

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
DİSİPLİNLERARASI SİNİR BİLİMLERİ ANABİLİM DALI



MULTİPL SKLEROZ VE DİĞER DEMİYELİNİZAN
HASTALIKLARDA HERPES VİRÜSLERİN NÖRONAL
OTOANTİKORLAR İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

BİHTER GÖKÇE BOZAT

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Şule AYDIN TÜRKOĞLU

BOLU, MAYIS - 2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

Bihter Gökçe BOZAT tarafından hazırlanan “**Multipl Skleroz ve Diğer Demiyelinizan Hastalıklarda Herpes Virüslerin Nöronal Otoantikorlar ile İlişkisinin Araştırılması**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Disiplinlerarası Sınır Bilimleri Anabilim Dalı’nda Doktora Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir. 26/05/2022

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Şule AYDIN TÜRKÖĞLU
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Erol AYAZ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Serpil YILDIZ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Şerif DEMİR
Düzce Üniversitesi

.....

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Dursun CEYLAN
Karabük Üniversitesi

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin 19/04/2022 tarihinde Turnitin adlı intihal tespit programından enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 12 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulundan 04/02/2020 tarihli 2020/16 karar nolu 74 sayılı etik izin alınmıştır.

.....
BİHTER GÖKÇE BOZAT

ÖZET

**MULTİPL SKLEROZ VE DİĞER DEMİYELİNİZAN HASTALIKLARDA
HERPES VİRÜSLERİN NÖRONAL OTOANTİKORLAR İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI
DOKTORA TEZİ
BİHTER GÖKÇE BOZAT
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
DİSİPLİNLERARASI SİNİR BİLİM ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ŞULE AYDIN TÜRKOĞLU)**

**BOLU, MAYIS - 2022
XIV + 121**

Demiyelinizasyona yol açan otoimmün yanıtın tetiklenmesine neden olacak muhtemel mekanizma ve bu mekanizmanın virüslerle ilişkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu çalışmada, Multipl Skleroz (MS) ve Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (NMOSD) olgularında Anti-EBV, Anti-HHV6A pozitiflik seviyelerinin Anti-AQP4, Anti-flotillin, Nörofilament Hafif Zincir (NfL) ve Nogo-A seviyeleri ile olası ilişkilerinin tespit edilmesi amaçlanmaktadır. Etik Kurul onayı 04.02.2020/74 sayılı karar ile alındı. Kliniğimize başvuran 19-54 yaş arası MS (n=19), NMOSD (n=8) ve Psödötümör Serebri (PTS, n=15) olgularının tanı amaçlı alınan BOS örnekleri, ELISA ve IFA yöntemleri (BAİBÜ BAP 2021.08.32.1503) ile çalışıldı. Grup karşılaştırmalarında Bağımsız Örneklem T/Mann Whitney-U, Çapraz Tablolar-Fisher's Exact ve Pearson/Spearman korelasyon analiz testleri kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Anti-AQP4 pozitiflik yüzdesi en fazla PTS grubundaydı, $p=0,055$. Anti-HHV6A pozitif MS ($p=0,046$) ve PTS ($p=0,015$) olgularının Nogo-A seviyeleri daha yüksekti. Anti-flotillin pozitif MS olgularında NfL seviyesi daha az gözlendi, $p=0,051$. MS ($p=0,046$) ve PTS ($p=0,011$) olgularının Nogo-A seviyeleri ile Anti-HHV6A pozitiflikleri, NMOSD olgularının hastalık başlangıç yaşları ile NfL seviyeleri ($p=0,027$) ve PTS olgularının Nogo-A ve NfL seviyeleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı, $p=0,031$. Elde edilen sonuçlara göre tanı aşamasında PTS olgularında Anti-AQP4 pozitifliklerinin değerlendirmesinin yapılması önerilmektedir. Anti-EBV pozitifliğinin, üç olgu grubunda yüksek olması, ayırıcı tanı yerine tedavi stratejilerinde kullanılacak bir parametre olabileceği düşünülmektedir. Anti-HHV6A'nın ayırıcı tanıda daha etkili olduğu ve özellikle aksonal hasarı gösteren yeni biyobelirteçlerle birlikte çalışılması önerilmektedir. Ayırıcı tanıda Anti-flotillin ile ilgili çok merkezli ve daha fazla olgu sayısı ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Demiyelinizan Hastalıklar, Psödötümör Serebri, İnsan Herpes Virüsü, Flotillin, Nörofilament Hafif Zincir

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP OF HERPES VIRUSES WITH NEURONAL AUTOANTIBODIES IN MULTIPLE SCLEROSIS AND OTHER DEMYELINATING DISEASES

PHD THESIS

BIHTER GOKÇE BOZAT

BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

INTERDISCIPLINARY NEUROSCIENCE

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. SULE AYDIN TURKOGLU)

BOLU, MAY 2022

XIV + 121

Little is known about the possible mechanism by which the autoimmune response leading to demyelination is triggered and its relationship to viruses. In this study, it is aimed to determine the relationship between Anti-EBV, Anti-HHV6A positivity levels and Anti-AQP4, Anti-flotillin, Neurofilament Light Chain (NfL) and Nogo-A levels in Multiple Sclerosis (MS) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) cases. Ethics Committee approval was obtained with the decision numbered 04.02.2020/74. CSF samples taken for diagnostic purposes of MS (n=19), NMOSD (n=8) and Pseudotumor Cerebri (PTS, n=15) cases aged 19-54 years who applied to our clinic were studied with ELISA and IFA methods (BAIBU BAP 2021.08.32.1503). Independent Sample T/Mann Whitney-U, Crosstabs-Fisher's Exact and Pearson/Spearman correlation analysis tests were used for group comparisons. A p value of <0.05 was considered statistically significant. The percentage of Anti-AQP4 positivity was highest in the PTS group, p=0.055. Nogo-A levels were higher in Anti-HHV6A positive MS (p=0.046) and PTS (p=0.015) cases. NfL levels were observed less in Anti-flotillin positive MS cases, p=0.051. Positive correlation between Nogo-A levels and Anti-HHV6A positivity in MS (p=0.046) and PTS (p=0.011) cases, disease onset age and NfL levels in NMOSD cases (p=0.027) and Nogo-A and NfL levels in PTS cases detected, p=0.031. According to the results obtained, it is recommended to evaluate Anti-AQP4 positivity in PTS cases at the diagnosis stage. It is thought that the high Anti-EBV positivity in three case groups may be a parameter to be used in treatment strategies rather than differential diagnosis. It is recommended that Anti-HHV6A is more effective in the differential diagnosis and that it should be studied with new biomarkers that show axonal damage in particular. There is a need for new multicenter studies with larger number of cases related to Anti-flotillin in the differential diagnosis.

KEYWORDS: Demyelinating Diseases, Pseudotumor Cerebri, Human Herpes Virus, Flotillin, Neurofilament Light Chain

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	i
ETİK BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ	ix
FOTOĞRAF LİSTESİ	xi
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xii
TEŞEKKÜR	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Multipl Skleroz	3
2.1.1 Demografik Özelliklerin MS ile İlişkisi	5
2.1.2 MS Patolojisi	7
2.1.3 MS Tedavisi.....	11
2.2 Nöromyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (NMOSD)	12
2.2.1 NMOSD Patolojisi.....	13
2.3 Psödotümör Serebri (PTS).....	14
2.3.1 PTS Patolojisi	15
2.3.2 PTS Tedavisi	16
2.4 İnsan Herpes Virüsleri (HHV).....	17
2.4.1 Epstein Barr Virüsü (EBV)	19
2.4.2 İnsan Herpes Virüsü Tip 6A (HHV6A).....	22
2.5 Nöronal Otoantikorlar ve Biyobelirteçler	24
2.5.1 Aquaporin 4 (AQP4)	24
2.5.2 Nörofilament Hafif Zincir (NfL)	25
2.5.3 Nörit Büyüme İnhibitörü-A (Nogo-A)	26
2.5.4 Flotillin1/2	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1 Hastaların Seçimi ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	29
3.2 BOS Örneklerinin Alınması, -20 C°'de Saklanması.....	30
3.3 ELISA Yöntemi	30
3.4 Anti-Aquaporin-4 ve Anti-Flotillin'in İndirekt Floresan Antikor (IFA) Yöntemi ile Belirlenmesi.....	32
3.5 Verilerin Girişi, Analizi ve İstatistiksel Değerlendirme	38
4. BULGULAR	40
4.1 Tüm Katılımcıların Genel Değerlendirilmeleri	40

4.1.1 Cinsiyet ve Yaş Dağılımları	40
4.1.2 OKB, EDSS ve IgG İndeks	42
4.1.3 Anti-Viral IgG Otoantikor Dağılımları.....	44
4.1.4 Anti-EBV ve Anti HHV6A IgG Otoantikor Seviyeleri	45
4.1.5 Anti-Flotillin ve Anti-AQP4 IgG Otoantikor Dağılımları.....	46
4.1.6 NfL ve Nogo-A Seviyeleri	47
4.2 Demiyelinizan ve PTS Hastalık Gruplarının Karşılaştırılması.....	49
4.3 MS, NMOSD ve PTS Gruplarının Karşılaştırılması	68
4.4 Veriler Arasındaki İlişkinin Korelasyon Analizi ile Değerlendirilmesi ..	90
5. TARTIŞMA	96
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	107
7. KAYNAKLAR.....	108
8. EKLER.....	117



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. MS'in Alt Tipleri.....	4
Şekil 2.2. Ülkelerin Kullandıkları MS Tanı Kriterleri (5)	5
Şekil 2.3. Güncel 2022 Yılı MS Prevalansı (5)	7
Şekil 2.4. EBV'nin MS'i Tetikleme Mekanizmaları (84)	20
Şekil 3.1. ELISA Test-Standart Solüsyonlarının Çok Yoğundan Az Yoğun Konsantrasyona Doğru Hazırlanması.....	31
Şekil 3.2. IFA Test Slaytlarının ve Biyoçip Yapısının Şematize Edilmesi	33
Şekil 3.3. IFA Test Prosedürü-1	34
Şekil 3.4. IFA Test Prosedürü-2	36
Şekil 3.5. IFA Testi-Görüntülenmeye Hazır Biyoçip Slaytları.....	37
Şekil 3.6. Anti-AQP4 ve Anti-Flotillin Floresan Mikroskop Görüntüsü	38
Şekil 3.7. Verilerin Parametrik, Non-Parametrik ve Kategorik Değişkenler Halinde Gruplandırılması.....	39
Şekil 4.1. Analiz Gruplarının Dağılımı.....	40
Şekil 4.2. Tüm Katılımcıların Hastalık Başlangıç Yaşlarına Göre OKB Tipleri.....	43
Şekil 4.3. Olguların Hastalık Başlangıç Yaşlarına Göre OKB Tipleri	55
Şekil 4.4. EBV Negatif/Pozitifliği Gözlenen Olgularda Diğer Otoantikor Pozitiflikleri.....	56
Şekil 4.5. HHV6A Negatif/Pozitifliği Gözlenen Olgularda Diğer Otoantikor Pozitiflikleri.....	57
Şekil 4.6. FLT Negatif/Pozitifliği Gözlenen Olgularda Diğer Otoantikor Pozitiflikleri.....	58
Şekil 4.7. AQP4 Negatif/Pozitifliği Gözlenen Olgularda Diğer Otoantikor Pozitiflikleri.....	59
Şekil 4.8. EBV Negatif/Pozitiflik Gözlenen Olgularda Anti-HHV6A _(A) ve Nogo- A _(B) Otoantikor Seviyeleri	60
Şekil 4.9. HHV6A Negatif/Pozitiflik Gözlenen Olgularda Anti-EBV _(A) ve Nogo- A _(B) Otoantikor Seviyeleri	61
Şekil 4.10. Anti-Flotillin Negatif/Greyzone/Pozitiflik Gözlenen Olgularda Anti- EBV _(A) , Anti-HHV6A _(B) ve Nogo-A _(C) Seviyeleri	62
Şekil 4.11. AQP4 Negatif/Pozitiflik Gözlenen Olgularda Anti-EBV _(A) , Anti- HHV6A _(B) ve Nogo-A _(C) Seviyeleri	64
Şekil 4.12. EBV Negatif/Pozitiflik Gözlenen Olgularda IgG İndeks ve NfL Seviyeleri.....	65
Şekil 4.13. HHV6A Negatif/Pozitiflik Gözlenen Olgularda IgG İndeks ve NfL Seviyeleri.....	66
Şekil 4.14. Anti-Flotillin Negatif/Greyzone/Pozitiflik Olgularda IgG İndeks ve NfL Seviyeleri	67
Şekil 4.15. AQP4 Negatif/Pozitiflik Gözlenen Olgularda IgG İndeks ve NfL Seviyeleri.....	68
Şekil 4.16. Hastalık Gruplarındaki Olguların Hastalık Başlangıç Yaşlarına Göre OKB Tiplerinin Karşılaştırılması	71
Şekil 4.17. Gruplardaki Olguların IgG İndeks Seviyeleri.....	72
Şekil 4.18. Olguların EBV Negatif/Pozitiflik Durumlarına Göre Anti-HHV6A, Anti-FLT ve Anti-AQP4 IgG Pozitiflikleri.....	78

Şekil 4.19. Olguların HHV6A Negatif/Pozitiflik Durumlarına Göre Anti-EBV, Anti-FLT ve Anti-AQP4 IgG Pozitiflikleri.....	79
Şekil 4.20. Olguların FLT Negatif/Greyzone/Pozitiflik Durumlarına Göre Anti-EBV, Anti-HHV6A ve Anti-AQP4 IgG Pozitiflikleri	80
Şekil 4.21. Olguların Anti-AQP4 IgG Negatif/Pozitiflik Durumlarına Göre Anti-EBV, Anti-HHV6A ve Anti-FLT Pozitiflikleri	81
Şekil 4.22. Olguların EBV Negatif/Pozitiflik Durumlarına Göre HHV6A _(A) ve Nogo-A _(B) Düzeyleri	82
Şekil 4.23. Olguların EBV Negatif/Pozitiflik Durumlarına Göre IgG İndeks ve NfL Düzeyleri	83
Şekil 4.24. Olguların HHV6A Negatif/Pozitiflik Durumlarına Göre EBV _(A) ve Nogo-A _(B) Otoantikör Düzeyleri	84
Şekil 4.25. Olguların HHV6A Negatif/Pozitiflik Durumlarına Göre IgG İndeks ve NfL Düzeyleri	85
Şekil 4.26. Olguların Anti-FLT Negatif/Greyzone/Pozitiflik Durumlarına Göre Anti-EBV, Anti-HHV6A, Nogo-A Düzeyleri.....	86
Şekil 4.27. Olguların FLT Negatif/Greyzone/Pozitiflik Durumlarına Göre IgG İndeks ve NfL Seviyelerinin Karşılaştırılması	87
Şekil 4.28. Olguların AQP4 Negatif/Pozitiflik Durumlarına Göre Anti-EBV, Anti-HHV6A, Nogo-A IgG Seviyelerinin Karşılaştırılması	88
Şekil 4.29. Olguların AQP4 Negatif/Pozitiflik Durumlarına Göre IgG İndeksleri ve NfL Düzeylerinin Karşılaştırılması	89

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1. Tüm katılımcıların cinsiyete göre dağılımı	41
Tablo 4.2. Tüm katılımcıların cinsiyet farklılıklarına göre yaş ortalamaları ...	41
Tablo 4.3. Tüm katılımcıların hastalık başlangıç yaşlarına göre dağılımı	42
Tablo 4.4. Tüm katılımcıların cinsiyet farklılığına göre hastalık başlangıç yaşları	42
Tablo 4.5. Tüm katılımcıların OKB tiplerine göre dağılımı	42
Tablo 4.6. Tüm katılımcıların cinsiyet farklılığına göre IgG indeksleri	43
Tablo 4.7. Tüm katılımcıların hastalık başlangıç yaşlarına göre IgG indeksleri	44
Tablo 4.8. Tüm katılımcıların EDSS skorlarına göre dağılımı	44
Tablo 4.9. Tüm katılımcıların Anti-EBV IgG otoantikor pozitiflik/negatiflik durumlarına göre dağılımları	45
Tablo 4.10. Tüm katılımcıların Anti-HHV6A IgG otoantikor pozitiflik/negatifliklerine göre dağılımları	45
Tablo 4.11. Tüm katılımcıların cinsiyet farklılıklarına göre Anti-Viral IgG otoantikor seviyeleri	45
Tablo 4.12. Tüm katılımcıların hastalık başlangıç yaşlarına göre Anti-Viral IgG otoantikor seviyeleri	46
Tablo 4.13. Tüm katılımcıların Anti-Flotillin IgG otoantikor pozitiflik/negatiflik durumlarına göre dağılımları	47
Tablo 4.14. Tüm katılımcıların Anti-AQP4 IgG otoantikor pozitiflik/negatiflik durumlarına göre dağılımları	47
Tablo 4.15. Tüm katılımcıların cinsiyet farklılıklarına göre NfL ve Nogo-A seviyeleri	48
Tablo 4.16. Tüm katılımcıların hastalık başlangıç yaşlarına göre NfL ve Nogo-A seviyeleri	48
Tablo 4.17. Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarındaki olguların dağılımı.	49
Tablo 4.18. Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarındaki olguların yaş ortalamaları	49
Tablo 4.19. Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarındaki olguların hastalık başlangıç yaşlarına göre dağılımları	50
Tablo 4.20. Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarındaki olguların OKB tiplerine göre dağılımları	50
Tablo 4.21. Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarındaki olguların IgG indeks seviyeleri	51
Tablo 4.22. Demiyelinizan hastalık grubundaki olguların EDSS skorlarına göre dağılımları	51
Tablo 4.23. Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarının Anti-EBV IgG otoantikor dağılımları	52
Tablo 4.24. Demiyelinizan ve PTS gruplarının Anti-HHV6A IgG otoantikor dağılımları	52
Tablo 4.25. Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarının Anti-EBV ve Anti-HHV6A IgG otoantikor seviyeleri	53
Tablo 4.26. Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarının Anti-flotillin IgG otoantikor pozitiflik dağılımları	53

Tablo 4.27. Demiyelinizan ve PTS gruplarının Anti-AQP4 IgG otoantikör pozitiflik dağılımları.....	54
Tablo 4.28. Demiyelinizan ve PTS gruplarındaki olguların NfL ve Nogo-A düzeyleri	54
Tablo 4.29. Olguların hastalık gruplarına göre dağılımları	68
Tablo 4.30. Hastalık gruplarındaki olguların yaş ortalamaları.....	69
Tablo 4.31. Hastalık gruplarındaki olguların hastalık başlangıç yaşlarına göre dağılımları	69
Tablo 4.32. Hastalık gruplarındaki olguların cinsiyetlerine göre dağılımları ..	70
Tablo 4.33. Hastalık gruplarındaki olguların OKB tiplerine göre dağılımları ..	70
Tablo 4.34. MS ve NMOSD gruplarındaki olguların EDSS skor dağılımları..	72
Tablo 4.35. Hastalık gruplarındaki olguların Anti-EBV IgG pozitiflikleri.....	73
Tablo 4.36. Hastalık gruplarındaki olguların Anti-HHV6A IgG pozitiflikleri ..	74
Tablo 4.37. Hastalık gruplarındaki olguların Anti-EBV ve Anti-HHV6A IgG seviyeleri	74
Tablo 4.38. Hastalık gruplarındaki olguların Anti-flotillin IgG otoantikör pozitiflikleri.....	75
Tablo 4.39. Hastalık gruplarındaki olguların Anti-AQP4 IgG pozitiflikleri....	75
Tablo 4.40. Hastalık gruplarındaki olguların NfL ve Nogo-A seviyeleri	77
Tablo 4.41. MS olgularında Pearson korelasyon analiz sonuçları	90
Tablo 4.42. NMOSD olgularında Pearson korelasyon analiz sonuçları.....	91
Tablo 4.43. MS olgularında Pearson korelasyon analiz sonuçları	92
Tablo 4.44. MS olgularında Spearman korelasyon analiz sonuçları	93
Tablo 4.45. NMOSD olgularında Spearman korelasyon analiz sonuçları	94
Tablo 4.46. PTS olgularında Spearman korelasyon analiz sonuçları.....	95

FOTOĞRAF LİSTESİ

Sayfa

Fotoğraf 4.1. Anti-AQP4 IgG Otoantikör Negatif/Pozitifliğinin Konfokal Mikroskop Görüntüsü (20X).....	76
Fotoğraf 4.2. Anti-flotillin IgG Otoantikör Negatif/Pozitifliğinin Konfokal Mikroskop Görüntüsü (20X).....	77



KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ADEM	: Akut Dissemine Ensefalomiyelit
ASH	: Antijen Sunan Hücre
AQP4	: Aquaporin-4
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CD4⁺	: Yardımcı T hücreleri
CD8⁺	: Sitotoksik T hücreleri
CD4⁺CD25⁺	: Düzenleyici T hücreleri
CMV	: Sitomegalovirüs
EAE	: Deneysel Otoimmün Ensefalomiyelit
EBV	: Epstein Barr Virüs
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FITC	: Fluorescein-5 isothiocyante
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
HHV	: İnsan Herpes Virüsü
HHV8	: Kaposi Sarkomu
HHV6A	: İnsan Herpes Virüsü Tip 6A
HRP	: Horse Radish Peroksidaz
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
IgG	: İmmunglobülin G
IFA	: İndirekt Floresan Antikor
IFNγ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
JAM-A	: Junctional Adhesion Molekül-A
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KİS	: Klinik İzole Sendrom
LP	: Lomber Ponksiyon
MAG	: Miyelinle İlişkili Glikoprotein
Maks	: Maksimum Değer
MBP	: Miyelin Bazik Protein
MHC II	: Majör Doku Uygunluk Kompleksi Sınıf II
Min	: Minimum Değer

MOG	: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
n	: Frekans/Kişi sayısı
nm	: Nanometre
Nf	: Nörofilamentler
NfL	: Nörofilament Hafif Zincir
NMO	: Nöromiyelitis Optika
NMOSD	: Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu
Nogo-A	: Nörit Büyüme İnhibitörü-A
NgR1	: Nogo Reseptör 1
OD	: Optik Yoğunluk
OKB	: Oligoklonal Bant
ON	: Optik Nörit
PBS	: Fosfat Tamponu
PG/ML	: Pikogram/Mililitre
PLP	: Proteolipid Protein
PPMS	: Primer Progresif Multipl Skleroz
RİS	: Primer Progresif Multipl Skleroz
RRMS	: Relapsing-Remitting Multipl Skleroz
SIMOA	: Tek Molekül Protein Tespiti
SPMS	: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
Std	: Standart Sapma
STD	: Standart Solüsyonu
TDL	: Tümefaktif Demiyelinizan Lezyon
Th1	: T helper 1
TM	: Transvers Miyelit
VCAM-1	: Vasküler Hücre Yapışma Molekülü-1
VZV	: Varicella-Zoster Virüsü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca akademik anlamda ve tezimde bana içtenlikle yol gösteren, pozitif enerjisiyle ve her zaman güler yüzüyle çalışmaktan keyif aldığım, ‘Canım Hocam’ diye hitap ettiğim, sevgili tez danışmanım *Doç. Dr. Şule AYDIN TÜRKOĞLU’na*

Sinirbilim Anabilim Dalının açılmasına öncülük eden, aynı zamanda Ana Bilim Dalı Başkanımız olan, tezim boyunca yardımlarını ve fikirlerini esirgemeyen, iyi bir akademisyen olma yolunda bana örnek olup her konuda yol gösteren, hem insani hem de bilimsel açıdan tecrübelerini içtenlikle paylaşan değerli hocam *Prof Dr. Erol AYAZ’a*

Tez sürecinde desteğini esirgemeyen Nöroloji Bölümünün baş tacı olan kıymetli hocam *Prof. Dr. Serpil YILDIZ’a*

Tezimin her aşamasında desteğini, bilgisini ve tecrübesini benden esirgemeyen, ikinci tez danışmanım gibi beni yönlendiren, çalışkanlığıyla bana örnek olan, ‘İleride senin gibi bir akademisyen olmak isterim’ dediğim canım ablam *Dr. Şeyda KARABÖRK’e*

Doktora sürecimde tüm destekleriyle yanımda olan ve beni motive eden özellikle de tez sürecimin her adımında bana destek olan ve hep yanımda olan dostum *Firdevs ULUÇ’a*

Sinirbilim AD Öğretim Üyesi Hocalarıma

Nöroloji Bölümü Asistanlarına ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm olgulara

Doktora sürecimde birlikte yol aldığımız değerli Arkadaşlarıma

Doktora eğitimim boyunca bize kapılarını açan ve pek çok yöntem öğrendiğim kıymetli *DEHAM çalışanlarına*

Tez projemi destekleyen *BAİBÜ Bilimsel Araştırmalar Projeler (BAP) Birimi’ne*

Tüm hayatım ve eğitimim boyunca sevgilerini esirgemeyen, bana her daim inanan hayattaki en büyük ve daimî destekçilerim olan *Sevgili ANNE VE BABAMA, Canım kardeşim KENAN’A* ve artık hayatımın en anlamlı sığınağı olan *Sevgili Eşim SERKAN’a* sağladıkları tüm destek için çok teşekkür ederim...

