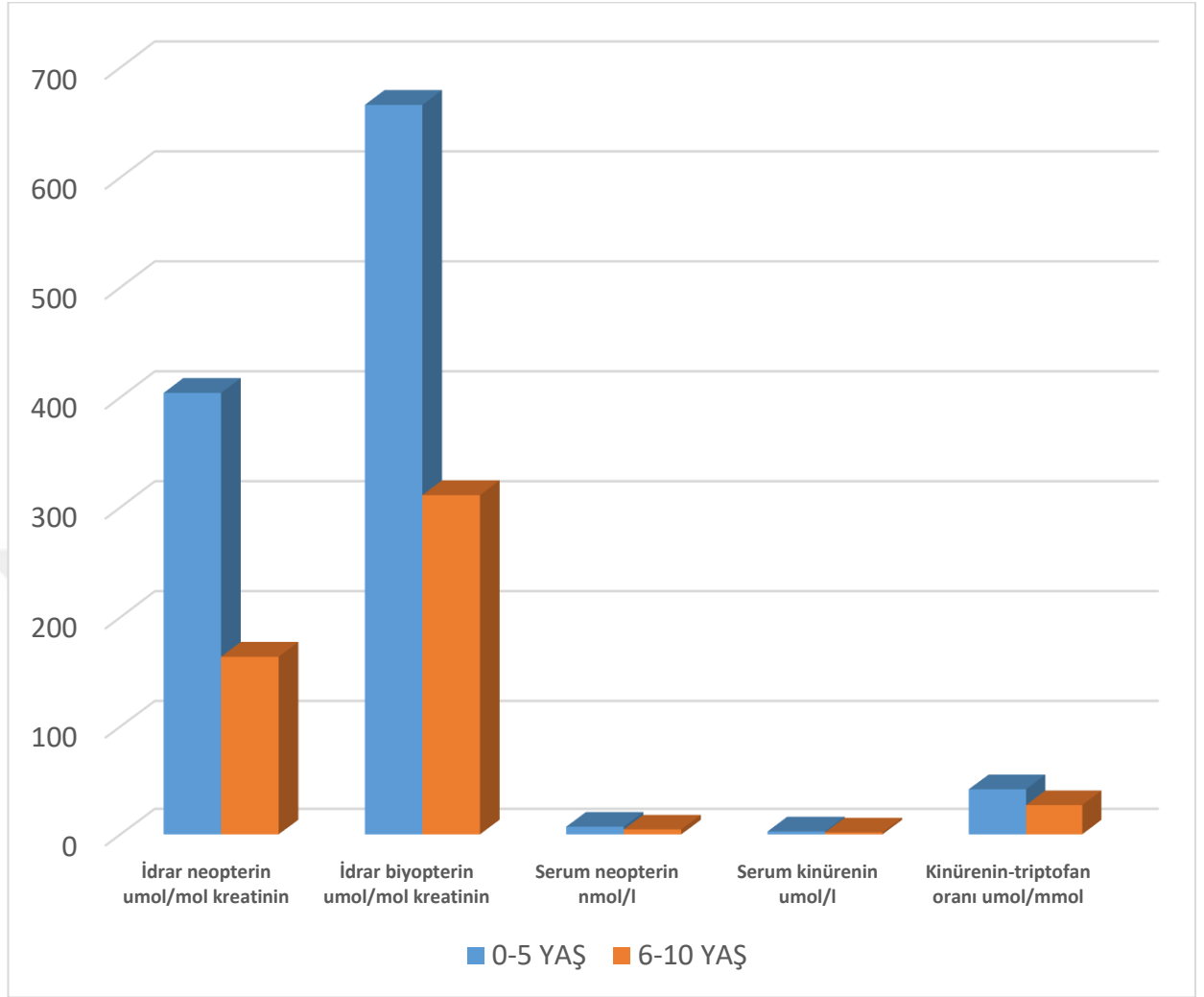
Çalışmamızda çMS hastalarında artmış olan idrar neopterinini yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişmiyordu. Ancak, serum neopterin sonuçları cinsiyete göre karşılaştırıldığında elde edilen p değerinin 0,05'e çok yakın olması örneklem sayımız daha fazla olduğu takdirde bu sonucun anlamlı çıkabileceği ile ilgili ipucu verdi.

Multipl Skleroz hastalarında en küçük yaş 10 olmasına rağmen idrar neopterin değerleri çoğunlukla 202'nin üzerindeydi. Bu da bize çMS hastalarının MOG Ak+ hastalar, NMO hastaları ve kontrol grubundan çok daha yüksek idrar neopterin atılımına sahip olduğunu gösterir. İdrar neopterin değerleri bir kesim noktası değeri göstermekteydi. Diğer gruplardan hiçbir hastanın 505'in üzerinde idrar neopterin değeri yokken, çMS hastalarının sonuçlarına bakıldığında 10 çMS hastasının 505'in üzerinde idrar neopterin değerleri olduğunun görülmesi ayırıcı tanı açısından değer taşıyabileceğini de düşündürmektedir. MOG Ak+ hastalar ve kontrol grubunda çoğunlukla (%70,0 MOG Ak+ hastada, %90,9 kontrolde) 202'nin altındadır. NMO hasta grubunda tüm değerler 202'nin altında, çMS hasta grubunda ise %77,2 hastada 202'nin üzerindedir (Şekil 17a-d).

Bu durum hem kesim noktası değerlerini desteklerken, hem de MOG Ak+ hasta grubu ve kontrol grubunda 202'nin üzerinde değeri olan hastalarla ilgili daha ayrıntılı klinik bilgi ve izlem gereğini uyandırmaktadır. Tüm gruplarda kan ve idrar örnekleri alındığı sırada ateş ve enfeksiyonla ilgili şikayet ve muayene bulguları bulunmamasına özen gösterilmişti. Ayrıca sistemik inflamasyon belirteci olarak eş zamanlı kan sayımı ve CRP değerleri alınmış olan hastaların bu kayıtlarına bakıldığında bu ölçümler de normaldi. Neopterin düzeyleri inflamatuvar süreçlerde artar; viral enfeksiyonlar, paraziter enfeksiyonlar, malignite, otoimmün hastalıklar gibi. Özellikle hücrel immün yanıtın baskın olduğu durumlarda neopterin yüksektir.