1. GİRİŞ

Multipl skleroz (MS); merkezi sinir sisteminin (MSS) en sık görülen otoimmün, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalığıdır. Daha önceleri MS'in alt tipi olarak bilinen Nöromyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (NMOSD) Aquaporin-4'e (AQP4) karşı oluşturulan nöronal otoantikörlerin keşfedilmesiyle MS'den ayrılmıştır. Fakat NMOSD hastalarında da Anti-AQP4 negatifliği gözlenebilmektedir. Bu durumda, tanı aşamasında karışıklığa sebep olan benzer semptomlara sahip bu iki demiyelinizan hastalığın ayırıcı tanısında kullanılabilecek yeni nöronal otoantikörlere ve biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

MS etiyolojisinde en çok suçlanan etken çocukluk ve yetişkinlikte sıklıkla görülen ve nörotropizmi olan viral ajanlardır. Epstein Barr virüsü (EBV) ve İnsan Herpes virüsü Tip 6A (HHV6A) bu ajanların başında gelmektedir. Bu ajanlar MS ve NMOSD tanısında rutinde bakılmamakta ve hastalık etiyolojisindeki ve prognozundaki etkileri halen tam olarak bilinmemektedir. MS ve NMOSD tedavisinde bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların kullanımı, yaşam boyu konak hücrelerinde latent durumda kalabilen virüslerin yeniden aktifleşerek, MS ve NMOSD seyrini daha da kötüleştirebilir.

MS ve NMOSD ayırt edici tanısında yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır ve viral otoantikör pozitif hastalarda bu belirteçlerin seviyelerinde ne gibi değişikliklerin olabileceği henüz bilinmemektedir. MS ve NMOSD olgularında nöronal otoantikörlerin ve biyobelirteçlerin, Anti-EBV ve Anti-HHV6A IgG otoantikör pozitifliği ile ilişkisinin aynı anda gösterildiği bir çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır.

Çalışmamıza, 'Herpes virüsler ve nöronal otoantikörler arasındaki ilişkinin tespiti ile bu hastalıkların tanındaki ayırt edici özellikleri belirlenebilir mi?' araştırma sorusuyla yola çıkılmıştır.

Çalışma hipotezleri ise aşağıdaki şekildedir:

1. Tespit edilecek ortak veya ayırt edici bir nöronal antikör/biyobelirteç veya virüs varlığı MS ve NMOSD'nin ileri evrelere geçmesine/geç komplikasyonlarının oluşmasına engel olabilir.

2. MS ve NMOSD, nörit büyüme inhibitörü A (Nogo-A) seviyesi, Herpes virüslerden birinin pozitifliği ile ilişkili bulunabilir.
3. NMOSD hastalığında bilinen Anti-AQP4 pozitifliğinin yanı sıra Anti-AQP4 ile ilişkili olduğu bilinen Nogo-A seviyesinin de artması beklenmektedir.
4. Anti-flotillin antikör pozitiflik yüzdesi, MS hastalarında diğer olgulara göre daha fazla saptanabilir. Bu durumda, ayırıcı tanıda kullanılabilecek yeni bir biyobelirteç olabilir.
5. MS hastalarının BOS ve serum örneklerinde arttığı bilinen nörofilament hafif zincir (NfL) düzeyinin NMOSD hastalarında da artması beklenmektedir.

Bu hipotezler doğrultusunda bu çalışma ile; MS ve NMOSD tanısı almış kişilerde Herpes virüsleri (Anti-EBV ve Anti-HHV6A) ile nöronal otoantikörler (Anti-AQP4 ve Anti-flotillin) ve hasar biyobelirteçleri (NfL ve Nogo-A) arasındaki ilişkinin tespit edilmesi amaçlanmaktadır.

Bu amaç doğrultusunda, MS ve NMOSD hastalıklarında Herpes pozitifliklerinin belirlenmesi, yeni nöronal biyobelirteçlerinden Anti-flotillin, NfL ve Nogo-A'nın MS ve NMOSD olgularındaki varlığının/rolünün tespit edilmesi, MS ve NMOSD olgularının akut semptom göstermesi ile bu biyobelirteçler ve Herpes virüs pozitiflikleri arasındaki bağlantının bulunması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Demyelinizan hastalıklar, bağışıklık sisteminin beyindeki sinir liflerini, optik sinirleri, omuriliği çevreleyen ve miyelin adı verilen koruyucu kılıfa zarar verdiği hastalıklardır. Miyelin kılıf hasar gördüğünde, sinir iletimi yavaşlar, durur ve bu süreçte farklı nörolojik sorunlar ortaya çıkabilmektedir. İnflamatuar demiyelinizan hastalıklar; akut veya kronik bir inflammatuar sürecin arka planında ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. Genellikle beyaz maddede bulunan demiyeline plaklar serebral, serebellar korteks ve beyin sapı çekirdeği gibi gri maddede de mevcut olabilmektedir. Hastalık sürecinin etkinliği, devam eden miyelin yıkımından kaynaklanan lezyonların varlığı ile izlenir. Demyelinizan hastalıklarda heterojen olarak kendini gösteren immünopatoloji, hastalığın kliniğinin anlaşılması, hastalık seyrinin izlenmesi ve hastalar için bireysel olarak en uygun tedaviyi bulmak için önemlidir (1).

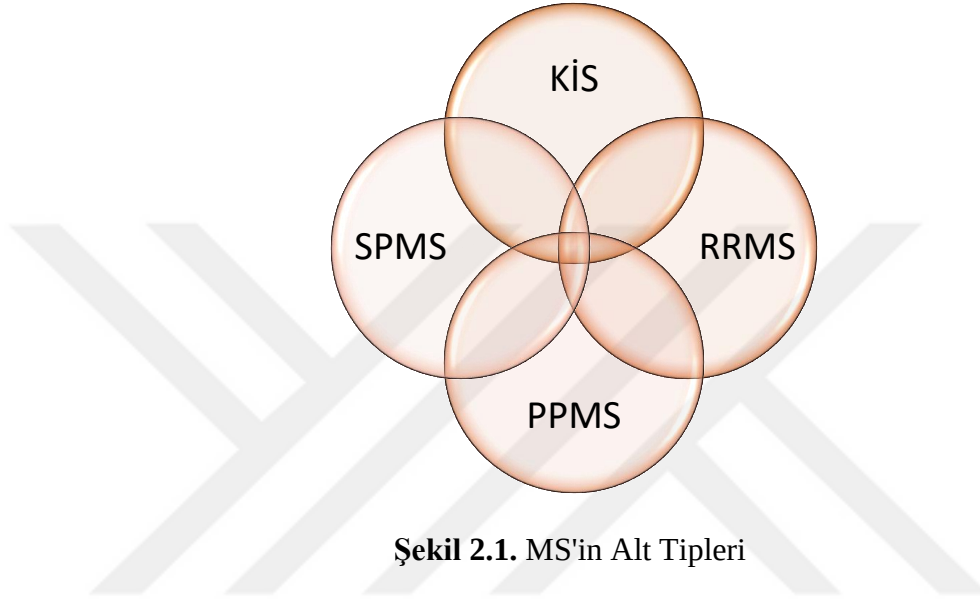
2.1 Multipl Skleroz

MS; MSS’de en sık görülen otoimmün hastalıklarından biri olan kronik, inflammatuar, immün aracılı demiyelinizan bir nöropati ve nörodejeneratif hastalıktır (2,3). İlk kez Jean-Martin Charcot tarafından 1868 yılında tanımlanmıştır. Halen kesin olarak bilinmeyen sebeplerden dolayı bağışıklık sisteminin sinirlerin etrafını saran miyelin kılıf hücrelerine saldırması sonucu oluşmaktadır. Sıklıkla 20-30’lu yaşlarda ortaya çıkar ve dünyada yaklaşık 2,5 milyon insanı etkilediği bilinmektedir. Dünyada insidansı 2.0-9.6/100.000 arasında değişmektedir.

Kas zayıflığı, güçsüzlük, ataksi, spastisite, duyu kaybı, uyuşukluk, diplopi, yürüme bozukluğu, görme bozukluğu, hareket kabiliyetinde azalma, yorgunluk, üriner ve mesane disfonksiyonlarına sebep olarak hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (3).

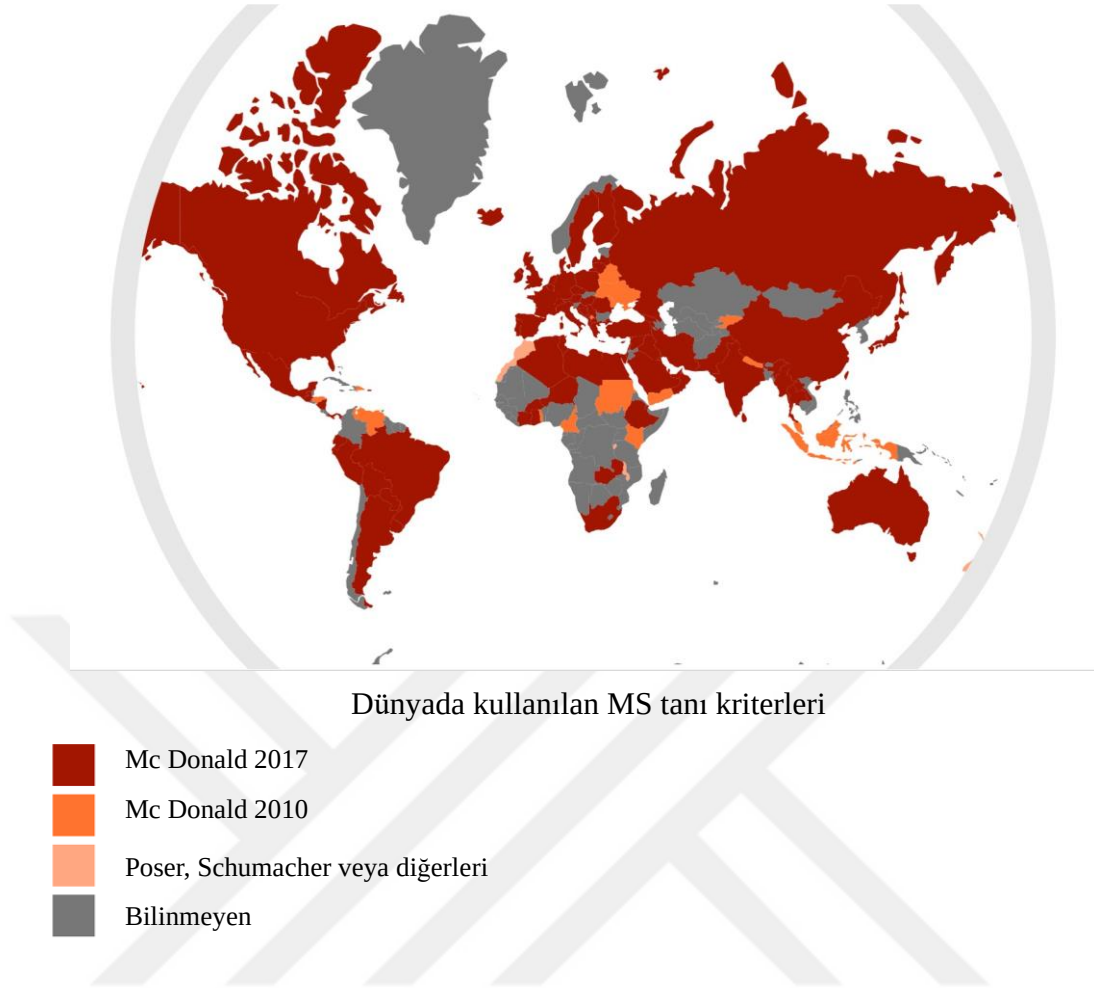
MS’in, 2013 yılında dört farklı alt tipi tanımlanmıştır. Genellikle ilk olarak inflamasyona bağlı demiyelinizasyonun gerçekleştiği ancak zamanda yayılımın gerçekleşmediği klinik izole sendrom (KİS) şeklinde ortaya çıkar, daha sonra hastaların %80-85’i atak ve kısmi/tam iyileşmenin gözlendiği relapsing-remitting MS (RRMS)’e dönüşür. RRMS hastaları nörolojik düşüş ve beyin atrofisinin zamanla ilerlediği ve bunun aksine Manyetik Rezonans Görüntüleme’deki (MRG)

inflamatuvar lezyonların azaldığı sekonder progresif (SPMS) formuna ilerler. Hastaların %10-15'lik diğer kısmı da başlangıçtan itibaren giderek kötüleşme kaydeden primer progresif MS (PPMS)'e dönüşmektedir. MS'in alt tipleri Şekil 2.1'de gösterilmektedir. RRMS tipi başlangıcı en sık 20'li yaşlarda görülürken, SPMS ve PPMS tiplerinin başlangıcı en sık 40'lı yaşlarda görülmektedir (4). Bu nedenle geç başlangıçlı olguların prognozunun erken başlangıçlı olgulara göre daha hızlı ilerlediği bilinmektedir.



KİS, Klinik İzole Sendrom; RRMS, Relapsing-remitting MS; SPMS, Sekonder Progresif MS; PPMS, Primer Progresif MS

MS tanısı en son 2017'de güncellenen McDonald kriterlerine göre konulmaktadır. Tanı kriterleri klinik tablo, MRG, oligoklonal bant varlığı (OKB) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinin değerlendirilmesini içermektedir. Tanıda lezyon varlığı ve bu lezyonların meydana getirdiği klinik tablonun zamanda ve mekânda dağılımı gerekmektedir. Ayrıca klinik ve ek testlerle diğer hastalık şüpheleri de dışlanabilmektedir. Klinik ve MRG de belirgin özellikleri olmadığından dolayı KİS olgularında tanı güçlükleri çok fazla yaşanmaktadır. KİS, MS fenotipine dahil edilmekte fakat radyolojik izole sendrom (RİS), MS olarak kabul edilmemekte ve bu iki olgu tipinde de radyolojik ve klinik takip gerekmektedir. Uluslararası MS federasyonu sitesinin yayınladığı güncel dünya genelinde sıklıkla kullanılan MS tanı kriterleri Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Ülkelerin Kullandıkları MS Tanı Kriterleri (5)

Klinik ve radyolojik takibin yanı sıra 1983 yılında geliştirilen tanı kriterlerine laboratuvar bulgularının da eklenmesi OKB ve IgG indeks gibi biyobelirteçlerin MS olgularında ilk atakta dahi tanı koyulabilme ihtimalini artırmıştır. OKB pozitifliği ve yüksek IgG indeks seviyesi MS tanısı için önemli verilerdir. OKB Tip 2 ve Tip 3 pozitiflik immünolojik aktivasyon varlığını göstermektedir. IgG indeksi ise BOS ve serumda eş zamanlı olarak ölçülen IgG düzeyinin albümin seviyesine oranı ile hesaplanmaktadır. OKB pozitifliği ve IgG indeksi intratekal IgG varlığını yansıtmaktadırlar. Bu iki kriter MS tanısı için çok önemli olmasına rağmen başka hastalıklarda da görülebilmeleri sebebiyle MS'e özgü olmadıkları için MS tanısında yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.1 Demografik Özelliklerin MS ile İlişkisi

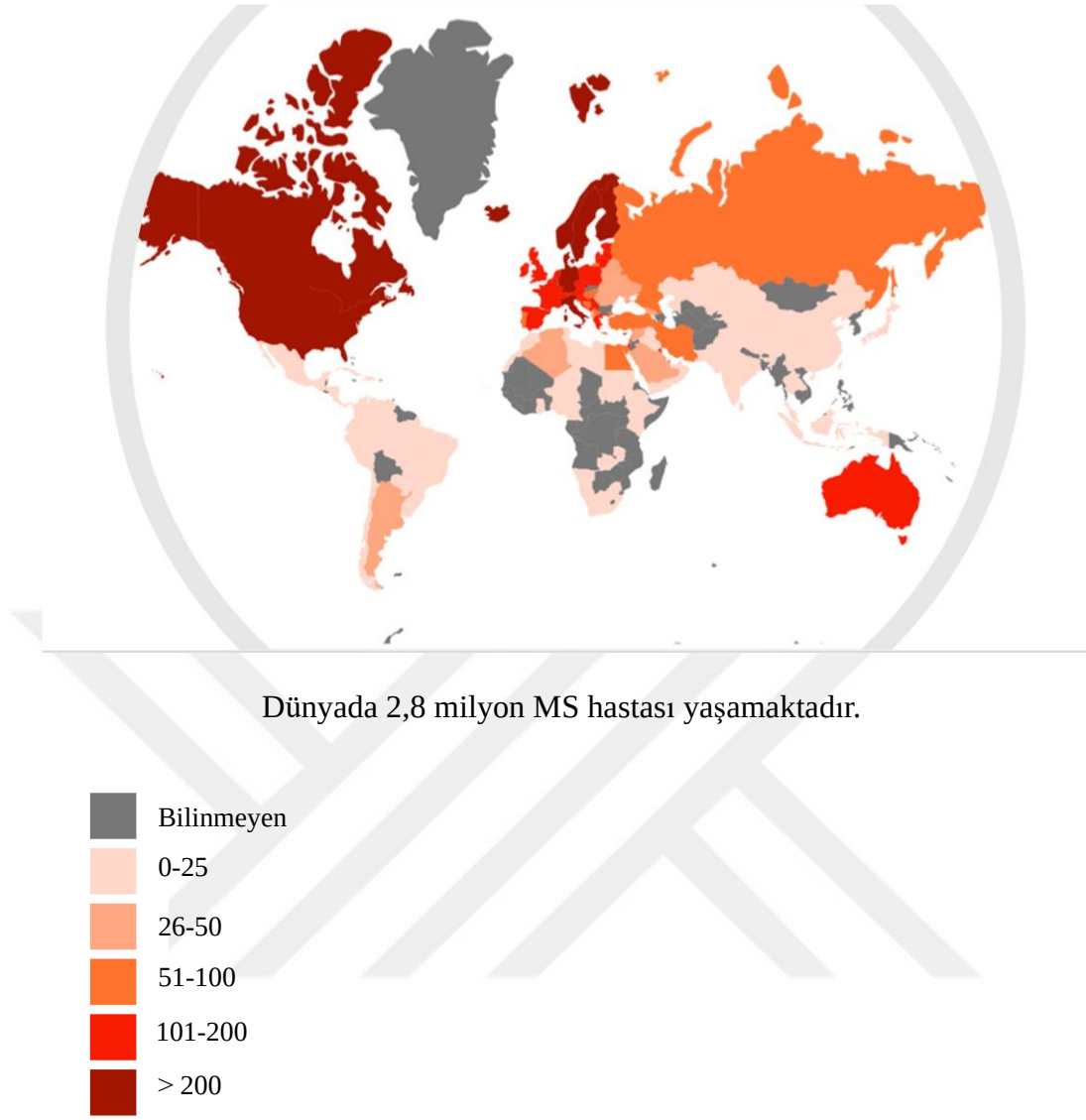
Demografik özelliklere bakıldığında, yaş, cinsiyet, ırk, sigara kullanımı, obezite ve D vitamini düzeyinin MS hastalığı seyri ile ilişkisi sıklıkla araştırılmaktadır. MS hastalık semptomları genellikle ilk defa 20'li yaşlarda

görülmesine rağmen 40-50 yaşlarda da görülebilmektedir. Ortalama hastalık başlangıç yaşı 32'dir (6). Erken başlangıçlı MS hastalarında görülen özürlülük durumu, geç başlangıçlı hastalarda görüldenden daha hızlı ilerlemektedir. Bunun yanı sıra, erken yaşta hastalık başlangıcı KİS'ten MS'e dönüşüm riskini artırırken, özürlülüğün ilerleme riskini azaltmaktadır (7,8).

MS hastalığı kadın popülasyonunda erkeklere oranla iki kat daha fazla görülmektedir (6). Cinsiyet farklılığının etkilerini inceleyen çalışmaların bir kısmı erkeklerde daha erken başlangıçlı özürlülük ve KİS'ten MS'e dönüşümün daha sık gözlemlendiğinden bahsetmekte iken (7,9), bazı çalışmalar cinsiyet farklılığının etkisinin olmadığını öne sürmektedirler (10).

Siyah ırkta MS hastalığı genellikle daha geç yaşlarda başlamakta ve özürlülük ve hastalık ilerlemesinin daha hızlı olduğu bildirilmektedir (11).

Tropikal bölgelerde MS daha az görülmektedir. Ekvatordan uzaklaştıkça MS riskinin arttığı bilinmektedir. Dünya genelinde MS'li insan sayısının 2013'te 2,3 milyondan 2020'de 2,8 milyona çıktığı ve bu sayının 100.000'de 39,5 kişiye tekabül ettiği tahmin edilmektedir. 75 ülkeden toplanan insidans verilerinde yılda 100.000 kişide 2,1 oranındadır (6). Uluslararası MS federasyonu sitesinin 2022 yılında yayınladığı dünyadaki güncel MS prevalansı Şekil 2.3'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Güncel 2022 Yılı MS Prevalansı (5)

Turuncu ve kırmızı tonlarında gösterilen anahtarda, her ülkedeki 100.000 nüfus başına düşen MS dağılımını göstermektedir. Gri renkle gösterilen ülkelerin verileri mevcut değildir.

D vitamini düşüklüğü, sigara kullanımı ve obezite gibi çevresel faktörlerin MS yatkınlığını artırdığı ve bu etkenlerin hastalık prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (12–15).

2.1.2 MS Patolojisi

MS patolojisi nörodemyelinizasyon, aksonal hasar, gliosis ve inflamasyon ile karakterizedir. Bu demiyelinizasyonlar genellikle beyaz cevherde lateral

ventrikül civarında veya optik sinirlerde oluşan lezyonlar şeklinde yerleşim göstermektedir. Gri cevherde de lezyonlar oluşabilmekte ve özellikle kortikal bölgede oluşan lezyon derecesi akson hasarının ilerleyerek nöron ölümlerine sebep olduğunu gösteren hastalığın progresyon seviyesini işaret etmektedir (16).

MS patolojisinde kabul gören teorilerden en yaygın olanı ‘dıştan-içe’ hipotezidir. Bu hipoteze göre doğal bağışıklık yanıtı hücrelerinin görev aldığı periferik otoreaktif bağışıklık hücreleri kan beyin bariyerini (KBB) aşarak MSS’ye girmektedir. Bilindiği üzere MSS ‘immün korunaklı bölge’ olarak bilinmektedir. Bunun sebebi, bağışıklık hücrelerinin MSS’ye girişinin birtakım bariyerler tarafından engellenmesidir. MS patolojisinde bu hücrelerin MSS’ye sızması için KBB’nin yapısında bozulmalar olduğu düşünülmekte, fakat bu bozulmanın asıl sebebi henüz bilinmemektedir (17).

Periferik otoreaktif T hücrelerinin MSS’ye yönelimi için, bilinmeyen tetikleyiciler tarafından aktive edilmeleri ve bu aktivasyondan da önce timusta bulunan klonal delesyon sürecinden ve periferde bulunan işlevsiz düzenleyici mekanizmalardan kaçmaları gerekmektedir. Sağlıklı bireylerde bu düzenleyici mekanizmaların otoreaktif T hücrelerini kontrol altında tutabildiği, MS hastalarında ise bu mekanizmanın bozulduğu düşünülmektedir (18). Bu hücrelerin MSS’ye girdikten sonra miyelin kılıf ve oligodendrosit hasarlanmasına katkı sağladıkları ve böylece gliosis, nöro-aksonal hasar ve inflamasyon oluşumuna sebep oldukları düşünülmektedir (19).