Örneğin akut bakteriyel enfeksiyonlarda humoral immün sistem cevabının baskın olması nedeniyle neopterin genellikle düşüktür. Hücresel bağışıklığın aktif olduğu otoimmün hastalıklarda ise neopterin yüksektir. Viral hastalıklarda virüse karşı serokonversiyon oluşmadan önce neopterin düzeyi yüksektir, serokonversiyonda immün sistem başarılı yanıt verdiyse neopterin azalmış ve normale dönmüştür. Kronik viral enfeksiyonlarda ise (HIV gibi) neopterin üretimi serokonversiyondan sonra azalır, ancak normale dönmez [109]. Bu durumda klinikte akut enfeksiyon tablosunda bir hastamız varsa neopterin yüksek çıkabilir, bu da ayırıcı tanıda karışıklığa neden olacaktır. Akut enfeksiyon belirtileri örnek alınmadan önce mutlaka sorgulanmalıdır. Belirtiler mevcut ise enfeksiyonun geçtiği dönemde örnek alınmalıdır. Fakat kronik HIV enfeksiyonu gibi durumlarda da neopterin yüksek olacağından, hiçbir akut enfeksiyon bulgusu olmayan hastada da ayırıcı tanıda hata yapılabilir. Bu nedenle idrar neopterin düzeyi hastanın öyküsü, kliniği ve laboratuvar sonuçları ile birlikte değerlendirilmeli, buna göre ayırıcı tanı yapılmalıdır. Yalnızca idrar neopterin düzeyi ile karar verilmemelidir.

MOG Ak+ hastalardan değerleri 202'nin üzerinde olanlar 5 yaşında stabil hastalık, 11 yaşında atakla gelen yeni tanı ve 15 yaşında stabil hastalık bulunan vakalardır. Kontrollerden değeri 202'nin üzerinde olan ataksi hastası 7 yaşındadır. 5 ve 7 yaşındaki hastaların idrar neopterin düzeylerindeki yükseklik erken çocukluk döneminde olmalarıyla ilgili olabilir. Pteridin yolağı ürünlerinin yaşamın ilk yıllarında daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Girgin ve arkadaşlarının çalışmasında pteridin yolağı ürünlerinin düzeyleri sağlıklı Türk çocuklarında yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 0-5 yaş arası çocuklarda 6-10 yaş arası çocuklara göre daha yüksek değerler bulunmuştur [120] (Şekil 25). 11 yaşındaki MOG Ak+ hastanın yüksek değeri ise yeni tanı ve atak durumunda olması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızdaki MOG Ak+ hastalardan atakta olan tek hasta olması nedeniyle, MOG Ak+ hasta grubundan atak ile başvuranlarda idrar neopterin seviyelerinin daha yüksek olabileceği düşünülebilir ve atak ile başvuran MOG Ak+ hastalarının daha çok sayıda çalışılması gerektiğini düşündürür.



Şekil 25. Sağlıklı Türk çocuklarında yaş gruplarına göre pteridin yolağı ürünlerinin düzeylerinin değerlendirilmesi (Girgin G) [120].

Multipl skleroz hastalarını atakta ve stabil durumda olmalarına göre incelediğimizde iki grup arasında çalıştığımız biyobelirteçler açısından fark bulunmaması MS hastalığında atak hali olmasa bile uzun süreli inflamasyonun varlığıyla açıklanabilir. Gerçekten de MS hastalarında klinik bulgular stabil olduğunda dahi MRG'de sıklıkla asemptomatik yeni lezyonlar görülebilir: İnflamasyonun devam edip etmediğini klinik olarak belirtmek mümkün değildir. Dolayısı ile idrar neopterinini klinik aktivite ile bağlantılı olmayabilir. İdrar neopterin düzeylerinin çMS'in klinik aktivitesinden bağımsız olması, tanısal olarak yararlı bir belirteç olduğunu, buna karşılık atak riskini belirlemede kullanılmayacağını göstermektedir.

Nöromiyelitis optika çocukluk çağında nadir olduğundan NMO hasta

grubumuzun sayısı azdır. NMO hastaları ile ilgili veriler, idrar neopterin değerlerinin kontrol hastalarından düşük olması bu nedenle kesin kabul edilmemelidir. Ayrıca NMO hastaları genellikle tanı konulduğu andan itibaren uzun süreli ve etkili immünsüpresif ilaçlar kullandıklarından örneklerin tedavi öncesinde alınmasına önem verilmelidir.

Hasta gruplarında idrar neopterin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması üzerine ROC testiyle elde edilen kesim noktası değerleri, duyarlılık ve seçicilikleri aşağıda belirtilmiştir (Tablo 32).

Tablo 32. Gruplar arasında ROC-analizi ile belirlenen kesim noktası değerleri, duyarlılık ve seçicilikleri.

GRUPLAR	KESİM NOKTASI	DUYARLILIK	SEÇİCİLİK
HASTA-KONTROL	167,75	%71	%90
çMS - KONTROL	174,8	%81	%90
çMS - NMO	183,0	%81	%100
çMS - MOG Ak+ HASTALIK	210,05	%77	%70

Çalışmamızda ayırıcı tanı için önem taşıyan bulgular idrar neopterin seviyelerinin çMS'te artmış olduğunu, yukarıdaki kesim noktası değerlerine göre incelenerek MS hastalarının AQP4 ve MOG Ak pozitif hastalıktan ve demiyelinizan olmayan hastalıklardan, sağlıklı kontrollerden ayırt etmeye olanak verdiğini göstermektedir. Multipl skleroz ayırıcı tanısında kullanılan biyobelirteçlerin en duyarlılarından biri BOS-serum oligoklonal bantlarının erişkin (17-73 yaş arası) MS hastalarındaki çalışmalarda duyarlılığı %90-95, seçiciliği %70-75 bulunmuştur [121]. İdeal teknik olan izoelektrik odaklama ile çalışıldığında MS hastası çocukların %90'ında, ancak küçük yaş grubunda daha az oranda pozitif saptanmaktadır: Yılmaz ve ark.nın çalışmasında yaşları 4-17 arası değişen ve ortanca yaşları 14 olan MS hastalarında oligoklonal bant pozitifliği %68 [36] ve Belman ve ark.nın çalışmasında 12 yaş altındaki MS hastalarında %51, 12 yaş ve üstündekilerde