MS patolojisinde bir diğer öne sürülen mekanizma ‘içten-dışa’ hipotezidir. Bu hipotezde, perifer kaynaklı herhangi bir inflamasyon oluşumunun gerçekleşmediği ve hastalığın başlangıcındaki miyelin kılıf ve oligodendrosit hasarlanmalarının, MSS antijenlerinin salınımına yol açtığı öne sürülmektedir. Bu durumun miyelin kılıf proteinlerine karşı otoimmün yanıtın başlamasına ve böylece nöroinflamasyon oluşumuna sebep olduğu düşünülmektedir (19).

Miyelin kılıf yapısında bulunan miyelin bazik proteini (MBP), proteolipid proteini (PLP) ve miyelin oligodendrosit glikoproteini (MOG) gibi miyelin proteinlerinin başlıca otoreaktif hedefler olduğu bilinmektedir. Hem sağlıklı bireylerde hem de MS hastalarında otoreaktif T hücrelerinin bu proteinleri tanıdığı fakat aviditelerinde ve hücre sayılarında farklılıklar olduğu gösterilmiştir (20,21).

MS, T hücre aracılı otoimmün bir hastalıktır. Yani MS'in başlangıcında meydana gelen otoimmün yanıt, T hücre aktivasyonu ve göçünün primer rol aldığı bir süreçtir. İsmi, gelişimini en son tamamladığı yer olan timustan almaktadır. Sitotoksik ($CD8^+$), yardımcı (helper, $CD4^+$), düzenleyici ($CD4^+ CD25^+$) ve bellek T hücreleri olmak üzere dört alt tipe ayrılırlar. T hücreleri immün yanıtta önemli rolleri olan lenfosit kümesine ait hücrelerdir. Özellikle T helper 1 (Th1) hücrelerinin yüzeylerinde $CD49$ (alfa) ve $CD29$ (beta)'dan oluşan $\alpha4\beta1$ isimli bir integrin dimeri olan VLA-4'ü bol miktarda eksprese etmeleri ve bunların vasküler hücre yapışma molekülü-1 (VCAM-1) ile etkileşimi sonrası bu hücrelerin MSS'ye sızdığı bilinmektedir. Bu olay, MS patolojisinin ilk adımı olarak kabul edilmekte ve $CD4^+$ Th hücrelerinin miyelin kılıfında bulunan antijenlere karşı başlattığı bir otoimmün yanıtın tetiklenerek inflamasyonu indüklediği ve nörodejeneratif süreci başlattığı bilinmektedir. Özellikle MS'in hayvan modeli olarak yaygın bir şekilde kullanılan deneysel otoimmün ensefalomyelitin (EAE), miyelin antijenlerine özgü $CD4^+$ Th hücrelerinin indüklenmesi ile oluşturulması bu bilgiyi güçlendirmektedir (22,23). Ek olarak, MS'in şiddetiyle $\alpha4$ ekspresyonu arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiş ve MS tedavisinde kullanılan Natalizumab'da VLA-4 bloke edilerek T hücrelerinin beyne sızması engellenerek ve böylece miyelin proteinine saldırımlarının önüne geçilmiştir. $CD4^+$ Th hücrelerinin alt kümeleri olan Th1 ve Th17 hücrelerinin EAE modelini indüklemeye görev aldığı bilinmektedir. Th1 hücreleri interferon gama ($IFN-\gamma$) sitokini salgılar, Th17 hücreleri ise interleukin 17 (IL-17) salgılar. MS'li olguların lezyon bölgelerinde Th1 hücresi ve bu hücrenin salgıladığı $IFN-\gamma$ sitokininin artan miktarda bulunduğu bildirilmiştir. MS patolojisinde Th17'nin ensefalitojenik özelliğini stabilize eden IL-23'ün (24) ve dolayısıyla IL-17'nin (25) varlığı ayrıca gösterilmiştir. MS lezyonlarında artan Th17 hücrelerinin hastalığın ilerlemesinde, terapiye daha dirençli ve oldukça patojenik bir fenotipe sahip olmaya işaret ettiği bildirilmiştir. Ayrıca Th17 hücreleri Th1 fenotipi kazanabilme yeteğine sahiptir ve hem IL-17 hem de $IFN-\gamma$ salınımını gerçekleştirebilir. Bu tip hücreler hem MS hastalarının MSS dokusunda hem de BOS ve serumunda bulunmuştur (26,27). Th hücrelerinin yanı sıra MS lezyon bölgelerinde $CD8^+$ T hücrelerinin baskınlığı da gözlenmektedir. Ayrıca progresif MS patolojisinde ise MSS'de ayrı ayrı konumlanmış B hücreleri ile

mikroglia ve astrositler gibi doğal bağışıklık sistemi hücrelerinin yanıtı yer almaktadır (23).

MS T hücre aracılı otoimmün hastalık olarak bilinmesine rağmen B hücrelerinin de immün yanıt oluşumuna önemli katkıları bulunmaktadır. B hücreleri, B lenfositleri olarak da bilinen beyaz kan hücreleridir. Adaptif bağışıklık sisteminin bir parçası olup hümmoral bağışıklık yanıtında görev alır. B hücreleri memelilerin kemik iliğinde pro-B hücrelerinden olgunlaşmamış naif B hücresine farklılaşır. Bu aşamada otoreaktif hücre gelişimini engelleyen kontrol mekanizmalarından geçer ve kemik iliğinden geçiş hücresi olarak ayrılır. Bu kontrol mekanizmalarında hata olabilmekte ve sağlıklı bağışıklık hücrelerinin arasında otoreaktif B hücreleri bulunabilmektedir. Henüz olgunlaşmamış bu naif hücreler ikincil lenfoid organa (lenf nodu) gelerek hücre membran yüzeyinde tek antijenik özelliğe sahip bir antikor eksprese eden olgun naif B hücrelerine farklılaşırlar. Naif veya bellek B hücreleri antijen tarafından aktive edildiklerinde çoğalır ve plazmablastlar veya plazma hücrelerine farklılaşarak antikor üretirler. Bu antikorlar, plazma membranında eksprese edilen ve hücre reseptörü olarak işlev gören immunoglobünlerdir. B hücrelerinin antikor üretiminin yanı sıra antijen sunan hücre (ASH) görevleri de vardır. Diğer yandan antikor üretimi olmaksızın T hücre bağımlı immün yanıt düzenlemesinde ve T hücreleriyle birlikte yaptığı iş birlikleri gibi bir takım efektör işlevleriyle de bilinen B hücrelerinin olup, pro ve anti inflamatuvar sitokin salınımı ile de B lenfositlerinin MS patolojisine dahil oldukları bilinmektedir. Ayrıca T hücre çoğalmasını inhibe ederek ve anti inflamatuvar sitokin salınımı ile otoimmün yanıtı baskıladığı da bilinmektedir (28). B hücrelerinin MS patolojisinde BOS'ta OKB varlığı, lezyon çevresinde antikor ve komplemanların birikmesi ve klonal genişlemesi başlıca gözlenen durumlardandır. SPMS hastalarının %40'ında özellikle inflamasyonlu meninkslerde lenfoid benzeri B folikülleri saptanmıştır. Daha agresif ilerleyen hastalık seyrinde ise B, T ve plazma foliküllerinin subaraknoid boşlukta lokalizasyonu gözlenmektedir. Rituximab, Ocrelizumab ve Ofatumumab gibi ilaçlar B hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve dört transmembran proteinden oluşan CD20'ye karşı verilen monoklonal antikor tedavileridir (28,29).

MS patolojisi de diğer hastalıklarda olduğu gibi genetik ve çevresel faktörlerin etkisindedir. Genetik faktörlerden en çok MS risk aleli HLA-DR15 ve otoreaktif T hücrelerin farklılaşmasında veya efektör işlevinde rol alan genler

suçlanmaktadır. Bu genler kısmen patojenik T hücre alt kümelerinin farklılaşmasını ya da efektör işlevlerinin modülasyonunu sağlar. Örneğin IL-2 ve IL-7 reseptör alt tipleri olan IL-2RA ve IL-7RA tanımlanan genler arasındadır. Diğer bir MS risk aleli olan HLA-DR2b'nin (DRB1*1501b, DRA1*0101a) ise EBV antijen sunumunun anormal düzeyde seyretmesine, anti-EBV reaktivasyonuna ve otoimmün yanıtı taklit edebilmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir (30). Diğer yandan, ASH'lerde bulunan ve immün yanıtın başlatılmasında rol alan majör doku uygunluk kompleksi (MHC) Sınıf II allellerindeki varyasyonlar da MS'e duyarlılığı artırmaktadır. Çevresel faktörlerden ise en çok suçlanan çocukluk çağı obezitesi, sigara kullanımı, D vitamini eksikliği ve viral enfeksiyonlardır.

2.1.3 MS Tedavisi

MS'li bireylerde aksonal kaybın hastaların özürllülük, yorgunluk, bilişsel işlev bozukluğu derecesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Akson kaybına neden olan mekanizmalar çözülmekle birlikte, MS'in nedeni tam olarak bilinmemektedir. Aksonal kayıp derecesini gösteren bir biyobelirteç varlığının, hastalık progresyonu, özürllülük derecesi ve tedavi yanıtı hakkında bilgi verebileceği düşünülmektedir (31). Günümüzde, MS tedavisinde genellikle glukokortikoidler gibi bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar kullanılmaktadır. MS tedavisinde ilk kullanılan ilaç IFN-β'dir. IFN-β, virüsle enfekte olmuş fibroblastlardan üretilen antiviral sitokinlerden biridir. Fakat bu ilaçların kullanımı vücudu tümör ve enfeksiyonlara karşı savunmasız bırakmakta veya latent durumda olan virüslerin yeniden aktive olmalarına sebep olabilmektedir (16). Bu sebeple, hastalığı modifiye edici modern tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tedaviler miyelin kılıfın yapısında bulunan antijene karşı aktive olan, immün hücre göçünü düzenleyen ve böylece lezyon oluşumunu azaltan tedavilerdir. Bu tedavilerde, başta T ve B hücreleri olmak üzere immün yanıtta görev alan hücreler hedef alınmaktadır. Örneğin Natalizumab tedavisiyle anti-α4 antikoru olan VLA-4 bloke edilir ve böylece Th1 hücrelerinin MSS'ye sızmasını sağlayan bu yolun inhibisyonu, MS'in başlangıcında gerçekleşen bu olayı engeller (32). Bu tip ilaçların enfeksiyon başlangıcından itibaren ilk 5 yıl içinde uygulanmasının etkili olabileceği söylenmiştir ve PPMS'liler için onaylanan tek ilaç olan Okrelizumab tedavisinin 15 yıllık hasta öyküsü olan MS'lilerde etkisinin az olduğu gözlenmiştir. Bu gibi durumlardan dolayı yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç

duyulmuş ve son zamanlarda hastalık modifiye edici tedavilere ek olarak, endojen remiyelinizasyonunu güçlendiren tedavilere odaklanılmıştır. Bu tedaviler rejenerasyonu teşvik ederek miyelin kılıfını güçlendirmeyi ve hastalık seyrini yavaşlatmayı hedeflemektedir (4). Bu tarz yeni tedavilerin geliştirilebilmesi oldukça önem taşımaktadır. Bunun için öncelikle MS patolojisinde otoimmüniteyi başlatan sorumlu antijenlerin tanımlanabilmesi gerekmektedir.

2.2 Nöromyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (NMOSD)

Nöromyelitis optika ilk olarak 1894'te Eugene Devic ve Fernand Gault tarafından tanımlanmıştır. Devic, 45 yaşındaki bir kadın hastasında genel asteniye ek olarak inatçı bir baş ağrısı ve depresyon nedeniyle kendisine gelen vakasını bildirmiştir (33). Bu bildiride, hastasında idrar retansiyonu, tam parapleji ve körlük gelişiminin gözlenmesinden sonra öldüğünü belirtmiştir. Otopsi sonuçlarında, omurilikte 4-5 cm uzunluğunda ciddi demiyelinizan ve nekrotik lezyonların varlığını saptamıştır. Optik sinirlerde demiyelinizasyon varlığını söylemiş, ancak beynin kapsamlı bir muayenesi ile bu durumu açıklayamamıştır. Bu bildiride Devic, “nöro-miyelit optique” veya “nöroptiko-miyelit” sendromu olarak isimlendirilen patolojik sürecin benzerliğini belirtmiş ve MS'le kıyaslayarak tartışmıştır. Devic'in öğrencisi “De la neuromyélie optique aiguë” isimli tezde 17 vakayı incelemiştir. Bu tür vakalar için önceleri “Devic hastalığı” ismi önerilmiştir. Miyelit ve körlük ilişkisi daha önceleri rapor edilmiştir, ancak “nöromyelitis optica” terimini ilk kez 1943'te Aluizio Marques bilateral körlük ve akut transvers miyelit gelişen iki kadın hastayı tanımladığında kullanmıştır (33).

Nöromyelitis Optika (NMO), tanı kriterleri ilk 1999 yılında oluşturulmuş ve günümüze kadar pek çok değişikliğe uğramıştır. En son 2015'te revize edilmiştir. NMOSD'nin de MS gibi kendi içinde alt tipleri tanımlanmıştır. Bunlar optik nörit (ON), transvers miyelit (TM, akut miyelit), area postrema sendromu (açıklanamayan bulantı, aşırı hıçkırık, kusma), semptomatik narkolepsi (akut diensefalik klinik sendrom) ve semptomatik serebral sendromu (beyin lezyonlarının varlığı)'dur. En sık gözlenen alt tiplerinden ON, bağışıklık sisteminin gözden beyine görsel bilgi taşıyan optik sinir aksonlarının miyelin kılıfı hücrelerine saldırması sonucu bulanık görme ve görme kaybıyla ayırt edilebilen ON ortaya çıkmaktadır. ON'nin atipik formları, diğer inflamatuvar bozukluklarla bağlantılı olarak veya izole olarak ortaya çıkabilmektedir (34). Dünyada tek taraflı

ON görülme sıklığı, yılda 100.000'de 0,94 ile 2,18 arasında değişmektedir (35). Diğer bir NMOSD alt tipi olan TM, bağışıklık sisteminin omurilikte bulunan miyelin kılıf hücrelerine saldırması ile ortaya çıkmaktadır (36,37). TM, immün aracılı bir sürecin omurilikte nöral hasara neden olduğu ve çeşitli derecelerde zayıflık, duyuşal değişiklikler ve otonomik fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanan klinik bir sendromdur (38). TM için etiyolojiler paraenfeksiyöz, paraneoplastik, ilaç/toksin kaynaklı, sistemik otoimmün bozukluklar ve MS veya NMOSD gibi kazanılmış demiyelinizan hastalıklar olarak sınıflandırılabilir. İzole TM hastaları hem MS hem de NMOSD'de yaygın olduğu için tanısız bir ikilem göstermekte olup, aynı zamanda sistemik otoimmün hastalıkların ilk belirtileri de olabilmektedir (39–41). Area postrema sendrom alt tipinde ise genellikle mide bulantısı, kusma ve hıçkırık semptomları gözlenmektedir (42).

BOS'ta eşlenmemiş OKB yokluğu ve beyin lezyonlarının farklı bir etiyolojiye sahip olduklarının ortaya çıkmasıyla ve 2004 yılında NMOSD ilişkili olabilecek otoantikorun keşfiyle hastalık kavramı spektrum olarak genişletildi ve MS'le karışan bu olguların NMOSD oldukları belirlendi. NMOSD, aksonlarda demiyelinizasyona ve ilerledikçe akson kaybına yol açabilen nadir görülen bir otoimmün hastalıktır. NMOSD semptomları MS'e benzemekte, relapslarla seyretmekte ve bu seyir giderek kötüleşmektedir (43,44). Tek bir atak körlük gibi ciddi semptomlara sebep olabilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 4.800 NMOSD vakası olduğu tahmin edilmektedir. NMOSD, Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan nadir hastalık sınıfına girmektedir. Dünya çapında 100.000 popülasyonda 1-10 kişi olarak tahmin edilen prevalansa sahiptir. İnsidans çalışmaları, kadın olgularının sayısının erkeklerden fazla olduğunu göstermektedir. MS'te olduğu gibi NMOSD olgularının sayısı da ırka ve coğrafi bölgeye göre farklılık göstermektedir (45,46).

2.2.1 NMOSD Patolojisi

NMOSD beynin orta hattında da inflamatuvar lezyonlara sebep olabilen, MSS'nin astrositopatik ve Anti-AQP4 ile bağlantılı B hücrelerine bağlı bir hastalıktır. AQP4, ranvier boğumlarında, trans nöronal sinapslarda ve KBB'de bulunan astrosit ayaklarında lokalize olan su kanalları olarak bilinmektedir. Beyin-BOS-kan ara yüzlerinde bulunan pial glia limitans, ependim hücreleri ve koroid pleksus tarafından da tanımlanmaktadır.

AQP4'e karşı antikor üreten B hücreleri MSS dışında aktifleşir ve bozulan KBB'den geçen antikorlar AQP4'e saldırır. KBB bütünlüğünün neden ve nasıl bozulduğu henüz net olmamakla birlikte tetiklenen inflamasyon sonrasında bozulduğu düşünülmektedir. B hücrelerinin yanı sıra T hücreleri de NMOSD patolojisinde görev almaktadır. MSS'nde inflamasyonu tetiklenir ve nötrofil ve eozinofil hücrelerinin birikimine sebep olur. Doğal immün yanıt elemanlarından kompleman birikimin, AQP4 kaybıyla ilişkili olduğu ve AQP4-antikorlarının kompleman sisteminin bir aktivatörü olabileceği öne sürülmektedir (47). Böylelikle inflamasyon uyarılarak zar saldırı kompleksinin oluşumu gerçekleşir ve bunun sonucunda astrositik hasar oluşur. Bunun sonucunda glial fibriler asidik protein (GFAP) salınır. Bu durumda hedef AQP4 olduğu için MS'dekinin aksine miyelin kılıf veya aksonal hasardan ziyade astrositik hasar daha fazla gözlenmektedir (45,48). Aksonal hasar sonrası inflamasyonun tetiklenmesi ile oligodendrositlerin hasarlanması meydana gelir. Miyelin kılıf yapımına katkıda bulunan oligodendrositlerin hasarlanması ile demiyelinizasyon ve sonrasında akson hasarı ve nöronal ölüm gerçekleşmektedir. Ayrıca bu olgularda ventrikülit, hidrosefali ve leptomenenjitte sebep olduğunu düşündürmektedir (49).

NMOSD olgularının yaklaşık 2/3'ünde AQP4 antikor pozitifliği gözlenmektedir (45,49). AQP4 antikor pozitifliği gösteren NMOSD olgularının tedavileri için üretilen ilk onaylı ilaç Eculizumab'dır. İlaç tedavisi sonrası Anti-AQP4 pozitifliği negatifliğe dönüşebilmektedir (45).

MS ve NMOSD karşılaştırıldığında, MS'de daha fazla aksonal hasar gözlenirken NMOSD'de astrosit hasarı gözlenmektedir. MS'de OKB pozitifliği %80-90 civarında iken NMOSD'de %20-30 civarındadır. MS kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görülürken, NMOSD dokuz kat daha fazla görülmektedir.

2.3 Psödotümör Serebri (PTS)

PTS, gerçek bir tümör, enfeksiyon veya hidrosefalinin sebep olmadığı sadece serebrospinal sıvının bileşenleri ile intrakraniyal basıncının artması olarak tanımlanmaktadır. İntraktaniyal basınç, intrakraniyal içeriği dolduran büyük oranda serebral parankim, ve çok daha az ve birbirine çok yakın oranlarda kan ve BOS sıvılarının etkileşimi ile oluşmaktadır. BOS üretimi, BOS emilimine ve intravenöz dolaşıma bağlıdır. Artmış BOS içeriğinin dengesinin bozulması ile BOS emiliminde azalma ve sonucunda BOS üretiminde artış, artmış beyin sıvısı

içeriği ve artan serebral venöz basınç altta yatan muhtemel mekanizma olarak açıklanmaktadır. Bu sendrom genellikle idiyopatik PTS, idiyopatik veya bening intrakraniyal hipertansiyon olarak da adlandırılmaktadır. PTS'nin primer ve sekonder olarak iki tanımı mevcuttur. Primer, tanımlanabilir bir neden bulunmayan olgular, sekonder ise tanımlanabilir ikincil nedenlere sahip olgular için kullanılır. İkincil nedenler arasında örneğin sinüs anomalileri, tromboz, anemi, vitamin A'nın aşırı alımı, polikistik over sendromu ve Addison Hastalığı'ndan söz edilebilir. Genellikle baş ağrısı, görme bozuklukları, körlük, ve nadir de olsa kognitif bozukluk, odyovestibüler ve olfaktör bozukluklar görülebilmektedir (50).

Hastalığın en sık görülme yaş aralığı 15-45 arasında değişmektedir. Genellikle kadınlarda görülür. Erkeklerde görülme oranı %10 civarındadır. Çocuklarda da görülebilmektedir. Obezite oranı yüksektir. Genellikle yetişkinlerde görülme oranı 100.000'de 1-2 iken, obez kadın popülasyonunda bu oran 100.000'de 12-32'ye yükselmektedir. Çağımızda giderek artan obezite insidansı ile birlikte PTS insidansının da arttığı ve dolayısıyla şant ameliyatlarının sayısında artış olduğu vurgulanmaktadır (51).

İlk olarak 1937 yılında Dandy tarafından tanı kriterleri tanımlanmış günümüze kadar pek çok güncelleme yapılmış ve en son 2013'te revize edilmiştir (52). Papil ödem, baş ağrısı, görme kayıpları, bulantı, kusma gibi artmış intrakraniyal basınç semptomları, kraniyal sinir anormallikleri dışında nörolojik muayene, görüntülemelerde beyin parankiminin normal olması, hidrosefali, lezyon, anormal meningeal tutulumu gözlenmesi, MRG'de serebral venöz trombozun gözlenmemesi, BOS içeriğinin anormal seviyeleri, lomber ponksiyon (LP) sırasında BOS açılış basıncının anormal seviyesi (erişkinlerde 250mmsu, çocuklarda 280 mmsu sınırını aşmış olması) kriterlerini taşıyan kişilere kesin tanı konulabilir. Fakat BOS açılış basıncı normal olan diğer tüm kriterleri karşılayan kişilere muhtemel PTS denilebilir (53).

2.3.1 PTS Patolojisi

Tüm varsayılan PTS vakalarında, intrakraniyal venöz drenajın tıkanması veya bozulması, artan intrakraniyal basıncın ve papilödem ile serebral ödem için bir mekanizma olarak düşünülmektedir. Ayrıca doku hipoksileri psödötümör

gelişime sebep olabilir. İntrakraniyal basınç ayakta azalırken yatar pozisyonda artar. İkinma ve öksürme gibi Valsalva manevrası ile intratorasik veya intraabdominal basıncın artmasına sebep olarak epidural venöz pleksusun ve juguler venlerin basıncını artırır. Hastalığın etiyolojisi ve genetik sebepleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (54).

Obezite, PTS'nin en önemli sebeplerinden biri gibi görünmektedir. Obezite yüksek intraabdominal basınç, intratorasik basınç ve sonucunda merkezi venöz basınca sebep olarak PTS'ye yol açmaktadır (55).

Hastalarda Transvers sinüs stenozu da büyük oranda gözlenebilmektedir. Bu stenoz varlığı iki olasılık sunmaktadır, ya venöz stenoz ve artan venöz basıncın intrakraniyal basınç kaynaklı olduğu ya da venoz stenoz sonrası PTS gelişmiş olabildiğidir (56).

Psödötümöral lezyonları olan hastalar olumlu bir prognoza sahiptir. Bu hastalar yakın takip gerektirir. Psödötümöral lezyonların teşhisi genellikle görüntüleme yöntemleri kullanılarak biyopsiye gerek kalmadan konulabilir. Bu lezyonlar çoğunlukla MS ve az da olsa NMOSD veya Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM) hastalıkları ile ilişkili olabilirler. Tanı da AQP4-IgG ve MOG-IgG testlerinin yapılması önerilmektedir (51).

Pseudotümör lezyonlar, 2 cm'den büyük, kitle etkisi olan demiyelinizan lezyonlar ise Tümeaktif Demiyelinizan Lezyon (TDL), olarak isimlendirilir. Daha büyük lezyonlar neoplazm şüphesi oluştursa da 12 cm'ye kadar olan lezyonlar TDL tanımı içinde yer alır (57). Bu tip lezyonları yüksek dereceli gliomlardan ayırt etmek zordur. TDL, MOG antikoru ile ilişkili demiyelinizasyon ile de ilişkilendirilmiştir (58). Ayrıca TDL'ye sahip hastaların AQP4-IgG ve MOG-IgG testlerinin yapılması önerilmektedir. Çünkü bunların tedavisi KİS veya MS'den farklıdır (51).

2.3.2 PTS Tedavisi

Psödötümöral lezyona bağlı semptomları olmayan veya çok az olan hastalarda izle ve bekle yaklaşımı önerilmektedir. Tedavi hedefleri genellikle görme bozukluklarının önlenmesi, var olan baş ağrılarının giderilmesidir. Bu amaç doğrultusunda migren tedavisinde kullanılan ajanlar önerilebilir. Ancak kilo

alımı yapan anti-depresanların kullanımı semptomları tedavi etmek yerine artırabilir. Bu ilaçlar düşük dozda verilmeli ve takiplerinin iyi yapılması gerekmektedir. Papil ve maküler ödemin ciddi seviyelerde olduğu hastalarda görme ile ilgili prognozun ilerlediği akla gelir. Bu durum acil tedavi gerektirir.

İlk defa 1970’de keşfedilen Asetazolamid (karbonik anhidraz inhibitörü) PTS’de kullanılan etkili ilaçlar arasındadır. Topiramet da Asetazolamid’e alternatif olarak kullanılabilir. Bu iki ilacın hem kilo kaybına sebep olduğu hem de görme bozukluklarına iyi geldiği bilinmektedir. MS’te olduğu gibi birinci basamak tedavi olan kortikosteroidler de kullanılmaktadır. Bu tedaviye yanıt vermeyen hastalarda PLEX tedavisi önerilmiş; fakat PLEX’in akut patern III demiyelinizan lezyonların tedavisi için o kadar etkili olmadığı da gösterilmiştir (59). Hastanın engelliliğinin yüksek olduğu veya kitle etkisinin fazla olduğu beyin herniasyonuna ilerleme riski olan hastalarda iki tedavinin birlikte verilmesi önerilmektedir. PLEX verilen hastaların prognozunda kötüleşme olması durumunda siklofosfamid ve rituksimab kullanılmış ama etki başlangıcının geciktiği bildirilmiştir (51).

2.4 İnsan Herpes Virüsleri (HHV)

İnsan Herpes Virüsleri (HHV) büyük (100-200 nm) ve zarflı virüslerdir. Herpesviridae familyasının üyeleri, konak aralığına, genetik organizasyona ve replikasyon stratejilerine göre alfa (a), beta (b) ve gama (g) herpes virüslerine ayrılır. Yüzden fazla Herpes virüsü bulunmakla birlikte, insanları enfekte ettiği bilinen Herpes simpleks virüsü-1 (HSV-1) (α ailesi), Herpes simpleks virüsü-2 (HSV-2) (α ailesi), Varicella-Zoster virüsü (VZV) (α ailesi), Epstein-Barr virüsü (EBV) (γ ailesi), Sitomegalovirüs (CMV) (β ailesi), İnsan Herpes virüsü 6 (HHV-6) (β ailesi), İnsan Herpes virüsü 7 (HHV-7) ve Kaposi sarkomu (HHV-8) ile ilişkili Herpes virüsleri olmak üzere 8 farklı Herpes virüs tipi bulunmaktadır (16).

Oldukça yaygın olan bu virüsler toplumun %60’ını enfekte durumdadır ve bu bireylerde antikör pozitifliği gözlenmektedir. Tüm insanlara yaşam süreleri boyunca bir veya birden daha fazla Herpes virüs bulaşmaktadır (60). Enfeksiyon bulaşı solunum yolu ile olmaktadır. Virüsler hem KBB’yi geçerek hem de koku alma siniri veya diğer periferik sinirler üzerinden retrograd taşıma yoluyla MSS’ye ulaşabilirler (61). MSS immün korunaklı bir bölge olarak bilinmesine rağmen bazı durumlarda gelişen bağışıklık yanıtı beyni bu nörotropik virüslere

karşı koruyamamaktadır. Enfekte nöronların büyük çoğunluğunda, viral genom, bireyin tüm yaşamı için epizomal bir durumda kalır. Bireylerin bir kısmında, virüs yeniden aktifleşir ve giriş bölgesindeki veya yakınındaki bir bölgeye anterograd taşımayla taşınır. Çeşitli lokal veya sistemik uyaranların ardından reaktivasyonlar meydana gelir (62–64).

Herpes virüsler genetik olarak bağışıklık yetersizliği olan çok genç veya yaşlı bireylerde MSS gibi immun korunaklı bölgelere girdiğinde şiddetlenerek nörolojik hastalıklara (ensefalit, menenjit, miyelit, serebellit) neden olabilmektedir (65). HSV 1, 2 ve VZV gibi nörotropik virüsler tercihen nöronal hücrelerde latent durumda kalabilirler (65,66). Nöronların α -herpesvirüsler tarafından primer enfeksiyonu, bazı enfekte bireylerde nörit veya post herpetik nevraljiye neden olabilecek nöronların önemli bir kısmının liziziyle sonuçlanır (67). Alfa herpesvirüslerin aksine, CMV ve EBV gibi β - ve γ -herpesvirüsler, makrofajlar ve B hücreleri içeren nöronal olmayan hücrelerde latent durumda kalabilirler (68). Daha yakın zamanlarda, VZV, EBV, CMV ve HHV6 gibi patojenlerin ciddi nörolojik enfeksiyonlara neden olduğu belirlenmiştir (69).

Uzun yıllardır yapılan çalışmalardan elde edilen verilerde MS etiyolojisinde virüslerin rolü oldukça ilgi çekmektedir (16,70,71). Bununla birlikte, demiyelinizasyon ve nörodejenerasyona yol açan otoimmün yanıtın tetiklenmesi için muhtemel mekanizma hakkında özellikle de virüslerle ilişkisi ve MS tedavisi için antiviral terapötik bir ajan bulma araştırmaları devam etmektedir (29). Ayrıca MS'in klinik seyrinde görülen geçici doku hasarları ve fonksiyon kayıpları kronikleşmiş viral enfeksiyonlarla ilişkilendirilmektedir (72). Özellikle relaps döneminde olan hastaların, remisyonadaki MS hastalarına kıyasla BOS'ta VZV viral DNA bulunma ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (73). MS popülasyonu için viral enfeksiyon durumunda hastaneye yatış oranları son yıllarda azalmasına rağmen, genel popülasyondan daha yüksektir ve özellikle MS grubunda influenza için başvuruların iki kat daha fazla olduğu bilinmektedir (74). Ayrıca influenza enfeksiyonları ile MS alevlenmeleri/relaps arasında bir bağlantı olduğu da rapor edilmiştir (75). Buna ek olarak, enfeksiyonla ilişkili olmayan nökslerin aksine, enfeksiyonlarla bağlantılı MS alevlenmelerinin nörolojik sakatlığa neden olma olasılığının daha yüksek olduğu öne sürülmektedir (76). MS hastalarında enfeksiyon oranını azaltmak, nöks riskini azaltabilir ve ardışık olarak

yaşam kalitesini iyileştirebilir (77). MS hastalarında aşılanmanın, nüks riskini arttırdığı bilinen enfeksiyonları önleyebildiği düşünülmekteyken (78), sayıları az olmakla birlikte, bazı çalışmalar ise aşılanmanın MS nükslerine yol açabileceğini düşündürmektedir (79,80).

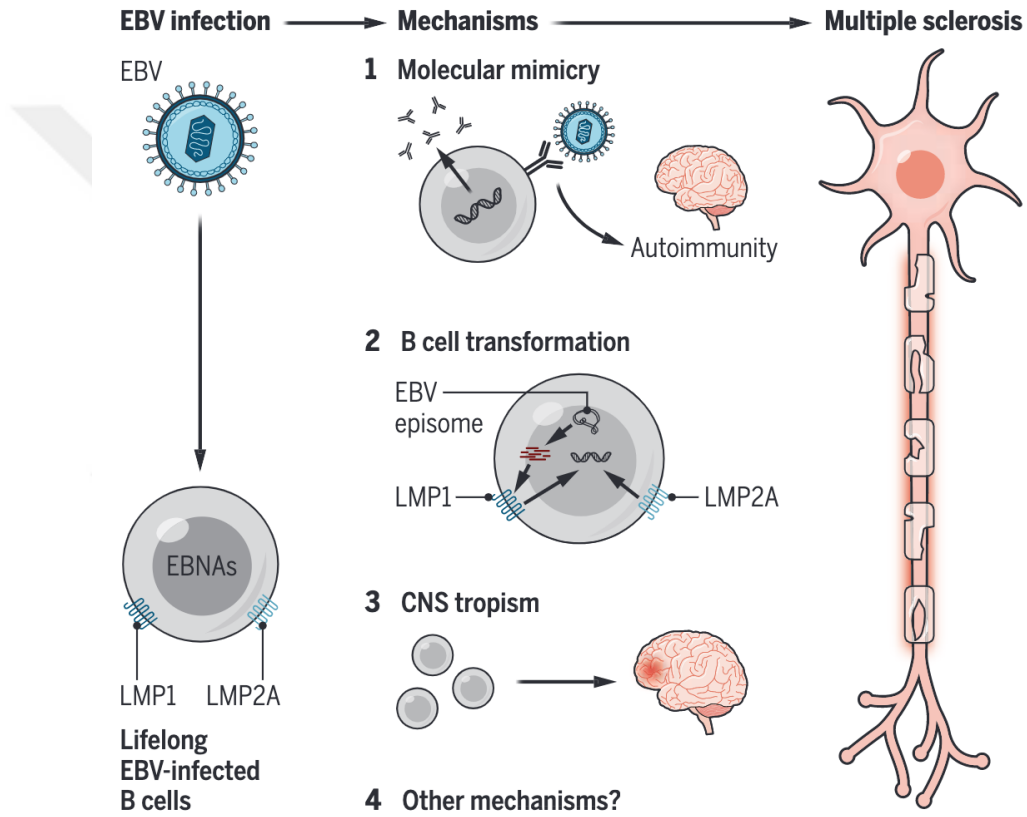
2.4.1 Epstein Barr Virüsü (EBV)

EBV, 120 kB çift sarmallı DNA genomuna sahip zarflı bir virüstür. Tükürük ile bulaşır. Dünyada erişkinlerde %80-90 arasında seropozitiflik görülmektedir. Ülkemizde ise ilk dört yaşa kadar %67,9, otuz yaş civarında ise %84,4 bildirilmiştir. EBV, faringeal epitel hücrelerini enfekte eder. Epitel hücrelerden salındıktan sonra B hücrelerini enfekte eder. Önce sitoplazmada çözülür ve DNA'sını çekirdeğe aktarır. Sırasıyla konak hücrenin kontrolünü sağlayan transkripsiyon faktörleri, viral DNA replikasyonunda görev alan proteinleri, kapsid proteinlerini ve olgun virüs üretiminde yer alan proteinleri kodlayan genler eksprese edilir. Daha sonra bu hücrelerden virionlar salınır. Adaptif bağışıklık yanıtı oluşturulduğunda latent duruma geçebilir. Bu durumda birkaç viral gen eksprese edilebilir/edilmeyebilir ve viral genom hücresel DNA ile kopyalanabilir (81).

B hücrelerinin reaktivasyonu ile virüs derin gecikme denilen latent durumdan çıkabilir. EBV hücre içi ve hücre dışı bağışıklık yanıtından kaçabilme stratejileri geliştirmiştir. T hücrelerinden kaçabilmek için MHC I ekspresyonunu azaltır. Yüzeyinde çok az MHC I bulunduran doğal öldürücü hücreler (NK) EBV'yi kontrol altında tutabilirler. EBV de klasik olmayan MHC sınıfının ekspresyonunu artırarak bu durumu dengeler. EBV'nin tüm kaçınma taktiklerine rağmen, konağın bağışıklık sistemi, EBV geninin minimum seviyede eksprese edildiği latent durumda tutabilir. T hücre yanıtı sonlanmaya başladığında, EBV reaktivasyonu ile virionlar salınır ve immün yanıt tekrar tetiklenir ve tekrar EBV'yi latent duruma geçmesi için zorlar. Bu süreç kişinin bağışıklık sistemine bağlı olarak uzun ya da kısa aralıklarla devam eder. EBV'nin bağışıklık kontrolündeki azalma kanser, enfeksiyöz mononükleoz ve otoimmün birçok hastalığa sebebiyet verebilir. EBV ile enfekte olmuş bellek B hücreleri hem diğer enfekte olmayan B hücrelerden salınan antikorlar için, hem de spesifik CD4⁺ T yardımcı hücreleri ve CD8⁺ T hücrelerine duyarlıdır. Bu hücreler EBV ile enfekte olan B hücrelerinin etrafındaki inflamasyona katkı sağlarlar (82).

Yetişkinlikte geçirilen EBV enfeksiyonunun MS riskini artırdığı öne sürülmektedir (83). T hücre reseptörü hem DRB5*0101 sınırlı EBV peptidini hem de EBV DRB1*1501 sınırlı miyelin bazik protein peptidini tanır. Böylece EBV'nin moleküler taklit yolu ile otoreaktif T hücrelerini uyardığı rapor edilmiştir (30).

En son 2022'de yayınlanan bir araştırmada, EBV'nin MS riski olan bireylerde B hücreleri aracılığıyla MS gelişimini destekleyen mekanizmalar özetlenmiştir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. EBV'nin MS'i Tetikleme Mekanizmaları (84)

¹EBV Nükleer Antijen 1 (EBNA-1) ile Moleküler Taklit; ²Gizli Membran Proteini 1 (LMP1) ve LMP2A yoluyla B hücresi transformasyonu; ³Merkezi Sinir Sistemine B hücresi kaçağının indüksiyonu; ⁴Diğer bilinmeyen mekanizmalar.

MS hastalığının klinik özelliklerinde yüksek IgG indeksi ve OKB yer almaktadır. Bunlar MSS'de antikor sentezleyen B hücre klonlarının varlığını göstermektedir. Ayrıca IgG indeksinin albümin oranına göre hesaplanması ve

OKB'lerin serumda bulunmaması sadece BOS'ta pozitiflik negatifliklerinin tespit edilebilmesi, antikorların serumdan BOS'a geçişini yansıtmamaktadır. Serumdan BOSa geçişin yansıtılmaması ve BOS-serum antikor seviyelerinin anlamlı bir korelasyona sahip olması, kandan BOS'a antikor üreten B hücrelerinin sürekli akışının olduğu ve hem periferde hem MSS'de eşzamanlı plazma hücrelerine dönüşen B hücre patlamaları ile açıklanmaktadır. MSS'de antikor sentezini destekleyen diğer bir parametre BOS hafif zincir seviyesindeki artıştır. MS hastalığı sırasında EBV ile enfekte olmuş B hücrelerinin MSS'ye girdiği bilinmektedir. EBV ile enfekte B hücrelerinin MSS'ye tekrar tekrar girmesi MS ataklarının oluşumu ile, bu enfekte hücrelerin kronik aktivasyonlarının ise PPMS ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Genetik duyarlılığı olan MS hastalarında, EBV ile enfekte olmuş B hücrelerinin MSS'de fokal inflamasyonda görev aldığı ve burada endojen virüslerin yeniden aktiflenmesi ve moleküler taklitin sürdürülmesine sebep olduğu bildirilmiştir. Bu inflamasyon kaskadının immün yanıt dengesizliğine yol açarak lenfositlerde, oligodendrositlerde, glia ve astrositlerde tekrarlayan ve ilerleyen inflamatuvar sinyalleme ile miyelin kılıfını hasarlayarak, aksonal kayba ve ilerleyici nörolojik dizabiliteye sebep olduğu sonucuna varılmıştır (29,30,85) BOS ve serumda EBV'ye karşı üretilen antikor seviyeleri arasında korelasyon tespit edilmiştir. MS hastalarından elde edilen beyin doku örneklerinde lezyon kısımlarında EBV DNA'sı ve antikorunun tespiti yapılmıştır. EBV enfeksiyonunun reaktivasyon ve kronikleşme durumları MS hastalık seyri ile ilişkilendirilmektedir (82).

EBV enfeksiyonunun MS'in yaygın olduğu yerlerde MS için risk faktörleri oluşturduğu, hatta ON'nin de nedenlerinden biri olduğu gösterilmektedir (34,86). Bir olgu sunumunda HSV-1'in MS ile ilişkisinin olduğu belirtilmiştir (87). Diğer bir çalışmada HSV, VZV, HHV6, CMV ve özellikle EBV içeren Herpes viridae ailesi MS ile ilişkilendirilmiştir (65). Son zamanlarda, farklı coğrafi bölgelerdeki MS hastalarında EBV ve HHV6'nın rolüne daha fazla dikkat çekilmiştir. Aynı MS hasta popülasyonunda HSV, VZV, EBV, CMV ve HHV6'ya karşı eşzamanlı antikor mevcudiyetini analiz eden çok az araştırma vardır (62–64). MS risklerinin anlatıldığı 2019 yılında yapılan bir çalışmada EBV ile MS patogenezi arasında da yine bir bağlantı olduğu belirtilmiştir (88).

2.4.2 İnsan Herpes Virüsü Tip 6A (HHV6A)

HHV6 çift sarmallı bir DNA içeren beta herpes virus ailesine ait Roseolovirus cinsinin bir üyesidir. Dünyada seroprevelans oranı yaklaşık % 70-90 arasındadır. HHV6 genellikle anneden gelen antikorların azaldığı 6. aydan 2 yaş aralığına kadarki dönemde bulaşır ve yeniden aktive olup çoğalabileceği zamana kadar konağın vücudunda bulunan T hücreleri veya bazı MSS hücreleri içinde latent bir halde ömür boyu kalabilir. Latent durumda kalabilme yetenekleri için U94 genlerinin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Latent genomlarını, somatik bir hücrenin alt telomerik bölgesine entegre edip, genomunun sonundaki telomerik tekrarlarla kolaylaştırılan bir süreçtir. Virüsün patojenik özellikleri litik aktivasyonlar veya latent durum ile ilişkili reaktivasyonlarla görülebilmektedir (89).

HHV6A ve HHV6B olmak üzere 2014 yılında iki varyantı olduğu tespit edilmiştir (90). İki virus sadece bir kaç protein farklılıklarıyla birbirinden ayırt edilmektedir. Bu özellikleri ile farklı hücresel tropizmine ve farklı hastalık tiplerine sebep olabilmektedirler. HHV6B'nin 0-2 yaş aralığında ortaya çıkan Roseola infantum'a (altıncı hastalık veya ekzantem subitem) sebep olduğu, çok küçük çocuklarda ise roseola infantum fenotipi ile uyuşmayan ateş ve döküntü ile karakterize olduğu bilinmektedir. Ayrıca, HHV6B'nin çocuk ve yetişkinlerde ve özellikle bağışıklığı baskılanmış/immünsüprese bireylerde ensefalite sebep olabileceği, HHV6A'nın ise daha çok MS'le ilişkili olduğu bilinmektedir. Yetişkinlerin yaklaşık %95'i HHV6B ile, bu orandan daha düşük fakat önemli derecede de HHV6A ile enfekte durumdadır (91).

HHV6A etkisini CD46 reseptörüne bağlanarak gerçekleştirir. İnsanlarda bu reseptör tüm çekirdekli hücrelerde mevcuttur. HHV6B ise yine CD46'yı kullanabilir ama öncelikle CD134 reseptörünü kullanır. HHV6A, HHV6B'ye göre nöronal kökenli hücreleri daha kolay enfekte eder. İkisi de immün sistem hücrelerini enfekte edebilir. Bunlar arasında özellikle monositler, makrofajlar, CD4⁺ T hücreleri, NK hücreleri, miyeloid ve endotel hücreler yer almaktadır. Bu hücrelerin enfekte olmasıyla ortama bir çok kemokin ve inflamasyonu başlatan proinflamatuvar sitokin salınır. Tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa), IL-1 β , IL-6 ve IFN- γ bu sitokinlerdendir (90). Ayrıca anti-inflamatuvar sitokinlerden IL-10'un da azalmasına sebep olur.

Bu virüslerin bir diğer önemli özellikleri de insan kemokinini ve kemokin reseptörlerini kodlayan genlere sahip olmalarıdır. HHV6 virüsleri U83 geni ile insan kemokinlerini, U12 ve U51 genleri ile insan kemokin reseptörlerini kodlayabilirler. Ayrıca viral genler insan hücresi gen transkripsiyonunu da etkileyebilir. Hücre yüzeyinde CD4 ekspresyonunun artmasına ve CD3 ekspresyonunun azalmasına sebep olabilirler. Bu virüsler hakkındaki çoğu bilgi aslında kültürde elde edilmiş tek bir hücre tipine bağlı bilgilerdir. Enfekte olmuş bir insanın tüm hücrelerinin bir arada olup birbirleriyle etkileşimi bu mekanizmayı çok daha karmaşık hale getirmektedir (92,93).

T hücreleri üzerinden moleküler taklit kavramı ilk kez 1979'da Ebringer tarafından geliştirilmiştir. Moleküler taklit hipotezi HHV6 içinde geçerli olup beyin proteinleri ile benzerlik gösterdiği öne sürülmektedir. Miyelin bazik protein kalıntıları 93-105 ile HHV6'nın U24 proteini arasında dizi benzerliği gösterilmiştir. CD4⁺ T hücre öncülleri bu proteinleri tanır ve bu hücre öncüllerinin çapraz reaktivite frekansının MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca T-hücre klonlarının miyelin bazik protein kalıntıları 83-99'u tanıdığını ve HLA DR2b-pozitif MS hastalarında patolojiye sebep olduğu bildirilmiştir. Bir miyelin bileşeni olan miyelin bazik proteininin, CD8⁺ T hücre aracılı oligodendrosit ölümüne katkıda bulunduğu ve bunun HHV6 ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (94).

MS hastalarının oligodendrositlerinde ve BOS örneklerinde yüksek miktarda HHV6A virüsüne ait genlerin varlığı ile mRNA ve proteinlerinin ekspresyonu tespit edilmiş ve MS ile HHV6A enfeksiyonunun ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (95). HHV6A antikor varlığının KİS'ten MS'e dönüşüm riskini artırdığı ve yüksek HHV6 antikor seviyesinin ise MS relapsları sırasında daha fazla olduğu bildirilmiştir. Daha fazla dizabilite daha fazla HHV6 antikoru ile ilişkilendirilmektedir (96). MS relapsları sırasında yüksek HHV6A antikor titresinin Natalizumab tedavisi ile azaldığı ve HHV6A'nın ilaç yanıtında erken bir biyobelirteç olabileceği rapor edilmiştir (16,97). HHV6 ve MS ilişkisini daha iyi anlayabilmek için daha fazla araştırma ihtiyacının olduğu vurgulanmaktadır (98).

2.5 Nöronal Otoantikörler ve Biyobelirteçler

Bağışıklık yanıtı ile ilişkili olan inflamatuvar MSS bozuklukları, sinir dokusunun bileşenlerine karşı otoantikörlerin varlığı ile karakterize edilir. Sürekli gelişmekte olan nöroimmünoloji alanında giderek daha yaygın olarak test edilmeye başlanan MOG, MBP, PLP ve miyelinle ilişkili glikoprotein (MAG) gibi miyelin yüzey proteinlerini hedef alan otoantikörler MS için korelasyon gösteren, demiyelinizasyonun ayırıcı tanısında yardımcı olan biyobelirteçlerdir. Genellikle, beyin görüntüleme ve laboratuvar testleri teşhiste faydalı olsa da MS'li hastalarda sıklıkla saptanan intratekal immünoglobulin sentezi ve BOS'daki OKB'ler hastalığa özgü değildir. Bu sebeple, Anti-MOG ve Anti-AQP4 gibi nöronal otoantikörlerin test edilmesi merkezi bir demiyelinizan hastalığa sahip olma şüphesi altındaki hastaların tanısal çalışmasında önemli bir adım olmuştur (99,100). Nörodejeneratif hastalıkların artış gösterdiği son yıllarda nöronal antikörler olarak genel bir başlık altında toplanan bu antikörlerin varlığının araştırılması hastalıkların erken evresinin tespiti açısından oldukça büyük bir öneme sahiptir. MOG antikörünün, optik sinir ve omurilik tutulumu olmayan otoimmün nörolojik hastalıklarda da saptanabildiği bilinmektedir. Özellikle çocukluk çağında ortaya çıkan ADEM olgularında, bazı Limbik Ensefalit ve Beyin sapı Ensefaliti olgularında da MOG antikörü saptanmıştır. Bu hastalıklarda MOG antikörünün saptanması, benzer klinik bulgulara yol açabilecek viral ensefalit ve metabolik ensefalopati gibi ayırıcı tanı olasılıklarının dışlanmasını mümkün kılmakta ve böylelikle tanı aşamasında kolaylık sağlamaktadır (101,102).