ise %77 saptanmıştır [26]. Bu çalışmalar OLB'nin özellikle 12 yaş altında değerinin düşük olduğunu göstermektedir [122-124]. O halde çalışmamıza konu olan testlerden özellikle idrar neopterinini, çMS ayırıcı tanısında oldukça önemli bir belirtece işaret etmektedir. Ancak bu bulgunun doğrulanması, olgu sayılarının artması ve sonuçların tutarlılığının gösterilmesi gereklidir. Daha büyük örneklemelerde ve çeşitli hastalık gruplarında benzer sonuçlar elde edilebildiği takdirde idrar gibi kolay elde edilebilen bir vücut sıvısının tanıya katkısı, yararlı ve klinik önem taşıyacak bir bulgu olabilir.

Tanısal yararları dışında, biyobelirteçler patogenezi aydınlatmaya da yarayabilirler. MS patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir [125]. çMS hastaları yaşları nedeniyle çevresel etmenlere daha kısa süre maruz kalmış olup, yapısal-genetik faktörlerin daha baskın olması beklenir. Ayrıca ilaç kullanım süresi kısa, nörodejenerasyon henüz başlamamış ya da hafif olduğundan klinik, görüntü ve laboratuvar olarak erişkin hastalara göre daha homojen oldukları düşünülür. Bu nedenlerle çMS hastalarında yapılan çalışmalar hastalığın doğası ile ilgili bilgiler de verebilir [109].

SONUÇLAR

Otoimmün demiyelinizan SSS hastalıklarında ayırıcı tanıda kullanılabilecek bir biyobelirteç bulmak üzere yola çıkılan bu çalışmada inflamasyonda arttıkları bilinen neopterin, biyopterin ve triptofan yolağı ürünlerinden kinürenin değerlendirildi. Amaca uygun olarak idrar neopterininde, çMS hastalığını diğer gruplardan ayırt edebilecek sonuçlar elde edildi. çMS hastalarını kontrollerden ve NMO, MOG Ak+ hastalıktan ayırmada duyarlılık ve seçiciliği yüksek bir test olarak idrar neopterinini klinikte yararlı olabilir.

Çalışmanın sınırlılıkları arasında örneklemimizin çok geniş olmaması sayılabilir. Bu da çMS, NMOSB, MOG Ak+ hastalık ve diğer otoimmün demiyelinizan SSS hastalıklarının prevalansının çocuklarda görece düşük oluşundan kaynaklanmaktadır. Bu özellikle MOG Ak+ hasta grubu ve NMO hasta grubumuzda görülmektedir. Gelecekte daha büyük örneklerde çalışmalar yapılması, çocukluk çağı SSS otoimmün demiyelinizan hastalıklarında araştırdığımız bu biyobelirteçlerle ilgili daha ayrıntılı bilgiler elde edilmesini sağlayacaktır.

Pteridinlerin sıcaklığa ve UV ışığa duyarlı oluşu [126], örnekler taşınma sürecinde ışıktan ve ısdan korunarak laboratuvara ulaştırılsalar da sonuçlarda bazı hatalar yaratmış olabilir.

Çalışmamızda biyobelirteçlerin tedavi ile ilişkisine bakılmadı. Literatürde bu konuda özellikle interferon- β kullanımı ile bazı çalışmalar mevcuttur [41]. Gelecekteki çalışmalarda neopterin düzeylerinde tedaviye göre değişiklik olup olmadığı incelenmelidir.

Bu çalışmanın en önemli üstünlüğü ise özgünlüğüdür. Çocuklardaki demiyelinizan hastalıklarda pteridin yolağı ürünlerinin daha önce çalışılmamış, özellikle de idrar örneğinin araştırılmamış olması bu çalışmanın alanında ilk olma özelliğini ortaya koymaktadır.

Yöntem olarak daha önce saptanmış ve yayınlanmış bir metodun kullanılması, neopterin ve biyopterin sirkadiyen ritme göre farklılık gösterdikleri için örneklerden eş zamanlı kreatinin çalışarak kreatinine oranlanması, pteridinler ısı ve ışığa duyarlı olduklarından örneklerimizin kısa süre içinde ışık ve ısdan korunarak uygun saklama

koşullarıyla muhafaza edilmeleri, yine bekleme süresinde buzdolabında muhafaza ederek porsiyonlanma, santrifüj edilme ve sonrasında -20 derecede saklanmaları metodolojik üstünlükleridir. [127, 128].

Çocukluk çağı SSS otoimmün demiyelinizan hastalıklarında biyobelirteç bulmak için yapılan araştırmalara önemli bir katkı ve bazı alanlarda yenilik sağlayan bu çalışma ilerideki araştırmalar için hem tanı grupları, hem yöntem, hem de yorum açısından yol göstermektedir.