2.5.1 Aquaporin 4 (AQP4)

AQP4, KBB'nin yapısında bulunan astrositlerin ayaksı çıkıntılarında lokalize su kanallarıdır ve böylece MSS'de homeostatik dengenin korunmasına destek olur. İlk 1994 yılında rat akciğerinden izole edilmiştir. Altı adet helikal ve iki adet kısa helikal bölüm içermektedir. AQP4'e karşı gelişen otoantikörler astrosit hasarına sebep olmaktadır (43). Bu hasara M23-AQP4 izoformunun sebep olduğu bilinmektedir. Spinal kord ve optik sinirde bol miktarda bulunmaktadır.

NMOSD optik sinir ve omurilikte bulunan miyelin kılıfına bağışıklık sisteminin saldırması ile gelişen nadir bir hastalıktır. MS ile karıştırılan benzer klinik semptomlara sebep olduğu için tanıda ayırım zordur. AQP4 kanallarına karşı NMO-IgG (Anti-AQP4) antikörünün 2004 yılında keşfedilmesinden sonra

tanıda kullanılmaya başlanmış ve MS'in klinik bir alt tipi olarak kabul edilen NMOSD'nin kendi başına bir hastalık varlığı olarak tanınmasına neden olmuştur. Böylelikle NMO-IgG antikoru, NMOSD tanısında kullanılan bir test haline gelmiştir (97,103,104). MS hatalarında AQP4 antikor pozitifliği gözlenmediği, NMOSD hastalarında ise %38-75'inde pozitifliğin gözleendiği rapor edilmiştir (97,105).

2.5.2 Nörofilament Hafif Zincir (NfL)

Nörofilamentler (Nf), aday biyobelirteçler olarak aksojeneneratif hastalıklarda giderek artan bir ilgi kazanmaktadır (106). Nf akson iskeletini destekleyen ve sağlamlaştıran proteinlerdir. Diğer filamanlardan aktin 9 nm ve miyozin 15 nm iken Nf 10 nm çapındadırlar. Bu yüzden ara filaman grubunda yer almaktadırlar. Nf nöronlarda özel olarak ifade edilen ve sadece BOS'da değil serumda da tayin edilebilen proteinlerdir. Daha büyük miyelinli aksonlarda Nf daha fazla ekprese edilmektedir. Nf kendi içinde dörde ayrılırlar: Hafif, orta, ağır ve a-interneksin. Bu dört tipten Nörofilament Hafif Zincir (NfL) diğerlerinin omurgası olarak bilinmektedir. NfL nöronların sitoplazmasında bulunan silindirik proteinlerdir. NfL ekstraselüler sıvıda diğer Nf alt tiplerine göre daha fazla çözünmekte ve bu yüzden son yıllarda nörodejenereatif ve otoimmün hastalıklarda sıklıkla çalışılmaktadır. Bunun yanı sıra normal fizyolojik koşullar altında NfL az miktarda salınmaktadır. Özellikle 50 yaş sonrasında salınma miktarlarının 2.5 kat arttığı ve yaş ilerledikçe bu oranın da katlanarak arttığı bilinmektedir. Özellikle nöroaksonal hasarın meydana geldiği nörodejenereatif, inflamatuvar, vasküler ve travmatik hastalıklarda daha yüksek seviyelerde ekstraselüler sıvı, BOS ve kana salınmaktadırlar (107,108). Bazı çalışmalar, BOS ve serum NfL seviyelerinin birbirleriyle çok iyi korele olduklarını kanıtlamaktadır (109,110). Serum NfL oranı BOS'a göre daha azdır bu yüzden NfL tayininin BOS örneklerinde daha iyi yapılabildiği önerilmektedir. Serum NfL seviyesinin tespitinde sıklıkla kullanılan Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) testlerinde çok düşük miktarda bulunan bu proteinin teşhisinin zor olduğu ve yeni bir assay yöntemi olan Tek Molekül Protein Tespiti (SIMOA) yöntemi ile belirlenmesinin daha iyi olabileceği önerilmektedir (111).

NfL'nin MS (112), NMOSD (111), Alzheimer hastalığı, Frontotemporal demans, Amyotropik lateral skleroz, Huntington hastalığı, atipik Parkinson

bozuklukları ve travmatik beyin hasarı gibi hastalıklarda önemli bir aday biyobelirteç olduğu bildirilmiştir (113,114). MS'te NfL ölçümlerinin potansiyel klinik değerini destekleyen çok umut verici çalışmalar mevcuttur. MS ve NMOSD olgularının serum NfL seviyesinin sağlıklı kişilerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (111). Ayrıca MS relapslarının MRG lezyon gelişimiyle ilişkili olduğunu ve bu sırada NfL seviyesinin de arttığı bilinmektedir (113). Hastalık modifiye edici tedavilerin NfL düzeyini azalttığı bilinmektedir. Bu bilgi NfL'yi klinik araştırmalarda değerli bir biyobelirteç haline getirmektedir. Fakat MS ve diğer bazı hastalıklarda NfL'nin yüksek seviyelerde olması NfL'nin spesifik olmayan bir aksonal hasarın belirteci olduğundan, aksonal hasar seviyesi birbirine yakın olan nörolojik hastalıklar arasında ayırım yapma yeteneğinde olmadığı belirtilmektedir. NfL ile farklı nöronal otoantikorların veya Herpes virüs pozitifliklerinin birlikte değerlendirilmesinin, bu ayırım hakkında bilgi verebileceği düşünülmektedir (115).

2.5.3 Nörit Büyüme İnhibitörü-A (Nogo-A)

Nörit büyüme inhibitörü-A (Nogo-A), çoğunlukla membranla ilişkili proteinleri içeren Retikülön ailesine ait ve RTN4 geni tarafından kodlanan bir proteindir. Retikülön ailesinin en büyük üyesi olan Nogo-A 1192 amino asitten oluşmaktadır. Nogo-A, bir C terminali, iki transmembran alanı ve kısa bir hücre dışı halka içerir. Büyümeyi inhibe edici iki ana bölge içerir. Nogo-66 bölgesi 66 amino asitten oluşan hücre dışı halkasıdır ve Nogo-A molekülünün tam ortasında nörit büyümesini ve hücre yayılmasını engeller. C terminaline yakın bir yerde yerleşim gösterir. Nogo-40 bölgesi ise Nogo 66'nın 40 N terminal kalıntısından oluşan bir peptittir. Karşıt yüzeylere sahip N ve C terminal bölgesi civarında yerleşim gösterir. Nogo-66'nın Nogo reseptör 1 (NgR1)'e bağlanması Nogo-40 tarafından inhibe edilir. NgR1, RTN4R geni tarafından kodlanan bir proteindir. MSS'de nöron ve aksonlarında eksprese edilir. Aksonal büyüme inhibisyonunda görevlidir. Nogo-66'nın inhibitör aktiviteden sorumlu glikosilfosfatidilinositol kısmı ile membrana bağlanır. Sinyal iletimi için transmembran koreseptöre ihtiyacı vardır (116).

İlk olarak 1988'de in vitro beyin ve omurilik miyelininde nörit büyümesi için inhibitör bir protein olarak karakterize edilmiştir (117). Nogo-A oligodendrositler tarafından eksprese edilir, çoğunlukla endoplazmik retikulumda, daha az miktarda da aksonu saran miyelin kılıfının hücre yüzeyinde

bulunmaktadır. Doku hasarı sonrası bazı iyileşmeler gerçekleşebilir bu durum hasar sonrası gerçekleşen nöronal plastisiteyle açıklanabilmektedir. Doku hasarı sonrası astrosit ve mikrogliaların aktifleşmesi aksonal rejenerasyon için elverişsiz bir ortam oluşturabilmekte ve Nogo-A gibi inhibitör proteinlerin nöronal plastisiteyi inhibe ettiği düşünülmektedir. Miyelinde bulunan inhibitör maddelerin aksonal rejenerasyonu durdurabileceği rapor edilmiştir. Nöral progenitor hücreler ve Nogo reseptör komplekslerinin keşfi gibi yeni bilgiler, MSS'de nörodejenerasyonun temelinde yatan mekanizmayı daha iyi anlamamıza katkı sağlamaktadır. Nöronal hasar durumunda Nogo-A'nın bloke edilmesi ile hasarlı dokunun korunmasının sağlandığı bilinmektedir. Nogo-A'nın bağlandığı NgR1'in MAG, MOG ve kondroitin sülfat proteoglikanlar ile ilişkisi bulunmaktadır (118,119).

MS ve omurilik yaralanması da dahil Nogo-A'nın nöroinflamatuvar hastalıkların deneysel modellerinde düzenleyici bir rol oynayabileceği ve dolayısıyla MS için potansiyel bir terapötik hedef olarak kabul edilebileceği fikri ortaya atılmıştır (120). NgR1'in MS için terapötik hedef olması dışında, MSS'ne yayılmak için nörotropik virüslerin bu reseptöre bağlandığı bilinmektedir. Nörotropik virüsler hematojen olarak yayılmak için JAM-A (Junctional adhesion molecule-A) adı verilen birleşme molekülü ile birlikte NgR1'e bağlanır (121,122). NgR1 ile bağlanan JAM-A molekülünün hücre biyolojisi üzerindeki önemli rolleri düşünüldüğünde AQP4 ile hücre zarları arasında kavşaklar oluşturduğu bu sebeple aquaporinlerle ilişkisinin araştırılması gerektiği vurgulanmaktadır (123).

2.5.4 Flotillin1/2

Reggie ailesi olarak da bilinen flotillinler yağ hücre iskelet yapısında bulunan bir proteinlerdir. Hücre zarında kolesterol açısından zengin bölgelerde yerleşim gösterirler. İlk defa 1997 yılında Japon balıklarının (goldfish) retinal gangliyon hücrelerinin akson rejenerasyonu sırasında keşfedilmiştir. Flotillin-1 ve flotillin-2 olarak iki farklı aminoasit dizisine sahip formu vardır. İnsanda flotillin-1'i kodlayan gen 6p21.3 kromozomunda bulunurken, flotillin-2'yi kodlayan gen 17q11-12 kromozomunda bulunur (124). Flotillin proteinleri hücre çoğalması, apoptoz, invazyon, hücre reseptör kümelenmesi ve klatrinden bağımsız endositoz olayları gibi birçok biyolojik süreçte önemli rol oynamaktadır. Ayrıca çeşitli sinyal yollarında, hücre adezyonunda ve aksonal büyümede görev alır.

Reggie-2 olarak da adlandırılan flotillin-1 hücreler arası iletişim, adezyon ve endositoz aşamalarında yer alır. Flotillin-1 miktarının aşırı artması kanserle ilişkilendirilmektedir (125). Reggie-1 olarak da adlandırılan flotillin-2 ise endositoz, nöronal farklılaşma ve akson rejenerasyonu gibi fizyolojik süreçlerde ve kanser ilerlemesi gibi patolojik süreçlerde yer aldığı bilinmektedir. Flotillin-2 miktarının aşırı artması da yine kanserle ilişkili çalışmalarda gösterilmiştir (125).

Nörolojik açıdan ele alındıklarında aksonların rejenerasyonu, hücre bölünmesi gibi rolleriyle karşımıza çıkmaktadırlar. Optik sinirlerin akson büyümesinde ve rejenerasyonunda rol alan periferik bir membran proteini olan Flotilin-1/2'ye karşı oluşacak otoantikörler başlangıç dönemindeki iyi MS ve demiyelinizan hastalıklarda taranması gereken antikörlerdir. Flotilline karşı oluşan otoantikörler ilk olarak Anti-AQP4 seronegatif hastalarda tespit edilmiştir. Sonraki çalışmalarda bu otoantikörler MS hastalarının bir kısmında da saptanmıştır. Bu nedenle flotillin, demiyelinizan hastalıklar üzerine yapılan çalışmalarda yararlı bir biyobelirteç olarak düşünülmektedir (102,126).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastaların Seçimi ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulundan 04/02/2020 karar tarihli, 2020/16 karar nolu, 74 sayılı etik izin alınmıştır ve bu çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri (BAP) Birimi tarafından 2021.08.32.1503 nolu proje ile desteklenmiştir.

Bu çalışmaya Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniğine Mart 2020-Ocak 2022 tarihleri arasında MS ve diğer demiyelinizan hastalık ön tanısı ile başvuran ve bilgilendirilmiş olur formu ile rızası alınan toplamda 42 kişi dahil edilmiştir. Nöroloji polikliniği asistanları tarafından tanı amaçlı alınan BOS örneklerinin bir kısmı alınarak -20 C°'de saklanmıştır. Sağlıklı kişilere LP uygulanamadığı için kontrol grubu (non-healthy, sağlıklı kontrol), inflamasyon konusunda sınırlı sayıda yayın bulunan PTS tanıli hastalardan oluşmaktadır. MS olguları 2017 revize McDonald kriterlerine göre, NMOSD olguları 2015 Uluslararası NMO tanı paneli kriterlerine göre, PTS olguları ise değiştirilmiş Dandy kriterlerine göre belirlenmiştir (127). MS olgularının tümü RRMS alt tipi olarak seçilmiştir. NMOSD olguları ON ve TM alt tiplerinden oluşmaktadır. PTS olguları ise primer yani sebebi bilinmeyen alt tipinden oluşmaktadır. MS grubu için n=19; NMOSD grubu için n=8; PTS grubu için n=15 olmak üzere toplam 42 (N=42) olgu sayısına ulaşılmıştır. Çalışmada yer alan olgu (MS ve NMOSD) ve kontrol grubunda (PTS) Herpes virüs (Anti-EBV ve Anti-HHV6A IgG Otoantikoru), nöronal antikorlara (Anti-AQP4, Anti-flotillin) ve nöronal ve aksonal hasar biyobelirteçlerine (NfL ve Nogo-A) bakılmıştır.

Çalışmamızda hastaneye başvuran hastalara aşağıdaki prosedürler uygulanmıştır:

1. 2017 McDonald kriterlerine göre MS tanısı alan hastaların izlemleri yapılarak MS için hazırlanmış anket formu doldurulmuştur.
2. 2015 Uluslararası NMO tanı paneli kriterlerine göre NMOSD tanısı alan hastaların izlemleri yapılarak NMOSD için hazırlanmış anket formu doldurulmuştur.

3. 2015 Dandy tanı kriterlerine göre PTS tanısı alan hastaların izlemleri yapılarak PTS için hazırlanmış anket formu doldurulmuştur.

4. MS, NMOSD ve PTS hastalarının izlemleri de Nöroloji Uzmanı Dr. Şule AYDIN TÜRKOĞLU tarafından yapılmıştır.

5. Örneklerin çalışmaya dahil olma veya olmama koşulları Dahil edilme ve edilmeme kriterlerinde ayrıca belirtilmiştir;

Dahil olma kriterleri:

1. Hem deney grubu hem kontrol grubu olgularının çalışmaya katılmaya gönüllü olması
2. Olguların 18-65 yaş aralığında bulunması
3. MS olguları için 2017 Mc Donald kriterlerine göre RRMS tanısı almış olmak
4. 2015 Uluslararası NMO Tanı Paneli kriterlerine göre NMOSD tanısı almış olmak
5. Dandy tanı kriterlerine göre PTS tanısı almış olmak

Dışında tutulma kriterleri:

1. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmaması
2. Olguların 18-65 yaş aralığında bulunmaması
3. Çapraz reaksiyon olabileceğinden başka bir otoimmün hastalığı (Diyabet, Sistemik lupus, vs..) bulunan bireyler

3.2 BOS Örneklerinin Alınması, -20 C°'de Saklanması

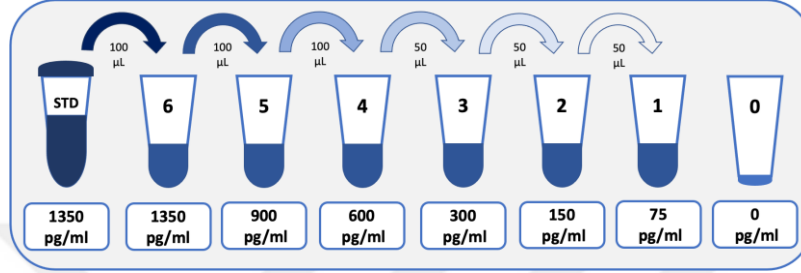
Herpes virüslerden Anti-EBV, Anti-HHV6A IgG pozitifliğinin ve NfL, Nogo-A seviyeleri ELISA yöntemiyle, Anti-AQP4 ve Anti-flotillin IgG pozitifliğinin ise İndirekt Floresan Antikor (IFA) yöntemi ile değerlendirilmesi için;

Nöroloji polikliniğine başvuran MS, NMOSD ve PTS tanılı hastaların gerekli olur formları alındıktan sonra endikasyon gerektiren ve LP yöntemi ile alınmış olan BOS örnekleri (3-5 ml) çalışma zamanına kadar -20°C'de saklanmıştır.

3.3 ELISA Yöntemi

Çalışmada 96'lık mikropate Human Elisa (kitleri SinoGeneClon Biotech Co., Ltd, HangZhou, China) kullanılmıştır. Testler firma önerileri doğrultusunda aşağıdaki prosedür doğrultusunda çalışılmıştır:

- ✓ Kitler ve BOS örnekleri çalışılmadan 30 dakika (dk) önce oda sıcaklığına çıkarıldı.
- ✓ Konsantre olan (30X) yıkama tamponu (20 ml) + 580 ml 1/30 oranında distile su içinde çözündürülerek hazırlandı.
- ✓ Standartlar çok yoğunundan az yoğununa olacak şekilde Şekil 3.1'deki gibi hazırlandı.



Şekil 3.1. ELISA Test-Standart Solüsyonlarının Çok Yoğundan Az Yoğun Konsantrasyona Doğru Hazırlanması

STD, Standart Solüsyonu; pg/ml, pikogram/mililitre

- ✓ 96lık plağın A12-H11 nolu kuyularına hazırlanan standartlar çok yoğunundan az yoğununa doğru 50 mikrolitre (µl) pipetlendi. Blank kontrol için H12 kuyucuğu boş bırakıldı.
- ✓ Kuyucuklara önce 40 µl örnek dilüsyon solüsyonu pipetlendi.
- ✓ Ardından 10 µl dilüe edilmiş BOS örnekleri pipetlendi.
- ✓ Etüvde inkübasyon esnasında buharlaşma olmaması için plaka yapışkan strip ile plaka kaplandı ve 37 derecede (C°) 30 dk inkübe edildi.
- ✓ İstenmeyen bağlanmaların uzaklaştırılması için daha önce hazırlanan yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 5 kere (5x350µl) 350 µl olacak şekilde yıkandı.
- ✓ 50 µl horse radish peroksidaz (HRP) konjugat solüsyonu pipetlendi.
- ✓ İlk inkübasyon basamağındaki gibi plakalar yapışkan strip ile kapatılarak yine 37 C°'de inkübe edildi ve inkübasyon sonrasında tekrar yıkama işlemi yapıldı.

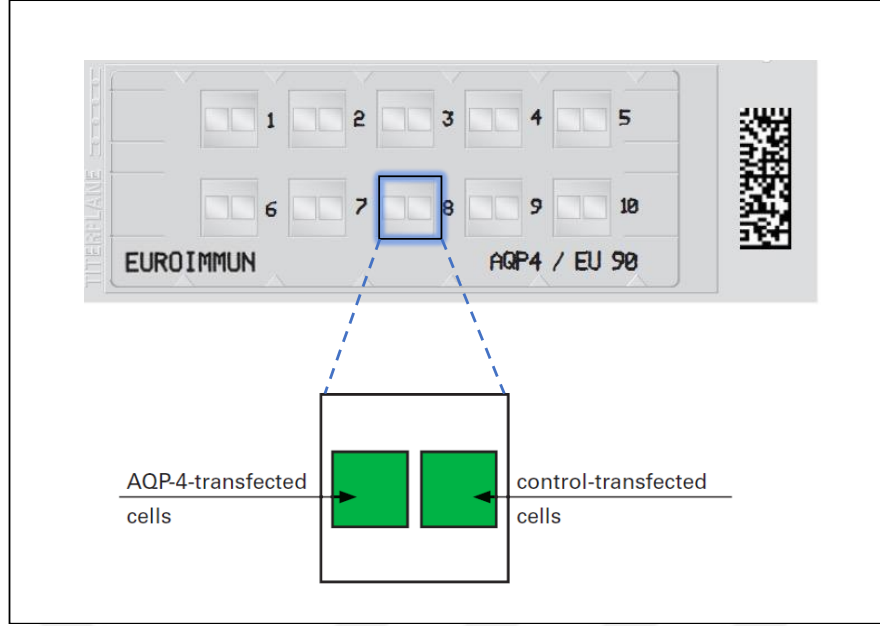
- ✓ Yıkama sonrası tüm kuyucuklara önce 50 µl kromojen A solüsyonu pipetlendi sonra tüm kuyucuklara yine 50 µl kromojen B solüsyonu pipetlendi.
- ✓ Plakalar karanlık ortamda, 37 C’de 15 dk inkübe edildi.
- ✓ İnkübasyon sonrası tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu pipetlenerek renklendirme işlemi durduruldu. Maviden-sarıya oluşan renk değişikliği hasta örneğindeki antikor miktarı ile doğru orantılıdır.
- ✓ Test bitiminde yarım saat içerisinde optik yoğunluk (OD) mikroelisa okuyucusunda/spektrofotometrede 450 nanometre (nm) dalga boyunda okutuldu ve elde edilen verilerden bir standart eğri çizilerek kit içerisinde verilen standartlara göre çalışmamızda yer alan virüslerin, nöronal antikorların ve biyobelirteçlerin düzeyleri belirlendi.

3.4 Anti-Aquaporin-4 ve Anti-Flotillin’in İndirekt Floresan Antikor (IFA) Yöntemi ile Belirlenmesi

IFA testi, hastalardan alınan BOS örneklerinde antijene karşı oluşan insan IgG antikorumun kalitatif veya yarı niceliksel/semi kantitatif olarak in vitro ortamda tayininin yapılabilmesini sağlamaktadır. Bu test prensibinde antijen eksprese eden hücreler dilüe edilmiş hasta örneğiyle inkübe edilir. Eğer reaksiyon pozitifse, spesifik antikorlar IgG, antijene bağlanmış demektir. Bir sonraki adımda Fluorescein-5-isothiocyanate (FITC, konjugat), hasta numunesindeki spesifik antikora bağlanır. İlgili dalga boyu ile uyarım, oluşturulan kompleksin floresan mikroskopunda görünür hale gelmesini sağlar.

Bu yöntemin ayırt edici özelliği tüm numunelerin aynı anda reaksiyona girmesi ve reaksiyonların eş zamanlı olarak başlamasıdır. Böylelikle inkübasyon sürelerindeki farklılıklar giderilerek reaksiyon yoğunluğundaki sapmalar önlenir.

Çalıştığımız Anti-AQP4 ve Anti-flotillin testleri için ticari tanı kiti (Euroimmun, Lübeck, Germany) kullanılmıştır. Kitlerin içerisinde her biri AQP4 ile transfekte olmuş, 5x2 tane biyoçipe sahip 10 adet slayt bulunmaktadır (50’lik) (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. IFA Test Slaytlarının ve Biyoçip Yapısının Şematize Edilmesi

Anti-insan IgG (keçi) FITC etiketli antikor (konjugat), Anti-AQP-4/Anti-flotillin (pozitif kontrol), negatif otoantikor (negatif kontrol), fosfat tamponu (PBS, tuz, pH 7.2), tween 20, montaj ortamı (gliserol) ve lamel (12 adet) kitin içerisinde bulunan malzemelerdir. Slaytlar ve solüsyonlar kullanılabildiği kadar üretici firma önerileri doğrultusunda +2 ve +8 derece arasında saklandı.