KAYNAKLAR

1. Reindl, M., et al., *The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases*. Nature Reviews Neurology, 2013. **9**(8): p. 455.
2. Dale, R.C. and F. Brilot, *Biomarkers of inflammatory and auto-immune central nervous system disorders*. Current opinion in pediatrics, 2010. **22**(6): p. 718-725.
3. Bagnato, F., et al., *Beta-2 microglobulin and neopterin as markers of disease activity in multiple sclerosis*. Neurological Sciences, 2003. **24**(5): p. s301-s304.
4. Sùrensen, P.S., *Biological markers in body fluids for activity and progression in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal, 1999. **5**(4): p. 287-290.
5. Ghisoni, K., et al., *Neopterin as a potential cytoprotective brain molecule*. Journal of psychiatric research, 2015. **71**: p. 134-139.
6. Huber, C., et al., *Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma*. The Journal of experimental medicine, 1984. **160**(1): p. 310-316.
7. Altindag, Z.Z., et al., *Neopterin as a new biomarker for the evaluation of occupational exposure to silica*. International archives of occupational and environmental health, 2003. **76**(4): p. 318-322.
8. Pena, J.A. and T.E. Lotze, *Pediatric multiple sclerosis: current concepts and consensus definitions*. Autoimmune Diseases, 2013. **2013**.
9. O'Mahony, J., et al., *Masquerades of acquired demyelination in children: experiences of a national demyelinating disease program*. Journal of child neurology, 2013. **28**(2): p. 184-197.
10. Mikaeloff, Y., et al., *First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability*. The Journal of pediatrics, 2004. **144**(2): p. 246-252.
11. Cole, J., et al., *Acute disseminated encephalomyelitis in children: an updated review based on current diagnostic criteria*. Pediatric neurology, 2019. **100**: p. 26-34.
12. Pugliatti, M., et al., *The epidemiology of multiple sclerosis in Europe*. European journal of Neurology, 2006. **13**(7): p. 700-722.
13. Compston, A., *Coles*. Multiple sclerosis. Lancet, 2008. **372**: p. 1502-1517.
14. Hodler, J., R.A. Kubik-Huch, and G.K. von Schulthess, *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020–2023*.
15. Cotton, F., et al., *MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals*. Neurology, 2003. **60**(4): p. 640-646.
16. Ghasemi, N., S. Razavi, and E. Nikzad, *Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy*. Cell Journal (Yakhteh), 2017. **19**(1): p. 1.
17. Weiner, H.L., *A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis*. Journal of neurology, 2008. **255**(1): p. 3-11.
18. Hatch, M.N., et al., *Endogenous remyelination is induced by transplant rejection in a viral model of multiple sclerosis*. Journal of neuroimmunology, 2009. **212**(1-2): p. 74-81.

19. Etemadifar, M. and A.-H. Maghzi, *Sharp increase in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran*. Multiple Sclerosis Journal, 2011. **17**(8): p. 1022-1027.
20. Duquette, P., et al., *Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients*. The Journal of pediatrics, 1987. **111**(3): p. 359-363.
21. Koch-Henriksen, N. and P.S. Sørensen, *The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology*. The Lancet Neurology, 2010. **9**(5): p. 520-532.
22. Munk Nielsen, N., et al., *Multiple sclerosis among first-and second-generation immigrants in Denmark: a population-based cohort study*. Brain, 2019. **142**(6): p. 1587-1597.
23. Ebers, G.C., *Environmental factors and multiple sclerosis*. The Lancet Neurology, 2008. **7**(3): p. 268-277.
24. Comabella, M. and S.J. Khoury, *Immunopathogenesis of multiple sclerosis*. Clinical immunology, 2012. **142**(1): p. 2-8.
25. Waldman, A., et al., *Pediatric multiple sclerosis: clinical features and outcome*. Neurology, 2016. **87**(9 Supplement 2): p. S74-S81.
26. Belman, A.L., et al., *Characteristics of children and adolescents with multiple sclerosis*. Pediatrics, 2016. **138**(1).
27. McDonald, W.I., et al., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 2001. **50**(1): p. 121-127.
28. Chabas, D., et al., *Younger children with MS have a distinct CSF inflammatory profile at disease onset*. Neurology, 2010. **74**(5): p. 399-405.
29. Thompson, A.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. The Lancet Neurology, 2018. **17**(2): p. 162-173.
30. Ruggieri, M., et al., *Multiple sclerosis in children under 10 years of age*. Neurological Sciences, 2004. **25**(4): p. s326-s335.
31. Rovira, À. and F. Barkhof, *Multiple sclerosis and variants*, in *Clinical Neuroradiology*. 2018, Springer, Cham. p. 1-41.
32. Poser, C.M., et al., *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1983. **13**(3): p. 227-231.
33. Krupp, L.B., et al., *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions*. Multiple Sclerosis Journal, 2013. **19**(10): p. 1261-1267.
34. Tardieu, M. and Y. Mikaeloff, *Multiple sclerosis in children*. International MS Journal, 2004. **11**(2): p. 36-43.
35. Bigi, S. and B. Banwell, *Pediatric multiple sclerosis*. Journal of child neurology, 2012. **27**(11): p. 1378-1383.
36. Yılmaz, Ü., et al., *Characteristics of pediatric multiple sclerosis: The Turkish pediatric multiple sclerosis database*. european journal of paediatric neurology, 2017. **21**(6): p. 864-872.
37. Öztürk, Z., et al., *Cognitive functions in pediatric multiple sclerosis: 2-years follow-up*. Neurological research, 2020. **42**(2): p. 159-163.

38. Tsang, B.K. and R. Macdonell, *Multiple sclerosis: diagnosis, management and prognosis*. Australian family physician, 2011. **40**(12): p. 948-955.
39. Ghezzi, A., et al., *Meeting Review: The management of multiple sclerosis in children: a European view*. Multiple Sclerosis Journal, 2010. **16**(10): p. 1258-1267.
40. Goldenberg, M.M., *Multiple sclerosis review*. Pharmacy and Therapeutics, 2012. **37**(3): p. 175.
41. Rejdak, K., et al., *Urinary neopterin and nitric oxide metabolites as markers of interferon β -1a activity in primary progressive multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis Journal, 2010. **16**(9): p. 1066-1072.
42. Yeh, E.A. and B. Weinstock-Guttman, *Natalizumab in pediatric multiple sclerosis patients*. Therapeutic advances in neurological disorders, 2010. **3**(5): p. 293-299.
43. Ghezzi, A., et al., *Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis*. Neurology, 2010. **75**(10): p. 912-917.
44. Chun, J. and H.-P. Hartung, *Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis*. Clinical neuropharmacology, 2010. **33**(2): p. 91.
45. Barkhof, F., et al., *Clinical neuroradiology: the ESNR textbook*. 2019: Springer.
46. Trebst, C., et al., *Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS)*. Journal of neurology, 2014. **261**(1): p. 1-16.
47. Lennon, V.A., et al., *A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis*. The Lancet, 2004. **364**(9451): p. 2106-2112.
48. Graber, D.J., et al., *Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4*. Journal of neuroinflammation, 2008. **5**(1): p. 1-21.
49. Dubey, D., et al., *Association of extension of cervical cord lesion and area postrema syndrome with neuromyelitis optica spectrum disorder*. JAMA neurology, 2017. **74**(3): p. 359-361.
50. Wingerchuk, D.M., *Neuromyelitis optica: new findings on pathogenesis*. International review of neurobiology, 2007. **79**: p. 665-688.
51. Chamberlain, J.L., et al., *Role of complement and potential of complement inhibitors in myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief review*. Journal of neurology, 2019: p. 1-22.
52. Sarnat, H.B., L. Flores-Sarnat, and E. Boltshauser, *Area postrema: fetal maturation, tumors, vomiting center, growth, role in neuromyelitis optica*. Pediatric neurology, 2019. **94**: p. 21-31.
53. Ghezzi, A., et al., *Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica*. Journal of neurology, 2004. **251**(1): p. 47-52.
54. Wingerchuk, D.M., et al., *The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome)*. Neurology, 1999. **53**(5): p. 1107-1107.
55. Kitley, J., et al., *Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan*. Brain, 2012. **135**(6): p. 1834-1849.
56. Sellner, J., et al., *EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica*. European journal of neurology, 2010. **17**(8): p. 1019-1032.

57. Xue, T., et al., *Different Targets of Monoclonal Antibodies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Meta-Analysis Evidenced From Randomized Controlled Trials*. *Frontiers in Neurology*, 2020. **11**.
58. Palace, J., et al., *Benefits of eculizumab in AQP4+ neuromyelitis optica spectrum disorder: Subgroup analyses of the randomized controlled phase 3 PREVENT trial*. *Multiple sclerosis and related disorders*, 2021. **47**: p. 102641.
59. Murthy, S.K., et al., *Acute disseminated encephalomyelitis in children*. *Pediatrics*, 2002. **110**(2): p. e21-e21.
60. Bomprezzi, R. and D. Campagnolo, *Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system*. Barrow Quarterly. Division of Neurology, 2008. **24**(2).
61. López-Chiriboga, A.S., et al., *Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders*. *JAMA neurology*, 2018. **75**(11): p. 1355-1363.
62. Santoro, J.D. and T. Chitnis, *Diagnostic considerations in acute disseminated encephalomyelitis and the interface with MOG antibody*. *Neuropediatrics*, 2019. **50**(5): p. 273.
63. Lucas, M.J., *An account of uncommon symptoms succeeding the measles; with some additional remarks on the infection of measles and small pox*. *The London medical journal*, 1790. **11**(Pt 4): p. 325.
64. Noorbakhsh, F., et al., *Acute disseminated encephalomyelitis: clinical and pathogenesis features*. *Neurologic clinics*, 2008. **26**(3): p. 759-780.
65. Alper, G., *Acute disseminated encephalomyelitis*. *Journal of child neurology*, 2012. **27**(11): p. 1408-1425.
66. Tenenbaum, S., N. Chamoles, and N. Fejerman, *Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients*. *Neurology*, 2002. **59**(8): p. 1224-1231.
67. Mader, I., et al., *Acute disseminated encephalomyelitis: MR and CT features*. *American journal of neuroradiology*, 1996. **17**(1): p. 104-109.
68. Taghdiri, M.M., et al., *Epidemiological, clinical, and laboratory characteristics of acute disseminated encephalomyelitis in children: a retrospective study*. *Iranian journal of child neurology*, 2019. **13**(4): p. 65.
69. Tenenbaum, S.N., *Acute disseminated encephalomyelitis*. *Handbook of clinical neurology*, 2013. **112**: p. 1253-1262.
70. Krupp, L.B., B. Banwell, and S. Tenenbaum, *Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders*. *Neurology*, 2007. **68**(16 suppl 2): p. S7-S12.
71. Juryńczyk, M., et al., *Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: practical considerations*. *Practical neurology*, 2019. **19**(3): p. 187-195.
72. Alexander, M. and J. Murthy, *Acute disseminated encephalomyelitis: treatment guidelines*. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2011. **14**(Suppl1): p. S60.
73. Dale, R.d., et al., *Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children*. *Brain*, 2000. **123**(12): p. 2407-2422.

74. Nishiyama, M., et al., *Clinical time course of pediatric acute disseminated encephalomyelitis*. Brain and Development, 2019. **41**(6): p. 531-537.
75. Boesen, M.S., et al., *School performance and psychiatric morbidity 6 years after pediatric acute disseminated encephalomyelitis: A nationwide population-based cohort study*. Multiple sclerosis and related disorders, 2019. **36**: p. 101425.
76. Mikaeloff, Y., et al., *Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: prognostic factors for relapse*. European journal of paediatric neurology, 2007. **11**(2): p. 90-95.
77. Konuskan, B., et al., *Retrospective analysis of children with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-related disorders*. Multiple sclerosis and related disorders, 2018. **26**: p. 1-7.
78. Salama, S., et al., *Radiological characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease*. Multiple sclerosis and related disorders, 2019. **29**: p. 15-22.
79. Hennes, E.-M., et al., *Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome*. Neurology, 2017. **89**(9): p. 900-908.
80. Salama, S., S. Pardo, and M. Levy, *Clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody neuromyelitis optica spectrum disorder*. Multiple sclerosis and related disorders, 2019. **30**: p. 231-235.
81. Reindl, M. and P. Waters, *Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease*. Nature Reviews Neurology, 2019. **15**(2): p. 89-102.
82. Höftberger, R., et al., *The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody*. Acta neuropathologica, 2020: p. 1-18.
83. Spadaro, M., et al., *Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein*. Annals of neurology, 2018. **84**(2): p. 315-328.
84. Serguera, C., et al., *Anti-MOG autoantibodies pathogenicity in children and macaques demyelinating diseases*. Journal of neuroinflammation, 2019. **16**(1): p. 1-14.
85. Hamid, S.H., et al., *Seizures and encephalitis in myelin oligodendrocyte glycoprotein IgG disease vs aquaporin 4 IgG disease*. JAMA neurology, 2018. **75**(1): p. 65-71.
86. Hacohen, Y., et al., *Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies are associated with a non-MS course in children*. Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation, 2015. **2**(2).
87. Hacohen, Y., et al., *Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease*. JAMA neurology, 2018. **75**(4): p. 478-487.
88. Dobson, R., et al., *Cerebrospinal fluid and urinary biomarkers in multiple sclerosis*. Acta neurologica Scandinavica, 2013. **128**(5): p. 321-327.
89. Eickhoff, K., R. Heipertz, and J. Wikström, *Determination of k/l immunoglobulin light chain ratios in CSF from patients with multiple sclerosis and other neurological diseases*. Acta Neurologica Scandinavica, 1978. **57**(5): p. 385-395.
90. Eikelenboom, M., et al., *Multiple sclerosis: Neurofilament light chain antibodies are correlated to cerebral atrophy*. Neurology, 2003. **60**(2): p. 219-223.