Testler firma önerileri doğrultusunda aşağıdaki prosedür doğrultusunda çalışılmıştır:

- ✓ Alınan BOS örnekleri ve test kitleri çalışmaya başlamadan 30 dk önce oda sıcaklığına getirilmiştir.
- ✓ Yıkama ve dilüsyon solüsyonunu hazırlamak için 1 litre distile suya kitin içindeki PBS eklendi ve PBS'in çözülebilmesi için iyice karıştırıldı.
- ✓ Kitin içinde yer alan Tween 20 solüsyonu bu karışıma eklendi ve deterjan içerikli olması nedeniyle çalkalanmadan hafifçe alt üst edildi.
- ✓ Hastaların BOS örnekleri hazırlanan PBS+Tween 20 solüsyonu ile dilüe edildi.
- ✓ Anti-flotillin kiti için örnekler firma önerileri doğrultusunda dilüsyon işlemi uygulanmadı.
- ✓ Tüm karışımlar homojen bir karışım elde etmek için vortekslendi. Temiz tray'lerdeki (reaktif tepsi) 50 adet bölmeye 30 µl kadar dilüe

edilmiş hasta örnekleri hava kabarcığı oluşturmada örnek sırasına göre pipetlendi.

- ✓ Çalışmada kullanılan ve kitler ile birlikte firma tarafından sağlanan reaktif tepsilerinin dış kısmı hidrofobik, iç kısmı hidrofilik özellikte olduğu için örneklerin birbirine karışması engellenir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. IFA Test Prosedürü-1

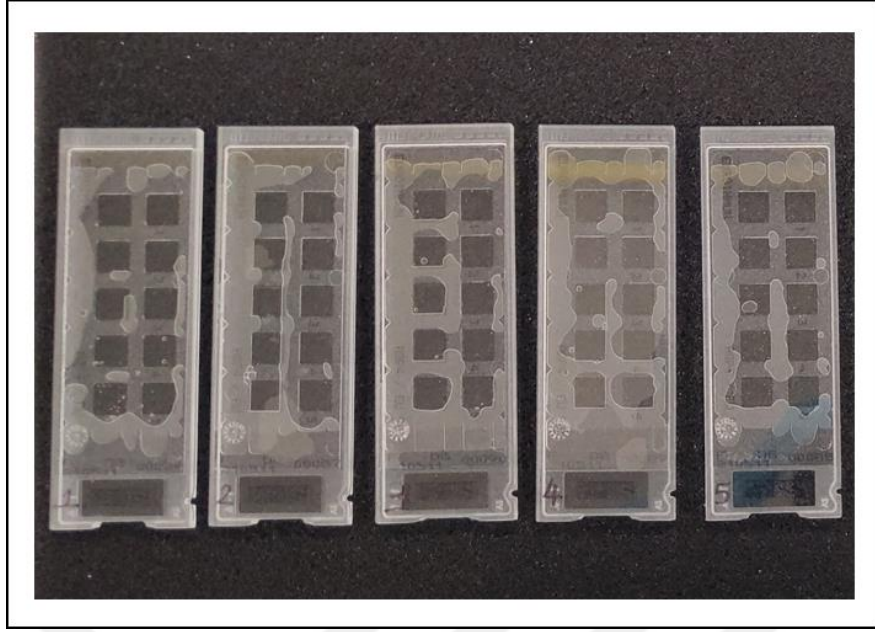
- ✓ Pozitif ve negatif kontroller de yine firma önerisine göre hazırlanarak çalışmaya dahil edilen örnekler gibi pipetlenmiştir. Örnek pipetlemesi yapılmadan önce çalışma örneklerinin sırasının karıştırılmaması için birbirinin aynısı olan slaytların üzerinde yer alan rodajlı kısımlara siyah

asetat kalemı ile çalışma günü tarihi ve sırasıyla (kaç slayt olacaksa) numaralandırma yapılır.

- ✓ Biyoçip özellikteki slaytları örneklerin pipetlenmiş olduğu reaktif tepsisinin üzerinde yer alan çıkıntılara yerleştirilerek reaksiyonlar başlatıldı ve oda sıcaklığında (+18 ve +25 aralığı) 30 dk inkübe edildi.
- ✓ Süre bitiminde şalelerde 2 kez 5'er dk olacak şekilde çalışma öncesi hazırlanan PBS solüsyonu ile yıkandı.
- ✓ Bu yıkama süreci sırasında temiz bir reaktif tepsisi alındı ve her bir reaksiyon alanına 25 µl antijene özgü IgG konjugat pipetlendi.
- ✓ Not: İlk inkübasyon sonrası yıkama süreci (2x5'er dk) esnasında ikinci inkübasyon sürecinde yer alan işaretli antikor pipetlenmesinin temiz reaktif tepsisine yapılması gerekmektedir.
- ✓ Yıkama süresinin bitiminde sırasıyla slaytlar yıkama küvetlerinden/şalelerden alındı.
- ✓ Hızlıca sadece arka ve uzun kenarları (ön kısımda dokuların bulunması nedeniyle) temiz bir kağıt havluyla kurulanarak, temiz reaktif tepsisine pipetlenerek hazır hale getirilmiş turuncu renkli IgG konjugat üzerine yine reaktif tepsisinin çıkıntılara denk gelecek şekilde slaytlar numara sırasıyla yerleştirildi.
- ✓ Slaytlar gün ışığıyla direk temastan kaçınılarak oda sıcaklığında 30 dk inkübe edildi.
- ✓ İnkübasyon sonrası slaytlar reaktif tepsisinden teker teker kaldırıldı yeni PBS-Tween-20 solüsyonu eklenmiş yıkama küvetlerine/şalelere konularak 2 kez 5dk yıkama yapıldı (Şekil 3.4).
- ✓ Yıkama sonrası her bir slayt yine sadece arka kısımlarına dokunularak temiz bir kağıt havlu ile kurulandı.
- ✓ Reaktif tepsilerinin altında yer alan strafor içerikli köpüklere lamel yerleştirildi, lamellerin üzerine gliserin (gliserol, en fazla 10 mikrolitre) damlatıldı. Kurulanan slaytlar üzeri gliserin kaplı lamellerin üstüne kapatılarak mikroskopta görüntülenmek için hazır hale getirildi (Şekil 3.5).

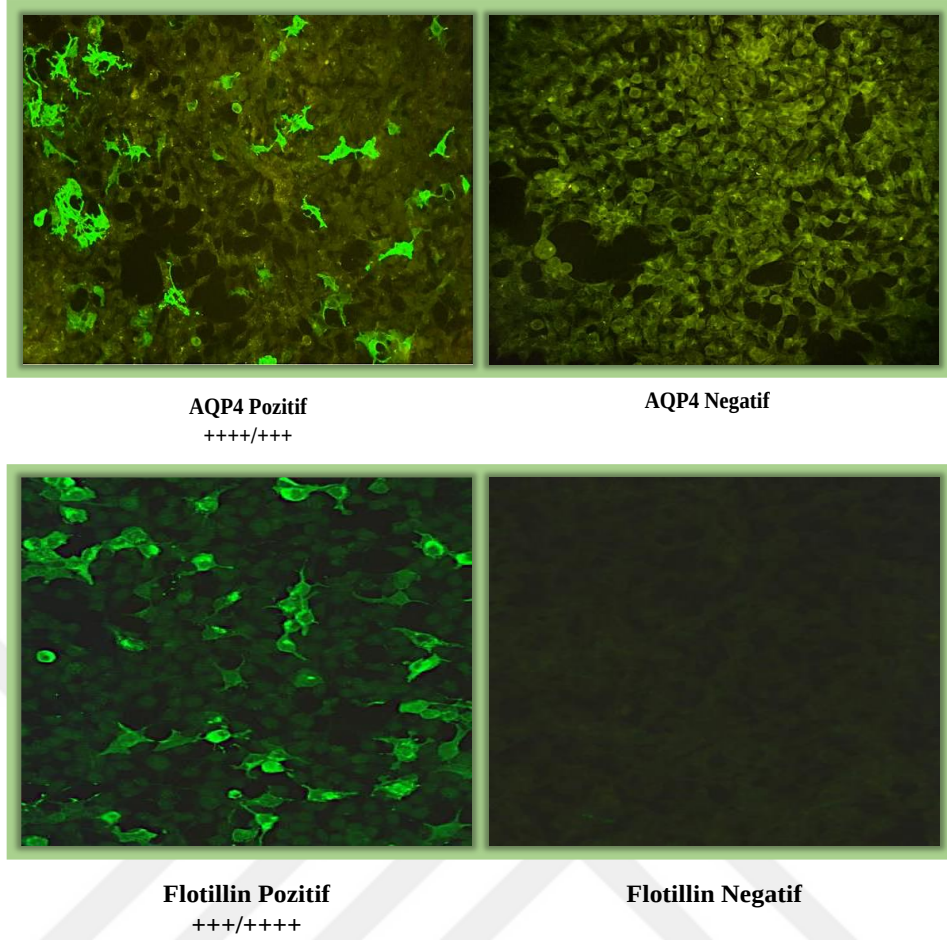


Şekil 3.4. IFA Test Prosedürü-2



Şekil 3.5. IFA Testi-Görüntülenmeye Hazır Biyoçip Slaytları

Spesifik antijen-antikor paternlerinin incelenmesi için Yenilikçi Gıda Teknolojileri Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (YENİGİDAM) yer alan Lazer Taramalı Konfokal Mikroskop (Nikon C2) kullanılarak 20X, 40X büyütmede slaytlar incelendi. Pozitiflik dereceleri birden dörde kadar açık yeşil renkli alanların yoğunluğuna göre numaralandırılarak değerlendirildi. Şekil 3.6'da kit prosedüründe yer alan negatif ve pozitif kontrollerin mikroskop görüntüsü gösterilmektedir.



Şekil 3.6. Anti-AQP4 ve Anti-Flotillin Floresan Mikroskop Görüntüsü

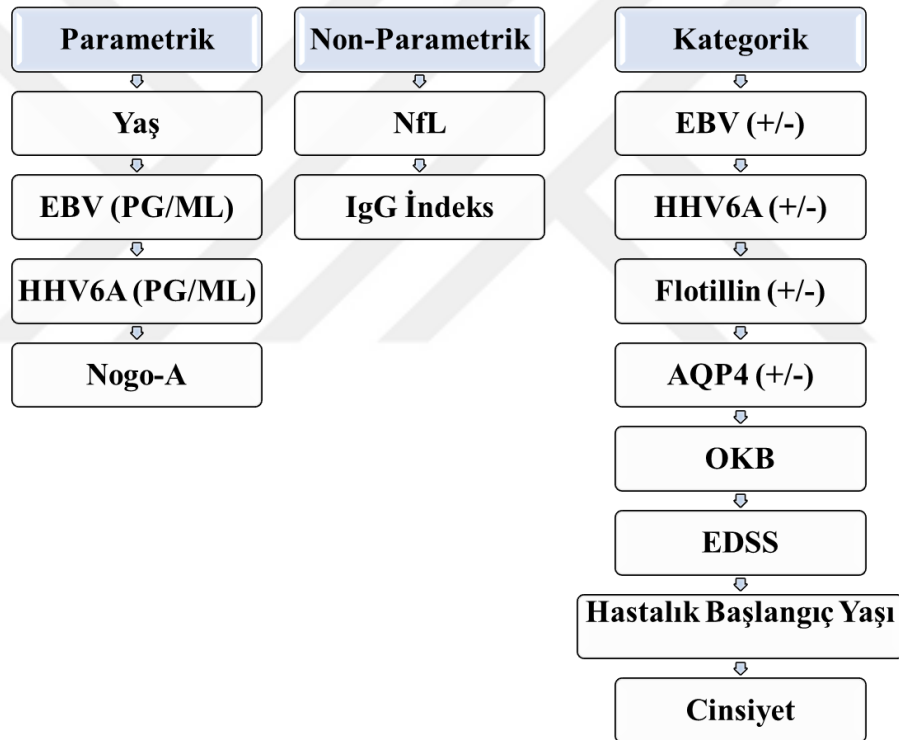
AQP4, Anti-Aquaporin-4 IgG Otoantikoru; Flotillin, Anti-flotillin IgG Otoantikoru; +++/++++, Kuvvetli pozitiflik.

3.5 Verilerin Girişi, Analizi ve İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS Windows 22.0 istatistik paket programında değerlendirildi. %95 güven düzeyi ile çalışıldı. Kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma (Std), medyan istatistikleri verilmiştir. Olguların cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, OKB tipleri, EDSS skorları, Anti-EBV ve Anti-HHV6A pozitiflikleri, Anti-AQP4 ve Anti-flotillin pozitiflikleri gibi bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında frekans tabloları ve Çapraz tablolar Fisher's Kikare testinin exact yöntemi kullanıldı (128).

Yaş ve Nogo-A gibi normal dağılan sayısal değişkenler için çoklu grupların karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA)-Bonferonni testi, ikili grupların karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem T testi kullanılmıştır.

IgG indeks ve NfL gibi normal dağılmayan sayısal değerler için çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis, ikili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Tüm parametreler arasındaki ilişkiyi saptamak için normal dağılan parametrelerde Pearson korelasyon analizi, normal dağılmayan veriler için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. p değerinin 0.05 ten küçük olması durumu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (Şekil 3.7).

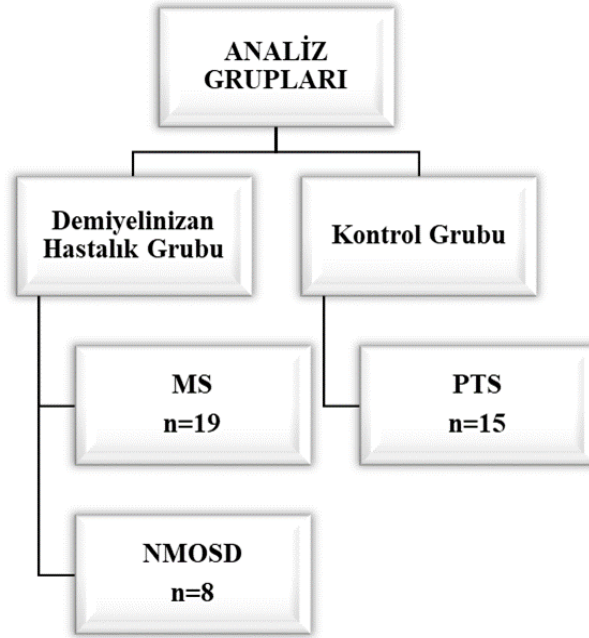


Şekil 3.7. Verilerin Parametrik, Non-Parametrik ve Kategorik Değişkenler Halinde Gruplandırılması

4. BULGULAR

4.1 Tüm Katılımcıların Genel Değerlendirilmeleri

Çalışmamızda Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğine başvuran 19-54 yaş arası toplam 42 hastanın tanı amaçlı alınan BOS örneklerinde ELISA ve IFA yöntemleri kullanılarak Anti-EBV, Anti-HHV6A, Anti-AQP4, Anti-flotillin IgG otoantikor pozitiflikleri ve NfL ve Nogo-A seviyeleri tespit edilmiştir. Kırkiki hastanın 27'si demiyelinizan hastalık çalışma grubunu (MS ve NMOSD), 15'i ise kontrol (PTS) grubunu oluşturmaktaydı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Analiz Gruplarının Dağılımı

4.1.1 Cinsiyet ve Yaş Dağılımları

Tüm katılımcıların cinsiyet dağılımlarının frekans ve yüzdelere baktığımızda, kadınların yüzdesi erkeklerden fazla idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Tüm katılımcıların cinsiyete göre dağılımı

Tüm Katılımcılar	Kişi sayısı (n)	Kişi yüzdesi (%)
Kadın	35	83,3
Erkek	7	16,7
Toplam	42	100

Çalışmamızdaki tüm katılımcıların yaş dağılımı 19-54 yıl aralığında idi. Bağımsız Örneklem T Testi ile katılımcıların cinsiyetlerine göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, kadınların yaş ortalaması ile erkeklerin yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi, $p=0,447$ (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Tüm katılımcıların cinsiyet farklılıklarına göre yaş ortalamaları

	n	Ortalama	Std.	Min.	Maks.	p
Yaş Kadın	35	34,74	9,71	19	54	0,447^b
Ortalaması Erkek	7	31,72	8,32	20	41	

^b: Bağımsız Örneklem T Testi, $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok. Std., Standart Sapma; Min, Minimum Değer; Maks., Maksimum Değer

Hastalık başlangıcı 19-35 yaş aralığında olan katılımcılar “Erken başlangıçlı”, 35’ten büyük olan katılımcılar ise “Geç başlangıçlı” olarak kategorikleştirildi ve tüm katılımcıların hastalık başlangıç yaşlarına göre frekans ve yüzde dağılımlarına bakıldığında, erken başlangıçlı olguların daha fazla olduğu gözlemlendi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Tüm katılımcıların hastalık başlangıç yaşlarına göre dağılımı

Tüm Katılımcılar	Kişi sayısı (n)	Kişi yüzdesi (%)
35 yaşına eşit ve daha küçük olan olgular (Erken başlangıçlı)	24	57,1
35 yaşından büyük olan olgular (Geç başlangıçlı)	18	42,9
Toplam	42	100,0

Kadın ve erkek katılımcılar hastalık başlangıç yaşlarına göre Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Testi ile karşılaştırıldığında, kadın ve erkeklerdeki erken/geç başlangıçlı olguların yüzde dağılımları eşitti, $p=1,0$ (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Tüm katılımcıların cinsiyet farklılığına göre hastalık başlangıç yaşları

	Erken başlangıçlı	Geç Başlangıçlı	p
Kadın			1,00^f
Kişi Sayısı (n)	20	15	
Kişi yüzdesi (%)	57,1	42,9	
Erkek			
Kişi Sayısı (n)	4	3	
Kişi yüzdesi (%)	57,1	42,9	

^f: Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test, $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok.

4.1.2 OKB, EDSS ve IgG İndeks

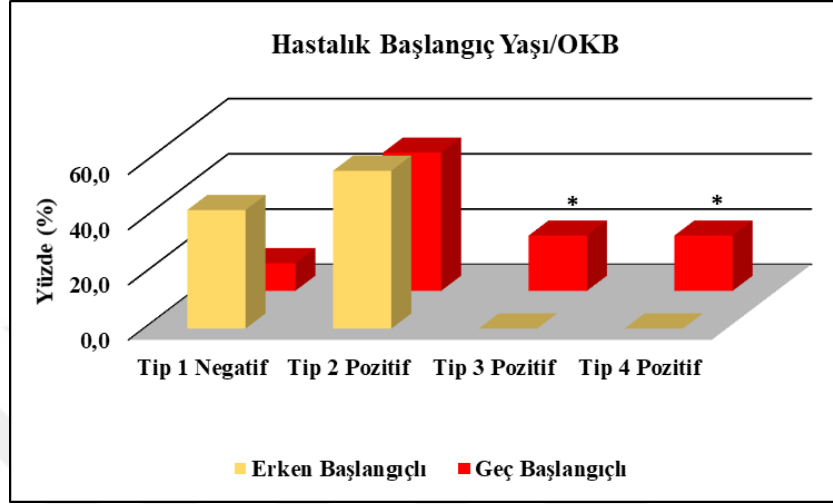
Tüm katılımcıların OKB tiplerine göre frekans ve yüzde dağılımlarına bakıldığında, en fazla Tip 2 OKB varlığı gözlemlendi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tüm katılımcıların OKB tiplerine göre dağılımı

Tüm Katılımcılar	Kişi sayısı (n)	Kişi yüzdesi (%)
OKB		
Tip 1 Negatif	10	23,8
Tip 2 Pozitif	17	40,5
Tip 3 Pozitif	2	4,8
Tip 4 Pozitif	2	4,8
OKB istemi yapılmayanlar	11	26,2
Toplam	42	100,0

OKB, Oligoklonal Bant.

Olguların hastalık başlangıç yaşlarına göre OKB tipleri Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Testi ile karşılaştırıldığında, geç başlangıçlı olgular, erken başlangıçlı olgulara göre Tip 3 ve Tip 4 OKB görülme yüzdesi daha fazlaydı, $p=0,011$ (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Tüm Katılımcıların Hastalık Başlangıç Yaşlarına Göre OKB Tipleri

*: Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test, $p < 0,05$.

OKB, Oligoklonal Bant

Tüm katılımcıların cinsiyet farklılıklarına göre IgG indeksleri Mann Whitney-U testi ile incelendiğinde, erkek ve kadınların IgG indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı, $p = 0,237$ (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tüm katılımcıların cinsiyet farklılığına göre IgG indeksleri

		n	Medyan	Ortalama	Std.	Min.	Maks.	p
IgG İndeks	Kadın	26	0,76	0,94	0,54	0,45	2,70	0,237^m
	Erkek	5	0,56	0,72	0,33	0,52	1,29	

^m: Mann Whitney-U, $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok. IgG İndeks, İmmünglobulin G İndeksi; Std., Standard Sapma; Min, Minimum Değer; Maks., Maksimum Değer

Tüm katılımcıların hastalık başlangıç yaşlarına göre IgG indeksleri Mann Whitney-U testi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı, $p = 0,983$ (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tüm katılımcıların hastalık başlangıç yaşlarına göre IgG indeksleri

		n	Medyan	Ortalama	Std.	Min.	Maks.	p
IgG İndeks	Erken Başlangıçlı	21	0,70	0,91	0,55	0,45	2,70	0,983^m
	Geç Başlangıçlı	10	0,72	0,89	0,46	0,45	1,69	

^m: Mann Whitney-U, $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok. IgG İndeks, İmmünglobulin G İndeks; Std., Standard Sapma; Min, Minimum Değer; Maks., Maksimum Değer

Tüm katılımcıların EDSS skorlarına göre frekans ve yüzdelere bakıldığında, EDSS skoru 2 olan olguların yüzdesi en fazla idi (Tablo 4.8)

Tablo 4.8. Tüm katılımcıların EDSS skorlarına göre dağılımı

EDSS Skoru	Kişi sayısı (n)	Kişi yüzdesi (%)
1,0	4	9,5
1,5	1	2,4
2,0	12	28,6
2,5	4	9,5
3,0	3	7,1
7,0	2	4,8
EDSS skoru bakılmayanlar	16	38,1
Toplam	42	100

EDSS, Expanded Disability Status Scale.

4.1.3 Anti-Viral IgG Otoantikor Dağılımları

Tüm katılımcıların Anti-EBV IgG otoantikor frekans ve yüzdelere bakıldığında, EBV pozitifliğinin %76,2 olduğu gözlemlendi (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Tüm katılımcıların Anti-EBV IgG otoantikor pozitiflik/negatiflik durumlarına göre dağılımları

Tüm Katılımcılar		Kişi sayısı (n)	Kişi yüzdesi (%)
EBV (+/-)	Negatif	10	23,8
	Pozitif	32	76,2
Toplam		42	100

EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikoru.

Tüm katılımcıların Anti-HHV6A IgG otoantikor frekans ve yüzdelere bakıldığında, HHV6A pozitifliğinin %16,7 olduğu gözlemlendi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Tüm katılımcıların Anti-HHV6A IgG otoantikor pozitiflik/negatifliklerine göre dağılımları

Tüm Katılımcılar		Kişi sayısı (n)	Kişi yüzdesi (%)
HHV6A (+/-)	Negatif	35	83,3
	Pozitif	7	16,7
Toplam		42	100

HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüsü Tip 6A IgG Otoantikoru

4.1.4 Anti-EBV ve Anti HHV6A IgG Otoantikor Seviyeleri

Tüm katılımcıların Anti-EBV ve Anti-HHV6A ($p=0,178$) IgG otoantikor değerleri sayısal (nicel) olarak ele alınıp cinsiyet farklılıklarına göre Bağımsız Örneklem T testi ile karşılaştırıldığında, kadın ve erkek katılımcıların Anti-EBV ($p=0,836$) ve Anti-HHV6A ($p = 0,178$) IgG otoantikor seviyeleri arasında herhangi bir fark gözlenmedi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Tüm katılımcıların cinsiyet farklılıklarına göre Anti-Viral IgG otoantikor seviyeleri

		n	Ortalama	Std.	p
EBV (PG/ML)	Kadın	35	,21	,03	0,836 ^b
	Erkek	7	,20	,04	
HHV6A	Kadın	35	,15	,03	0,178 ^b

(PG/ML)	Erkek	7	,13	,04	
---------	-------	---	-----	-----	--

^b: Bağımsız Örneklem T Testi, $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok. EBV, Anti-Epstein Barr Virüs Otoantikor; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüs Tip 6A Otoantikor; Std., Standart sapma.