91. Disanto, G., et al., *Serum neurofilament light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis*. *Annals of neurology*, 2017. **81**(6): p. 857-870.
92. Dale, R.C., et al., *Cerebrospinal fluid neopterin in paediatric neurology: a marker of active central nervous system inflammation*. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2009. **51**(4): p. 317-323.
93. Fuchs, D., et al., *The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases*. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 1992. **29**(3-4): p. 307-344.
94. Giovannoni, G., et al., *Daily urinary neopterin excretion as an immunological marker of disease activity in multiple sclerosis*. *Brain: a journal of neurology*, 1997. **120**(1): p. 1-13.
95. Fredrikson, S., P. Eneroth, and H. Link, *Intrathecal production of neopterin in aseptic meningo-encephalitis and multiple sclerosis*. *Clinical and experimental immunology*, 1987. **67**(1): p. 76.
96. Azumagawa, K., et al., *Neopterin, biopterin, and nitric oxide concentrations in the cerebrospinal fluid of children with central nervous system infections*. *Brain and Development*, 2003. **25**(3): p. 200-202.
97. Zhang, L., Y. Li, and M. Jin, *Diagnostic values of neopterin and S100b for central nervous system infections in children*. *Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2014. **16**(4): p. 380-383.
98. Viaccoz, A., et al., *CSF neopterin level as a diagnostic marker in primary central nervous system lymphoma*. *Neuro-oncology*, 2015. **17**(11): p. 1497-1503.
99. Widner, B., et al., *Neopterin: Indicator of Oxidative Stress and Part of the Cytotoxic Armature of Activated Macrophages in Humans*. *Pteridines*, 1998. **9**(2): p. 91-102.
100. Baydar, M., et al., *Evaluation of tetrahydrobiopterin pathway in operating room workers: Changes in biopterin status and tryptophan metabolism*. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, 2012. **89**(6): p. 1125-1128.
101. Lovelace, M.D., et al., *Current evidence for a role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in multiple sclerosis*. *Frontiers in immunology*, 2016. **7**: p. 246.
102. Toeroek, N., et al., *Brain aging and disorders of the central nervous system: Kynurenines and drug metabolism*. *Current drug metabolism*, 2016. **17**(5): p. 412-429.
103. Prendergast, G.C., et al., *IDO2 in immunomodulation and autoimmune disease*. *Frontiers in immunology*, 2014. **5**: p. 585.
104. Singh, J., et al., *Urinary and plasma metabolomics identify the distinct metabolic profile of disease state in chronic mouse model of multiple sclerosis*. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2019. **14**(2): p. 241-250.
105. Gebregiworgis, T., et al., *A urinary metabolic signature for multiple sclerosis and neuromyelitis optica*. *Journal of proteome research*, 2016. **15**(2): p. 659-666.
106. Giovannoni, G. and E. Thompson, *Urinary markers of disease activity in multiple sclerosis*. *Multiple Sclerosis Journal*, 1998. **4**(3): p. 247-253.

107. Dobson, R., *Urine: An under-studied source of biomarkers in multiple sclerosis?* Multiple sclerosis and related disorders, 2012. **1**(2): p. 76-80.
108. Eisenhut, M., *Neopterin in diagnosis and monitoring of infectious diseases.* Journal of biomarkers, 2013. **2013**.
109. Murr, C., et al., *Neopterin as a marker for immune system activation.* Current drug metabolism, 2002. **3**(2): p. 175-187.
110. Aeinehband, S., et al., *Cerebrospinal fluid kynurenines in multiple sclerosis; relation to disease course and neurocognitive symptoms.* Brain, behavior, and immunity, 2016. **51**: p. 47-55.
111. Moffett, J.R. and M.A. Namboodiri, *Tryptophan and the immune response.* Immunology and cell biology, 2003. **81**(4): p. 247-265.
112. Yarbrough, M.L., et al., *Mass spectrometric measurement of urinary kynurenine-to-tryptophan ratio in children with and without urinary tract infection.* Clinical biochemistry, 2018. **56**: p. 83-88.
113. Nielsen, H.H., et al., *The urine proteome profile is different in neuromyelitis optica compared to multiple sclerosis: a clinical proteome study.* PLoS One, 2015. **10**(10): p. e0139659.
114. Atya, H.B., et al., *Urinary Urea, Uric Acid and Hippuric Acid as Potential Biomarkers in Multiple Sclerosis Patients.* Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2018. **33**(2): p. 163-170.
115. Stuart, C.M., et al., *High-Throughput Urinary Neopterin-to-Creatinine Ratio Monitoring of Systemic Inflammation.* The journal of applied laboratory medicine, 2020. **5**(1): p. 101-113.
116. Brück, W. and C. Stadelmann, *Inflammation and degeneration in multiple sclerosis.* Neurological Sciences, 2003. **24**(5): p. s265-s267.
117. Basile, U., et al., *Free light chains: Eclectic multipurpose biomarker.* Journal of immunological methods, 2017. **451**: p. 11-19.
118. Malcus-Vocanson, C., et al., *A urinary marker for multiple sclerosis.* The Lancet, 1998. **351**(9112): p. 1330.
119. Waubant, E., et al., *Difference in disease burden and activity in pediatric patients on brain magnetic resonance imaging at time of multiple sclerosis onset vs adults.* Archives of neurology, 2009. **66**(8): p. 967-971.
120. Girgin, G., et al., *Evaluation of serum and urinary levels of some pteridine pathway components in healthy Turkish children.* Pteridines, 2012. **23**(1): p. 90-95.
121. Schwenkenbecher, P., et al., *The persisting significance of oligoclonal bands in the dawning era of kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis.* International journal of molecular sciences, 2018. **19**(12): p. 3796.
122. Ruggieri, M., et al., *Multiple sclerosis in children under 6 years of age.* Neurology, 1999. **53**(3): p. 478-478.
123. Banwell, B., et al., *Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions.* The Lancet Neurology, 2007. **6**(10): p. 887-902.
124. Boesen, M.S., et al., *Diagnostic value of oligoclonal bands in children: A nationwide population-based cohort study.* Pediatric neurology, 2019. **97**: p. 56-63.
125. Milo, R. and E. Kahana, *Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment.* Autoimmunity reviews, 2010. **9**(5): p. A387-A394.