Tüm katılımcıların Anti-EBV ve Anti-HHV6A IgG antikor değerleri sayısal (nicel) olarak ele alınıp hastalık başlangıçlarına göre Bağımsız Örneklem T testi ile karşılaştırıldığında, erken ve geç başlangıçlı olguların Anti-EBV IgG otoantikor seviyeleri arasındaki fark anlamlılığa çok yakındı ($p=0,064$), Anti-HHV6A IgG otoantikor seviyeleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi, $p=0,193$ (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Tüm katılımcıların hastalık başlangıç yaşlarına göre Anti-Viral IgG otoantikor seviyeleri

		n	Ortalama	Std.	p
EBV	Erken Başlangıçlı	24	,19	,03	0,064^b
	Geç Başlangıçlı	18	,21	,03	
HHV6A	Erken Başlangıçlı	24	,14	,03	0,193^b
	Geç Başlangıçlı	18	,16	,04	

^b: Bağımsız Örneklem T Testi, $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok. EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikor; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüs Tip 6A IgG Otoantikor; Std., Standart sapma.

4.1.5 Anti-Flotillin ve Anti-AQP4 IgG Otoantikor Dağılımları

Toplamda 42 katılımcının 2 tanesinin örnekleri Anti-flotillin ve Anti-AQP4 testleri çalışılmadı. Bu yüzden bu testlerde toplamda 40 katılımcı yer almaktadır. Bu katılımcıların Anti-flotillin IgG nöronal otoantikor frekans ve yüzde dağılımlarına bakıldığında, %10 oranında pozitiflik olduğu gözlemlendi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Tüm katılımcıların Anti-Flotillin IgG otoantikor pozitiflik/negatiflik durumlarına göre dağılımları

Tüm Katılımcılar	Kişi sayısı (n)	Kişi yüzdesi (%)
Flotillin Negatif	35	87,5
Greyzone	1	2,5
Pozitif	4	10,0
Toplam	40	100

Flotillin, Anti-Flotillin IgG Otoantikoru.

Tüm katılımcıların Anti-AQP4 IgG nöronal otoantikorlarının frekans ve yüzde dağılımlarına bakıldığında, %12,5 pozitiflik olduğu gözlemlendi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Tüm katılımcıların Anti-AQP4 IgG otoantikor pozitiflik/negatiflik durumlarına göre dağılımları

Tüm Katılımcılar	Kişi sayısı (n)	Kişi yüzdesi (%)
AQP4 Negatif	35	87,5
Pozitif	5	12,5
Toplam	40	100,0

AQP4, Anti-Aquaporin-4 IgG Otoantikoru.

4.1.6 NfL ve Nogo-A Seviyeleri

Tüm katılımcıların cinsiyet farklılıklarına göre NfL ve Nogo-A düzeyleri sırasıyla Mann Whitney U ve Bağımsız Örneklem T Testleri ile karşılaştırıldığında, kadınların NfL düzeylerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu gözlemlendi, $p=0,012$. Nogo-A seviyeleri arasında ise anlamlı farklılık gözlenmedi, $p=0,385$ (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Tüm katılımcıların cinsiyet farklılıklarına göre NfL ve Nogo-A seviyeleri

		n	Medyan	Ortalama	Std.	Min.	Maks.	p
NfL	Kadın	35	105,00*	109,45	20,18	74,00	169,00	0,012*
	Erkek	7	99,00	88,71	21,73	42	103	
Nogo-A	Kadın	35	35,16	34,96	5,83	24,11	49,90	0,385 ^b
	Erkek	7	32,26	32,86	5,36	23,84	42,26	

*: Mann Whitney-U Test, $p < 0,05$.

^b: Bağımsız Örneklem T Testi, $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok. NfL, Nörofilament Hafif Zincir; Nogo-A, Nörit Büyüme İnhibitörü-A; Std., Standard Sapma, Min., Minimum Değer; Maks. Maksimum Değer

Tüm katılımcıların hastalık başlangıç yaşlarına göre NfL ve Nogo-A düzeyleri sırasıyla Mann Whitney U ve Bağımsız Örneklem T Testleri ile karşılaştırıldığında, NfL ($p=0,998$) ve Nogo-A ($p=0,793$) düzeylerinde hastalık başlangıç yaşları açısından anlamlı bir farklılığa rastlanmadı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Tüm katılımcıların hastalık başlangıç yaşlarına göre NfL ve Nogo-A seviyeleri

		n	Medyan	Ortalama	Std.	Min.	Maks.	p
NfL	Erken başlangıçlı	24	103,32	105,99	25,33	42,00	169,00	0,998 ^m
	Geç başlangıçlı	18	105,50	106,00	16,13	74,00	139,00	
Nogo-A	Erken başlangıçlı	24	32,53	34,40	5,68	23,84	46,74	0,793 ^b
	Geç başlangıçlı	18	35,29	34,88	5,99	24,11	49,90	

^m: Mann whitney U Test, $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok.

^b: Bağımsız Örneklem T Testi, $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok. NfL, Nörofilament Hafif Zincir; Nogo-A, Nörit Büyüme İnhibitörü-A; Std., Standard Sapma; Min., Minimum Değer; Maks., Maksimum Değer

4.2 Demiyelinizan ve PTS Hastalık Gruplarının Karşılaştırılması

Çalışmadaki olguları demiyelinizan hastalık grubu ve sağlıklı kontrol olan PTS grubu adı altında gruplaştırdığımızda, 42 olgunun 27'si demiyelinizan hastalık (MS ve NMOSD), 15'i ise PTS grubunda yer almakta idi (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarındaki olguların dağılımı

	Kişi sayısı (n)	Kişi yüzdesi (%)
Demiyelinizan	27	64,3
PTS	15	35,7
Toplam	42	100,0

PTS, Psödotümör Serebri.

Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarının yaş ortalamaları Bağımsız Örneklem T testi ile değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı, $p=0,246$ (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarındaki olguların yaş ortalamaları

	n	Ortalama	Std.	Min	Maks.	p
Demiyelinizan	27	32,96	9,48	19,00	51,00	0,246^b
PTS	15	36,53	9,32	20,00	54,00	

^b: Bağımsız Örneklem T Testi, $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok. PTS, Psödotümör Serebri; Std., Standard Sapma; Min., Minimum Değer; Maks., Maksimum Değer.

Hastalık başlangıç yaşlarına göre demiyelinizan hastalıklar ve PTS gruplarındaki olguların dağılımları Çapraz Tablolar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldığında, demiyelinizan hastalık grubunda erken hastalık başlangıcına sahip olguların yüzdesi PTS olgularındakinden daha fazla iken, geç başlangıçlı olgularda bu durum tam tersi gözlemlendi, fakat anlamlı bir farklılığa rastlanmadı, $p=0,307$ (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarındaki olguların hastalık başlangıç yaşlarına göre dağılımları

		Demiyelinizan	PTS	P
Erken başlangıçlı	Kişi sayısı (n)	17	7	0,307^f
	Kişi yüzdesi (%)	63,0	46,7	
Geç başlangıçlı	Kişi sayısı (n)	10	8	
	Kişi yüzdesi (%)	37,0	53,3	

^f: Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test, $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok. PTS, Psödotümör Serebri.

Demiyelinizan hastalık grubunda 2 kişinin, PTS hastalık grubunda 9 kişinin OKB istemi yapılmamıştır. Bu kişiler dahil edilmeden Demiyelinizan ve PTS gruplarındaki olguların OKB tipleri Çapraz Tablolar Fisher' Exact Testi ile karşılaştırıldığında, beklenildiği gibi demiyelinizan hastalık grubunda en fazla Tip-2 pozitif ve PTS grubunda en fazla Tip-1 negatif OKB varlığı görüldü, $p=0,003$ (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarındaki olguların OKB tiplerine göre dağılımları

			Demiyelinizan	PTS
OKB	Tip-1 negatif	Kişi sayısı	5	5
		Kişi yüzdesi	20,0	83,3*
	Tip-2 pozitif	Kişi sayısı	17	0
		Kişi yüzdesi	68,0*	0,0
	Tip-3 pozitif	Kişi sayısı	2	0
		Kişi yüzdesi	8,0	0,0
	Tip-4 pozitif	Kişi sayısı	1	1
		Kişi yüzdesi	4,0	16,7
p			0,003	

*: Çapraz Tablolar Fisher' Exact Testi, $p < 0,05$.

PTS, Psödotümör Serebri.

Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarındaki olguların IgG indeks seviyeleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında, Demiyelinizan hastalık

grubunun PTS grubuna göre daha fazla seviyede IgG indeksine sahip olduğu gözlemlendi, $p=0,001$ (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarındaki olguların IgG indeks seviyeleri

		n	Medyan	Ortalama	Std.	Min.	Maks.	P
IgG İndeks	Demiyelinizan	25	0,79*	1,00	0,53	0,52	2,70	0,001*
	PTS	6	0,50	0,51	0,06	0,45	0,59	

*: Mann Whitney-U, $p < 0,05$. PTS, Psödötümör Serebri; Std., Standard Sapma; Min., Minimum Değer; Maks., Maksimum Değer.

Demiyelinizan hastalık grubundaki olguların EDSS skorlarına göre frekans ve yüzde dağılımlarına bakıldığında, beklendiği gibi EDSS skoru 2 olan olgular en fazla sıklıkta idi (Tablo 4.22)

Tablo 4.22. Demiyelinizan hastalık grubundaki olguların EDSS skorlarına göre dağılımları

			Demiyelinizan
EDSS	1,00	Kişi sayısı	4
		Kişi yüzdesi	15,4
	1,50	Kişi sayısı	1
		Kişi yüzdesi	3,8
	2,00	Kişi sayısı	12
		Kişi yüzdesi	46,2
	2,50	Kişi sayısı	4
		Kişi yüzdesi	15,4
	3,00	Kişi sayısı	3
		Kişi yüzdesi	11,5
	7,00	Kişi sayısı	2
		Kişi yüzdesi	7,7

EDSS, Expanded Disability Status Scale.

Demiyelinizan ve PTS gruplarındaki olguların Anti-EBV IgG antikor pozitiflikleri Çapraz Tablolar Fisher's Exact Testi ile karşılaştırıldığında,

demiyelinizan hastalık grubundaki pozitiflik yüzdesi PTS grubuna göre daha fazla gözlemlendi, fakat iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı, $p=1,0$. (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarının Anti-EBV IgG otoantikor dağılımları

			Demiyelinizan	PTS
EBV	Negatif	Kişi sayısı	6	4
		Kişi yüzdesi	22,2	26,7
	Pozitif	Kişi sayısı	21	11
		Kişi yüzdesi	77,8	73,3
p			1,00 ^f	

^f: Çapraz Tablolar-Fisher Exact Test, $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok. EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikoru; PTS, Psödotümör Serebri.

Demiyelinizan ve PTS gruplarındaki olguların Anti-HHV6A IgG antikor pozitiflikleri Çapraz Tablolar Fisher's Exact Testi ile karşılaştırıldığında, Demiyelinizan hastalık grubunda pozitiflik yüzdesi PTS grubuna göre daha fazla gözlemlendi fakat iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı, $p=0,390$ (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Demiyelinizan ve PTS gruplarının Anti-HHV6A IgG otoantikor dağılımları

			Demiyelinizan	PTS
HHV6A	Negatif	Kişi sayısı	21	14
		Kişi yüzdesi	77,8	93,3
	Pozitif	Kişi sayısı	6	1
		Kişi yüzdesi	22,2	6,7
p			0,390 ^f	

^f: Çapraz Tablolar-Fisher Exact Test, $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok. HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüsü Tip 6A IgG Otoantikoru; PTS, Psödotümör Serebri.

Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarındaki olguların Anti-EBV (p=0,176) ve Anti-HHV6A (p=0,401) IgG konsantrasyonları Bağımsız Örneklem T Testi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farka rastlanmadı (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarının Anti-EBV ve Anti-HHV6A IgG otoantikor seviyeleri

		n	Ortalama	Std.	p
EBV (PG/ML)	Demiyelinizan	27	,20570	,027611	0,176^b
	PTS	15	,19307	,029982	
HHV6A (PG/ML)	Demiyelinizan	27	,15178	,039875	0,401^b
	PTS	15	,14247	,018932	

^b: Bağımsız Örneklem T Test, $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok. EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikoru; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüs IgG Otoantikoru; PTS, Psödötümör Serebri; Std, Standard Sapma; PG/ML: Pikogram/mililitre.

Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarındaki olguların Anti-flotillin IgG nöronal otoantikor pozitiflikleri Çapraz Tablolar Fisher's Exact Testi ile karşılaştırıldığında, Demiyelinizan hastalık grubundaki pozitiflik yüzdesi PTS grubundakine göre daha fazla gözlemlendi, fakat iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı, $p=0,195$ (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarının Anti-flotillin IgG otoantikor pozitiflik dağılımları

			Demiyelinizan	PTS
Flotillin	Negatif	Kişi sayısı	20	15
		Kişi yüzdesi	80,0	100,0
	Greyzone	Kişi sayısı	1	0
		Kişi yüzdesi	4,0	0,0
	Pozitif	Kişi sayısı	4	0
		Kişi yüzdesi	16,0	0,0
p			0,195 ^f	

^f: Çapraz Tablolar-Fisher Exact Test, $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok. Flotillin, Anti-flotillin IgG Otoantikoru; PTS, Psödötümör Serebri.

Demiyelinizan hastalıklar ve PTS gruplarındaki olguların Anti-AQP4 IgG nöronal otoantikor pozitiflikleri Çapraz Tablolar Fisher's Exact Testi ile karşılaştırıldığında, Demiyelinizan hastalıklar grubundaki pozitiflik PTS grubuna göre daha az gözlendi, $p=0,056$ (Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Demiyelinizan ve PTS gruplarının Anti-AQP4 IgG otoantikor pozitiflik dağılımları

		Demiyelinizan	PTS	
AQP4	Negatif	Kişi sayısı (n)	24	11
		Kişi yüzdesi (%)	96,0	73,3
	Pozitif	Kişi sayısı (n)	1	4
		Kişi yüzdesi (%)	4,0	26,7
p		0,056 ^f		

^f: Çapraz Tablolar-Fisher Exact Test, $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok. AQP4, Anti-Aquaporin-4 IgG Otoantikoru; PTS, Psödötümör Serebri.

Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarındaki olguların NfL ($p=0,293$) ve Nogo-A ($p=0,834$) seviyelerini sırasıyla Mann Whitney U ve Bağımsız Örneklem T Testi ile karşılaştırdığımızda, gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmadı, $p=0,05$ (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Demiyelinizan ve PTS gruplarındaki olguların NfL ve Nogo-A düzeyleri

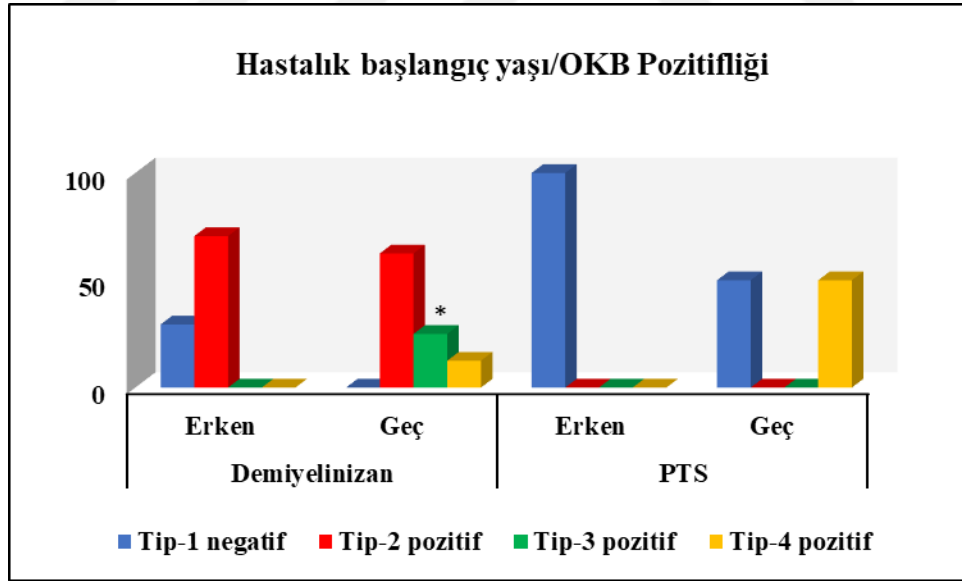
	n	Medyan	Ortalama	Std.	Min.	Maks.	p
NfL Demiyelinizan	27	102,00	105,39	25,29	42,00	169,00	0,293 ^m
PTS	15	105,00	107,07	13,45	74,00	124,00	

Demiyelinizan	27	34,37	34,75	5,21	23,84	45,16	0,834^b
Nogo-A							
PTS	15	33,58	34,35	6,79	24,11	49,90	

^m: Mann Whitney-U; $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok.

^b: Bağımsız Örneklem T Testi $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok. NfL, Nörofilament Hafif Zincir; Nogo-A, Nörit Büyüme İnhibitörü-A; PTS, Psödötümör Serebri; Std, Standard Sapma; Min., Minimum Değer; Maks., Maksimum Değer.

Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarındaki olguların hastalık başlangıç yaşlarına göre OKB dağılımları Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test ile karşılaştırıldığında, Demiyelinizan hastalık başlangıç yaşı erken ve geç olan olgularda en fazla Tip-2 pozitiflik gözlemlendi ve demiyelinizan hastalık başlangıç yaşı geç olan olguların erken olan olgulara göre Tip-3 pozitiflikleri daha yüksekti, $p=0,013$. PTS olgularında Tip-1 negatiflik erken hastalık başlangıçlı olgularda fazla görünmesine rağmen anlamlı bir fark yoktu, $p=0,333$ (Şekil 4.3).



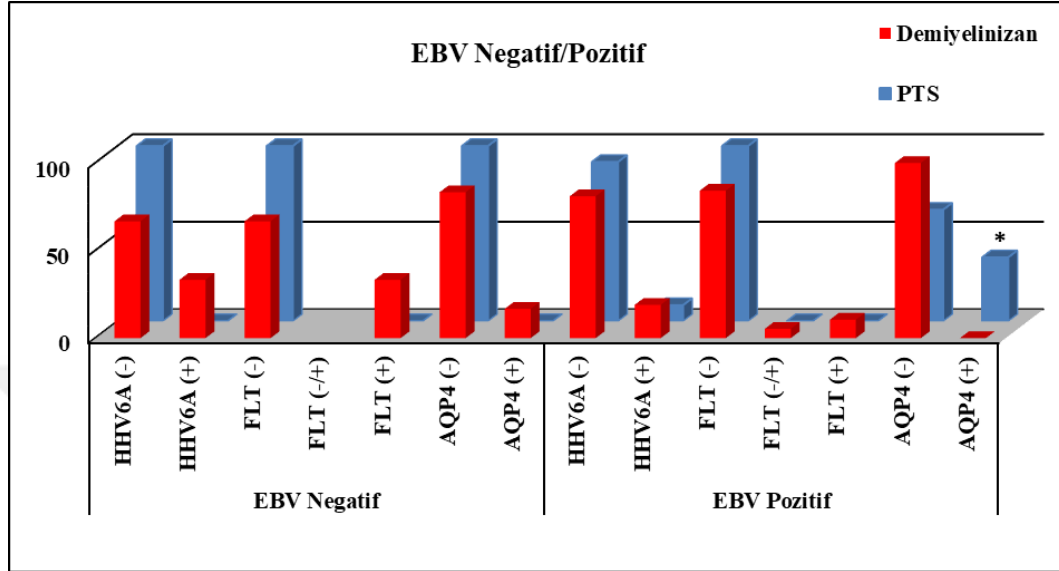
Şekil 4.3. Olguların Hastalık Başlangıç Yaşlarına Göre OKB Tipleri

*: Çapraz Tablolar- Fisher's Exact Test, $p < 0,05$.

OKB, Oligoklonal Bant; PTS, Psödötümör serebri

Anti-EBV IgG negatif/pozitif olan Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarındaki olguların Anti-HHV6A, Anti-flotillin ve Anti-AQP4 IgG antikor

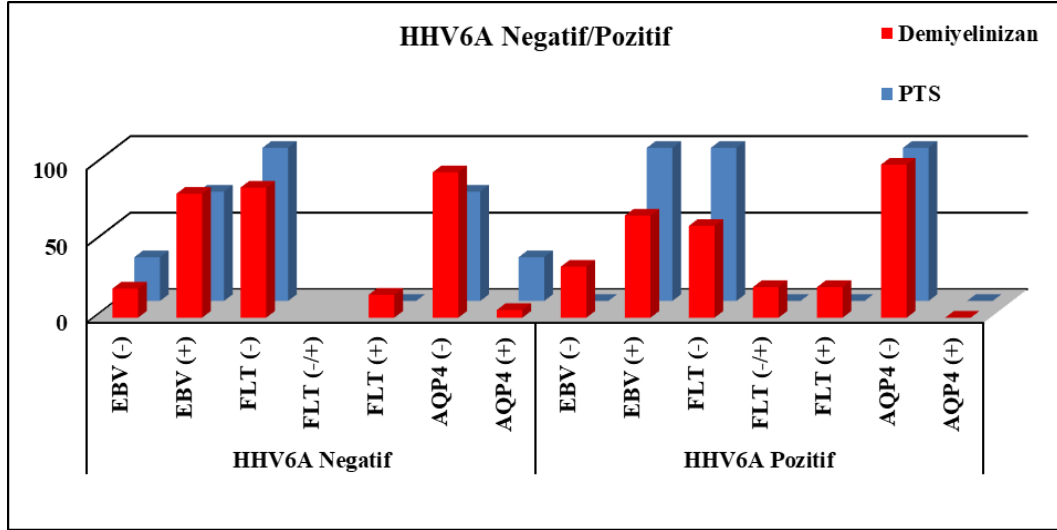
negatif/pozitiflik durumları Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test ile karşılaştırıldığında, EBV pozitif olan demiyelinizan hastalık grubundaki olguların AQP4 pozitiflik yüzdesi, EBV pozitif olan PTS hastalık grubundakinden anlamlı bir şekilde daha azdı, $p=0,025$ (Şekil 4.4)



Şekil 4.4. EBV Negatif/Pozitifliği Gözlenen Olgularda Diğer Otoantikor Pozitiflikleri

*: Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test, $p < 0,05$. EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikoru; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüs IgG Otoantikoru; FLT, Anti-Filotillin IgG Otoantikoru; AQP4, Anti-Aquaporin-4 IgG Otoantikoru; PTS, Psödotümör Serebri; (-), Negatif; (-/+), Greyzone; (+), Pozitif.

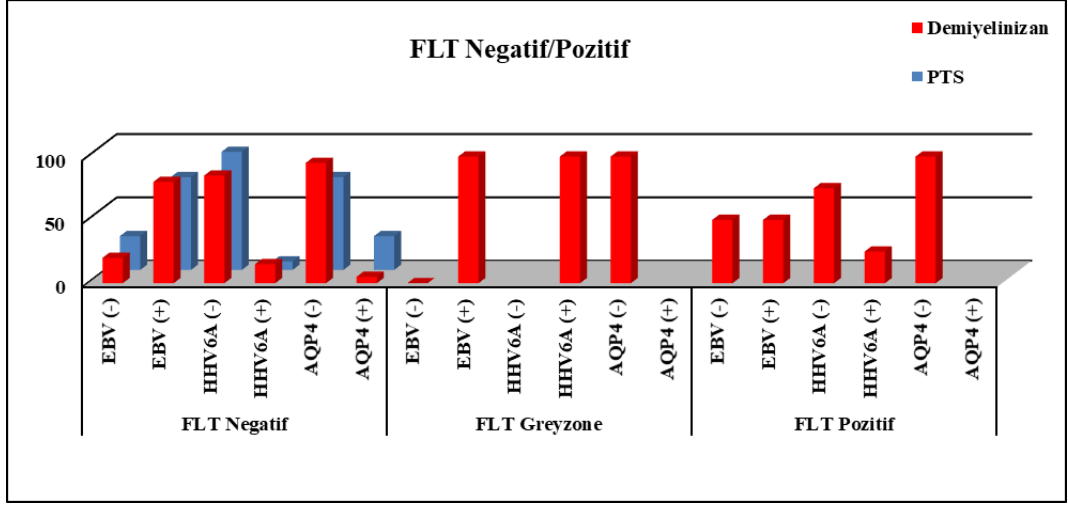
Anti-HHV6A IgG negatif/pozitif olan Demiyelinizan hastalık ve PTS gruplarındaki olguların Anti-EBV, Anti-flotillin ve Anti-AQP4 IgG otoantikor negatif/pozitiflik durumları Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test ile karşılaştırıldığında, Anti-HHV6A IgG otoantikoru pozitif olan demiyelinizan hastalık grubundaki olguların HHV6A pozitif olan PTS grubundaki olgulara göre Anti-EBV IgG pozitifliği daha az iken Anti-Flotilin IgG otoantikor pozitiflik yüzdeleri daha fazlaydı, fakat bu gruplardaki olgu sayıları az olduğu için p değeri hesaplanamadı (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. HHV6A Negatif/Pozitifliği Gözlenen Olgularda Diğer Otoantikor Pozitiflikleri

Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test, $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok. EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikoru; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüs IgG Otoantikoru; FLT, Anti-Filotillin IgG Otoantikoru; AQP4, Anti-Aquaporin-4 IgG Otoantikoru; PTS, Psödotümör Serebri; (-), Negatif; (-/+), Greyzone; (+), Pozitif.