126. Giese, S.P., G. Baxter-Parker, and A. Lindsay, *Neopterin, inflammation, and oxidative stress: what could we be missing?* *Antioxidants*, 2018. **7**(7): p. 80.
127. Auzéby, A., et al., *Time-dependence of urinary neopterin, a marker of cellular immune activity.* *Clinical chemistry*, 1988. **34**(9): p. 1866-1867.
128. Kammüller, M., et al., *Urinary biyopterin levels in mice during graft-versus-host reactions and during exposure to 5, 5-diphenylhydantoin.* *International journal of immunopharmacology*, 1991. **13**(5): p. 463-473.



EKLER**EK 1. Hasta Veri Toplama Formu****ÇOCUKLUK ÇAĞI MS VERİ TOPLAMA FORMU****Doğum tarihi:****Kız () Erkek ()****Son kontrol tarihi:****İlk başvuru tarihi:****İlk şikayet:****İlk nörolojik muayenede EDSS skoru: _____****İlk MRG bulguları:**

Periventriküler:

Kallozal:

Kortiko-subkortikal:

İnfratentorial:

Optik sinir:

Spinal MRG yapılmış () yapılmamış () Bulgu:

Kontrast verilmiş () verilmemiş () Bulgu:

Diğer Laboratuvar bulguları:**Oligoklonal bant:****IgG indeks:****Tedavi:**

1. KONTROL**Tarih:****Belirti:****Bulgu:****Ayrıntılı muayene ya da EDSS skoru:****MRG bulguları:**

Periventriküler:

Kallozal:

Kortiko-subkortikal:

İnfratentorial:

Optik sinir:

Spinal MRG yapılmış () yapılmamış () Bulgu:

Kontrast verilmiş () verilmemiş () Bulgu:

Tedavi:

(Kontrol muayene sayılarına göre aynı sorular kopyalanacaktır)

Ek 2. Hasta ve Kontrollerin Demografik Özellikleri

Hastaların demografik özellikleri

Sıra No	Örnek No	Serum	İdrar	TANI	DURUM	İLAÇLAR
1	H1	Var	Var	MS	takipli atakta hastalık	Dimetilt fumarat, solifenasin süksinat
2	H2	Var	Yok	MS	yeni tanı atakta	yok
3	H3	Var	Var	MS	yeni tanı atakta	yok
4	H4	Var	Var	MS	takipli stabil hastalık	yok
5	H5	Var	Var	MS	takipli stabil hastalık	BetaIFN
6	H6	Var	Var	MS	takipli stabil hastalık	BetaIFN
7	H7	Var	Var	MS	takipli atakta hastalık	BetaIFN
8	H8	Var	Yok	NMO	takipli atakta hastalık	Rituksimab, azatiyopürin, deltacortril, intravenöz immünglobülin
9	H9	Var	Var	MS	yeni tanı atakta	yok
10	H10	Var	Yok	MS	takipli stabil hastalık	Dimetilt fumarat
11	H11	Yok	Var	MS	takipli atakta hastalık	BetaIFN
12	H12	Var	Yok	MS	takipli atakta hastalık	Fingolimod
13	H13	Var	Var	MOG Ak+	takipli stabil hastalık	Azatiyopürin, deltacortril
14	H14	Var	Var	MS	takipli stabil hastalık	Steroid, BetaIFN
15	H15	Var	Var	MS	takipli stabil hastalık	Dimetilt fumarat
16	H16	Var	Var	MS	takipli stabil hastalık	BetaIFN
17	H17	Var	Var	NMO	takipli stabil hastalık	yok
18	H18	Var	Var	MS	takipli atakta hastalık	BetaIFN
19	H19	Var	Yok	NMO	yeni tanı atakta	yok
20	H20	Var	Var	MS	yeni tanı atakta	yok
21	H21	Var	Var	MOG Ak+	yeni tanı atakta	Pulse Metilprednizolon, intravenöz immünglobülin
22	H22	Var	Var	MS	takipli stabil hastalık	BetaIFN
23	H23	Var	Yok	MS	yeni tanı atakta	yok
24	H24	Var	Yok	MS	takipli atakta hastalık	BetaIFN
25	H25	Var	Var	MS	yeni tanı atakta	yok
26	H26	Var	Var	MS	takipli stabil hastalık	BetaIFN
27	H27	Var	Var	MS	takipli stabil hastalık	Dimetilt fumarat

28	H28	Var	Var	MS	takipli atakta hastalık	BetaIFN, apikobal
29	H29	Var	Var	MS	yeni tanı atakta	yok
30	H30	Var	Var	MS	yeni tanı atakta	yok
31	H31	Var	Var	MS	takipli atakta hastalık	BetaIFN
32	H32	Var	Var	MS	yeni tanı atakta	Steroid
33	H33	Var	Var	MOG Ak+	takipli stabil hastalık	İntravenöz immünglobülin
34	H34	Var	Var	MOG Ak+	takipli stabil hastalık	yok
35	H35	Var	Var	MOG Ak+	takipli stabil hastalık	Deltacortril, levetirasetam
36	H36	Var	Var	MOG Ak+	takipli stabil hastalık	Deltacortril
37	H37	Var	Var	MOG Ak+	takipli stabil hastalık	yok
38	H38	Var	Var	NMO	takipli stabil hastalık	Azatiyopürin
39	H39	Var	Var	MOG Ak+	takipli stabil hastalık	İntravenöz immünglobülin
40	H40	Var	Var	MOG Ak+	takipli stabil hastalık	Levetirasetam, prednol, rituksimab
41	H41	Var	Var	MOG Ak+	takipli stabil hastalık	İntravenöz immünglobülin
42	H42	Var	Var	NMO	yeni tanı atakta	Steroid

Hastaların demografik özellikleri- devamı

Sıra No	Örnek No	TANI	YAŞ	CİNSİYET	TANI YAŞI	MRG BULGULARI
1	H1	MS	17	erkek	15	İntra ve supratentoryal alanda çok sayıda kronik demiyelinizan lezyon
2	H2	MS	13	erkek	13	Demiyelinizan plaklar
3	H3	MS	12	kız	12	Primer demiyelinizan hastalığı destekleyen lezyonlar
4	H4	MS	16	kız	16	Her iki serebral hemisferde, serebellar hemisfer beyin sapında multipl nodüler plaklar
5	H5	MS	18	kız	16	Supratentoryal beyaz cevherde birkaç adet demiyelinizan plak
6	H6	MS	15	kız	13	İnfratentoryal ve supratentoryal yerleşimli multiple kronik demiyelinizan plak
7	H7	MS	14	kız	13	MS ile uyumlu lezyonlar
8	H8	NMO	4	kız	2	Optik sinirde kızmaya komşu alanda ve servikal spinal kordda kontrast tutulumu
9	H9	MS	12	kız	12	İnfratentoryal ve jukstakortikal çok sayıda lezyon
10	H10	MS	10	erkek	5	Yaygın infra ve supratentoryal aktif ve kronik demiyelinizan lezyonlar, optik nörit
11	H11	MS	15	kız	11	Beyin sapında ve supratentoryal yaygın demiyelinizan lezyonlar
12	H12	MS	17	kız	16	İntra ve supratentoryal yaygın kronik demiyelinizan lezyonlar
13	H13	MOG Ak+	15	kız	12	Bilateral optik sinirlerde T2 sinyal artışı
14	H14	MS	17	kız	13	Radyolojik olarak primer demiyelinizan hastalık görüntüsü yoktur
15	H15	MS	17	erkek	10	Supratentoryal kompartmanda multipl kronik demiyelinizan lezyonlar
16	H16	MS	14	erkek	10	Lezyonların multifazik oluşu nedeniyle primer

						demyelinizan hastalıklardan MS tanıda önceliklidir
17	H17	NMO	17	kız	15	Servikal spinal kordda, infra ve supratentoryal demiyelinizan lezyonlar
18	H18	MS	14	kız	13	İntra ve supratentoryal yerleşimli multipl kronik demiyelinizan plaklar
19	H19	NMO	12	kız	12	Area postremada ve üst servikal kordda sinyal değişiklikleri
20	H20	MS	16	kız	16	Sağ sentrum semiovalede ve sol parietalde lezyonlar
21	H21	MOG Ak+	11	kız	11	Bulgular öncelikle ADEM lehine değerlendirilmiştir, MOG Ak+ demiyelinizan hastalık araştırılmalı
22	H22	MS	17	erkek	13	İntra ve supratentoryal alanda multiple kronik demiyelinizan plaklar
23	H23	MS	17	kız	17	Zamanda ve alanda dağılım kriterlerini karşılayan 3 adet demiyelinizan lezyon, MS ile uyumludur
24	H24	MS	17	kız	16	Yaygın demiyelinizan lezyonlar
25	H25	MS	17	kız	16	MS ile uyumlu
26	H26	MS	18	kız	13	İntra ve supratentoryal kronik demiyelinizan lezyonlar
27	H27	MS	18	erkek	10	Beyin MRG'de multipl kronik demiyelinizan lezyonlar
28	H28	MS	17	kız	15	Yaygın demiyelinizan lezyonlar
29	H29	MS	15	kız	15	Bilateral periventriküler ve periakuaduktal yerleşimli akut ve kronik fazda demiyelinizan lezyonlar
30	H30	MS	17	kız	15	İntra ve supratentoryal yaygın demiyelinizan lezyonlar
31	H31	MS	17	kız	16	Primer demiyelinizan hastalık, geçirilmiş sağ optik nörit

32	H32	MS	14	erkek	14	McDonalds kriterlerini karşılayan primer demiyelinizan hastalık lehine lezyonlar
33	H33	MOG Ak+	9	kız	5	ADEM ile uyumlu görünümde lezyonlar, bir sonraki MRG'de tam rezolüsyon, sonra tekrar çıkmıştır
34	H34	MOG Ak+	10	kız	9	Göz sinirlerinde ödem
35	H35	MOG Ak+	13	kız	11	Bilateral optik nörit
36	H36	MOG Ak+	8	kız	7	Beyin MRG'de multipl demiyelinizan lezyonlar, spinal MRG'de uzun segment demiyelinizan lezyon
37	H37	MOG Ak+	3	kız	2	Demiyelinizan, ADEM ile uyumlu bulgular
38	H38	NMO	12	erkek	8	Optik kiazma ve sağ optik sinir proksimalinde kontrastlanma ve kalınlaşma
39	H39	MOG Ak+	16	erkek	15	Normal
40	H40	MOG Ak+	12	kız	6	Demiyelinizan lezyonlar
41	H41	MOG Ak+	5	kız	3	Aynı yaşta demiyelinizan plaklar
42	H42	NMO	15	kız	15	Optik kiazma ve optik sinirde sinyal artışı

Kontrol olgularının demografik özellikleri

Sıra No	Örnek No	Serum	İdrar	TANI	İLAÇLAR	YAŞ	CİNSİYET
1	K1	Var	Yok	genel kontrol	yok	15	kız
2	K2	Var	Yok	adet düzensizliği	yok	16	kız
3	K3	Var	Var	okula gitmek istememek	yok	16	kız
4	K4	Var	Var	genel kontrol	yok	13	kız
5	K5	Var	Var	genel kontrol	yok	16	kız
6	K6	Var	Var	genel kontrol	yok	14	kız
7	K7	Var	Var	ataksi	1 aydır tedavisiz	7	erkek
8	K8	Var	Var	polisitemi	yok	14	erkek
9	K9	Var	Var	boy kısalığı	yok	17	kız
10	K10	Yok	Var	baş ağrısı, gözde kayma	yok	11	kız
11	K11	Var	Var	migren	yok	12	kız
12	K12	Var	Var	retinal migren	yok	12	erkek
13	K13	Var	Var	migren	yok	15	kız