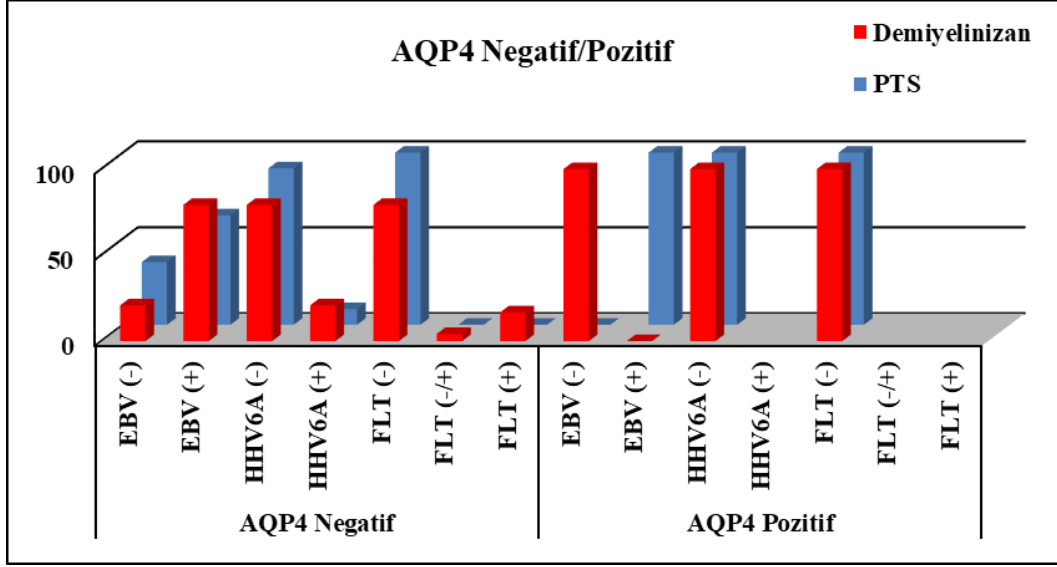
Anti-flotillin IgG otoantikor negatif/greyzone/pozitif olan Demiyelinizan ve PTS grupları Çapraz Tablolar Fisher's Exact Testi ile değerlendirildiğinde, Anti-AQP4 IgG pozitifliği PTS grubunda daha yüksek gözlemlendi fakat bu fark anlamlı değildi, $p=0,141$. PTS olgularında Anti-flotillin IgG otoantikor pozitifliği hiç gözlenmedi bu yüzden istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. FLT Negatif/Pozitifliği Gözlenen Olgularda Diğer Otoantikor Pozitiflikleri

Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test, $p < 0,05$: Anlamlı fark var; $p > 0,05$: Anlamlı fark yok. EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikoru; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüs IgG Otoantikoru; FLT, Anti-flotillin IgG Otoantikoru; AQP4, Anti-Aquaporin-4 IgG Otoantikoru; PTS, Psödotümör Serebri; (-), Negatif; (-/+), Greyzone; (+), Pozitif.

Anti-AQP4 IgG otoantikor negatif/pozitif olan Demiyelinizan ve PTS grupları Çapraz Tablolar Fisher's Exact Testi ile değerlendirildiğinde, Anti-AQP4 IgG pozitif olan Demiyelinizan hastalık grubundaki olguların Anti-EBV IgG otoantikor pozitiflikleri, AQP4 pozitif olan PTS grubundakilerden daha azdı fakat olgu sayısı az olduğundan p değeri hesaplanamadı (Şekil 4.7).

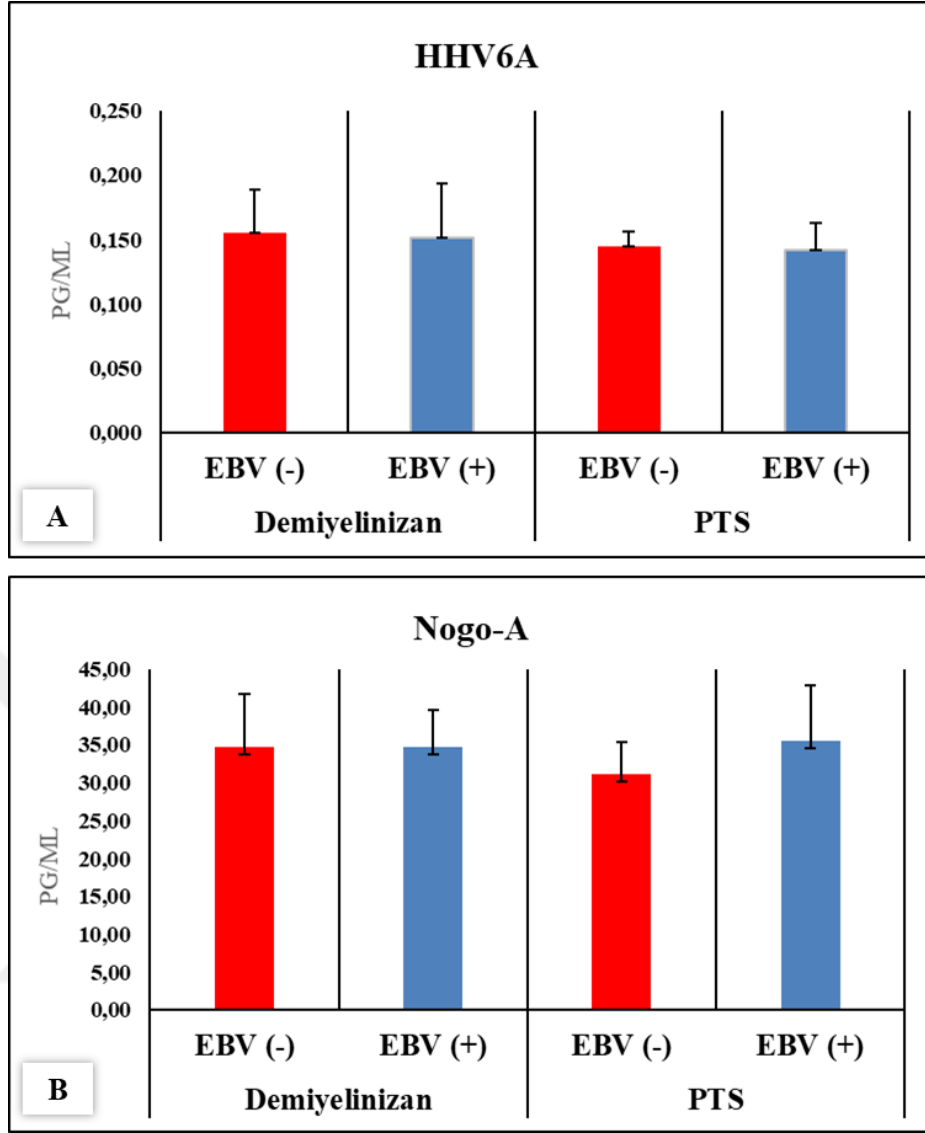


Şekil 4.7. AQP4 Negatif/Pozitifliği Gözlenen Olgularda Diğer Otoantikor Pozitiflikleri

Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test.

EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikoru; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüs IgG Otoantikoru; FLT, Anti-Flotillin IgG Otoantikoru; AQP4, Anti-Aquaporin-4 IgG Otoantikoru; PTS, Psödotümör Serebri; (-), Negatif; (-/+), Greyzone; (+), Pozitif.

EBV negatif/pozitif olan Demiyelinizan ve PTS gruplarındaki olguların Anti-HHV6A ve Nogo-A seviyeleri Tek Yönlü Varyans Analizi-Bağımsız Örneklem T Testi ile karşılaştırıldığında, olguların EBV negatif/pozitiflik durumlarının BOS Anti-HHV6A ($p=0,857$) ve Nogo-A ($p=0,642$) IgG konsantrasyonlarında anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gözlemlendi (Şekil 4.8).

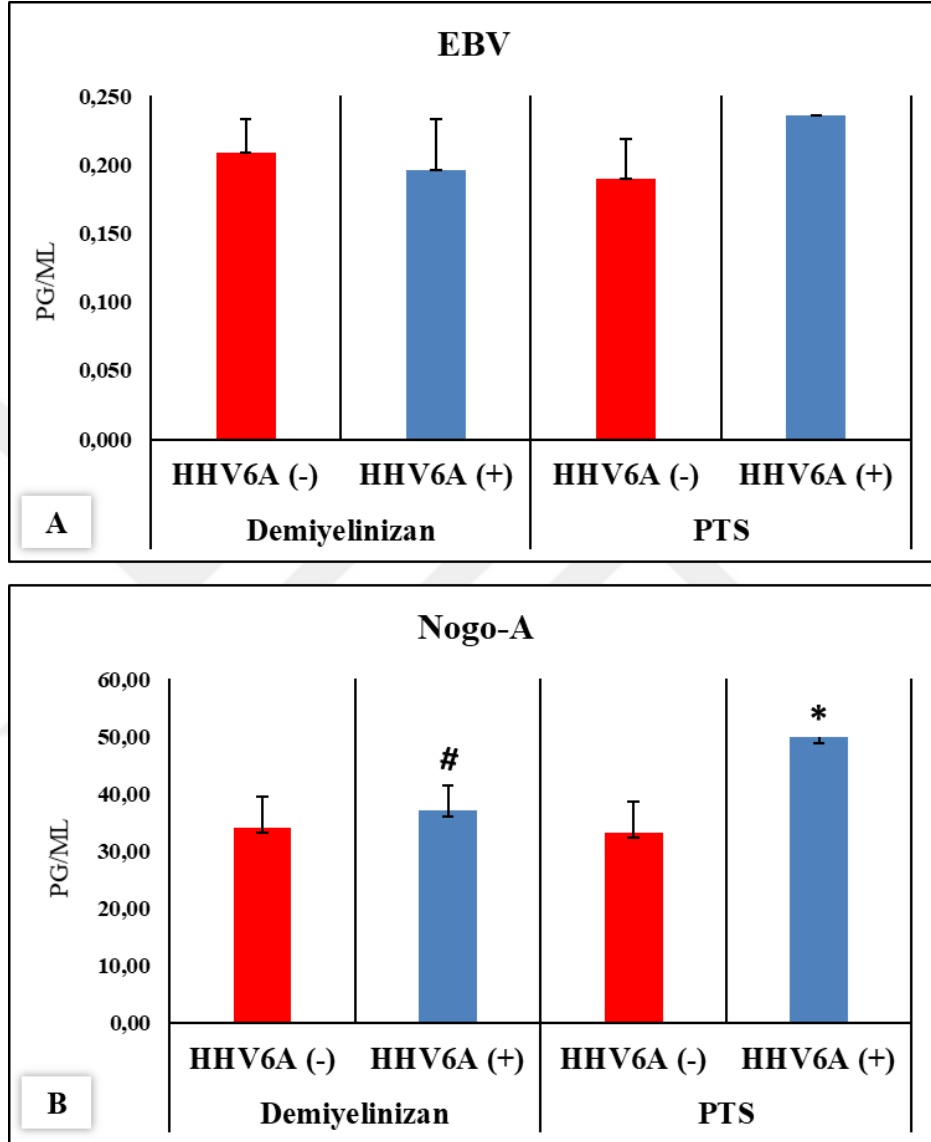


Şekil 4.8. EBV Negatif/Pozitiflik Gözlenen Olgularda Anti-HHV6A_(A) ve Nogo-A_(B) Otoantikor Seviyeleri

Tek Yönlü Varyans Analizi-Bağımsız Örneklem T Testi. EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikoru; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüs IgG Otoantikor Sayısal Değeri; Nogo-A, Nörit Büyüme İnhibitörü-A; PTS, Psödötümör Serebri; (-), Negatif; (+), Pozitif.

HHV6A negatif/pozitif olan Demyelinizan ve PTS gruplarındaki olguların Anti-EBV ve Nogo-A seviyeleri Tek Yönlü Varyans Analizi-Bağımsız Örneklem T Testi ile karşılaştırıldığında, olguların HHV6A negatif/pozitiflik durumlarının BOS Anti-EBV IgG konsantrasyonlarında anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gözlemlendi, $p=0,162$. Nogo-A seviyelerine bakıldığında PTS grubundaki HHV6A

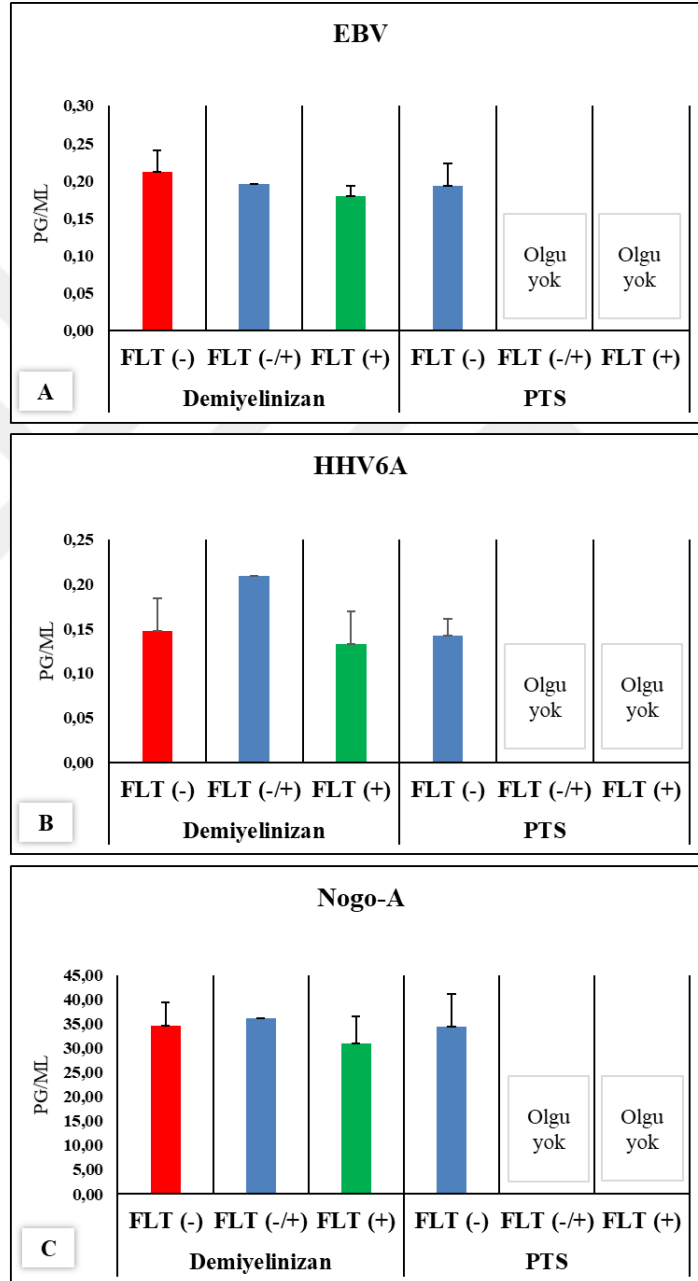
pozitifliği olan olguların Nogo-A seviyelerinin Anti-HHV6A negatifliği olan PTS olgularından daha fazla olduğu gözlemlendi, $p=0,011$. Ayrıca Anti-HHV6A pozitif olan Demiyelinizan grubundaki olguların Nogo-A seviyeleri Anti-HHV6A pozitifliği olan PTS olgularınkinden daha azdı, $p=0,044$ (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. HHV6A Negatif/Pozitiflik Gözlenen Olgularda Anti-EBV_(A) ve Nogo-A_(B) Otoantikor Seviyeleri

*: Tek Yönlü Varyans Analizi-Bağımsız Örneklem T Testi, grup içi karşılaştırma., $p < 0,05$; #: Tek Yönlü Varyans Analizi-Bağımsız Örneklem T Testi, gruplar arası $p < 0,05$. EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikoru; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüs IgG Otoantikor Sayısal Değeri; Nogo-A, Nörit Büyüme İnhibitörü-A; PTS, Psödötümör Serebri; (-), Negatiflik; (+), Pozitiflik.

Anti-flotillin IgG otoantikoru negatif/greyzone/pozitif olan Demiyelinizan ve PTS gruplarındaki olguların Anti-EBV, Anti-HHV6A ve Nogo-A seviyeleri Tek Yönlü Varyans Analizi-Bağımsız Örneklem T Testi ile karşılaştırıldığında, olguların Anti-flotillin negatif/greyzone/pozitiflik durumlarının BOS Anti-EBV ($p=0,126$), Anti-HHV6A ($p=0,180$), ve Nogo-A ($p=0,679$) konsantrasyonlarında anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gözlemlendi (Şekil 4.10).

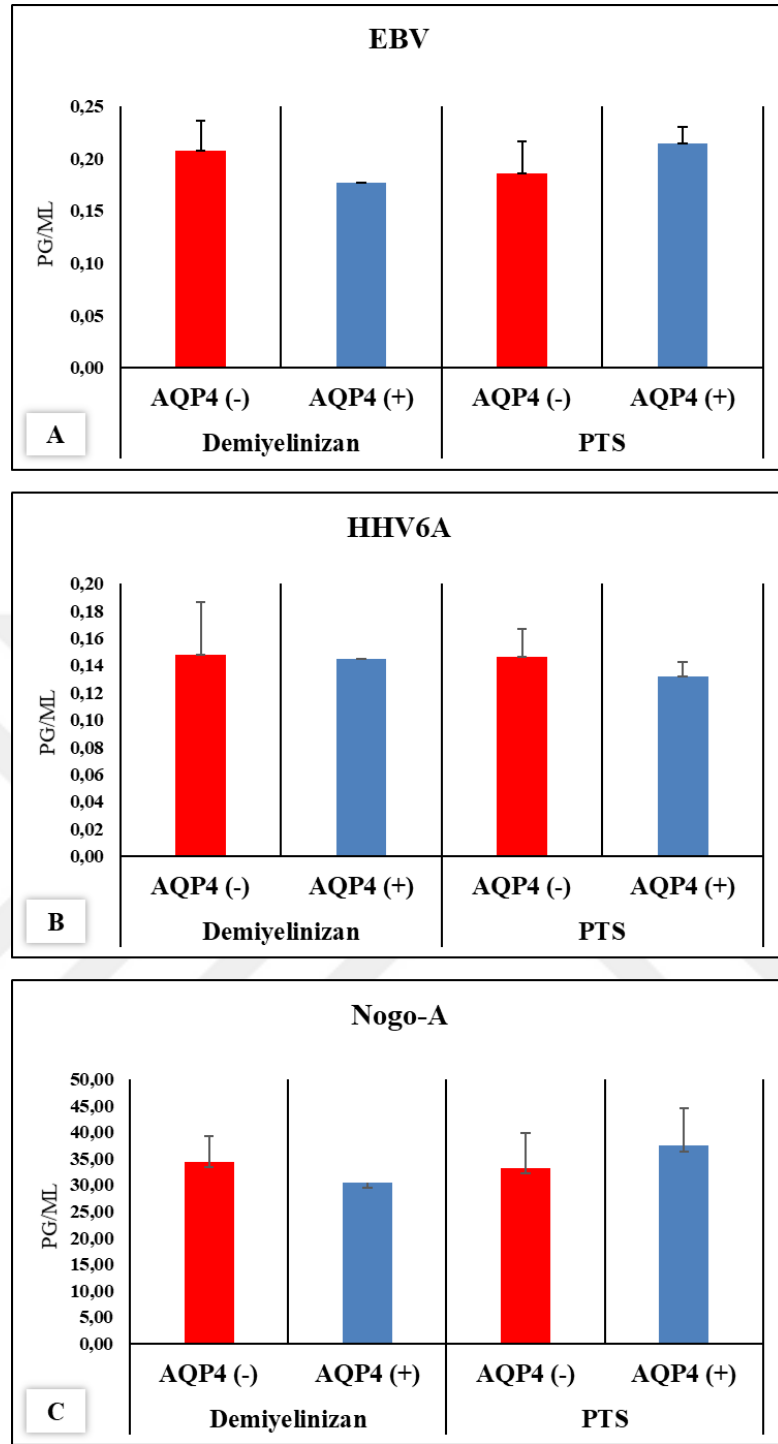


Şekil 4.10. Anti-Flotillin Negatif/Greyzone/Pozitiflik Gözlenen Olgularda Anti-EBV_(A), Anti-HHV6A_(B) ve Nogo-A_(C) Seviyeleri

Tek Yönlü Varyans Analizi-Bağımsız Örneklem T Testi. EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikoru; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüs IgG Otoantikor Sayısal Değeri; Nogo-A, Nörit Büyüme İnhibitörü-A; FLT, Anti-flotillin IgG Otoantikoru; PTS, Psödotümör Serebri; (-), Negatif; (-/+), Greyzone; (+), Pozitif.

AQP4 negatif/pozitif olan Demiyelinizan ve PTS gruplarındaki olguların Anti-EBV, Anti-HHV6A ve Nogo-A seviyeleri Tek Yönlü Varyans Analizi-Bağımsız Örneklem T Testi ile karşılaştırıldığında, olguların AQP4 negatif/pozitiflik durumlarının BOS Anti-EBV ($p=0,136$), Anti-HHV6A ($p=0,856$), ve Nogo-A ($p=0,567$) IgG konsantrasyonlarında anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gözlemlendi (Şekil 4.11).

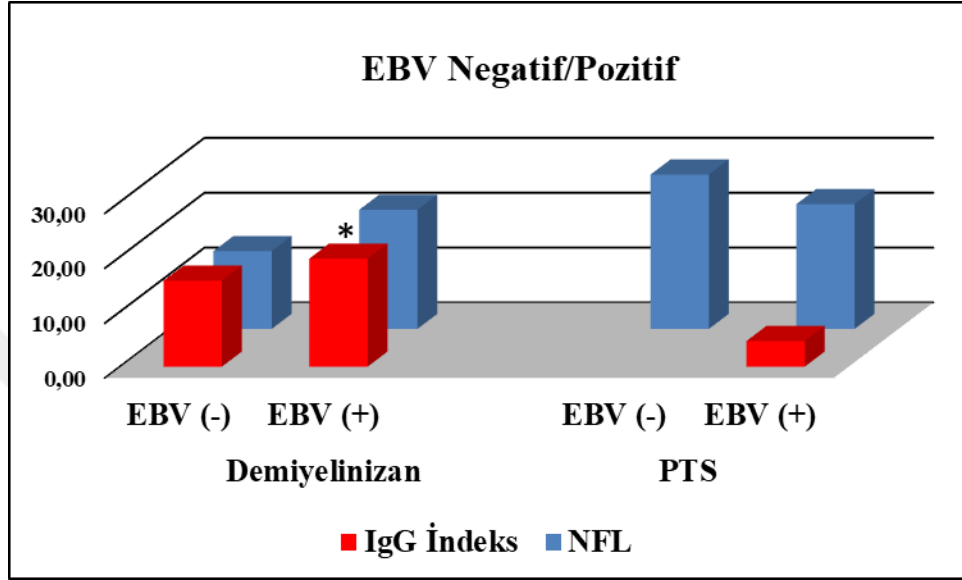




Şekil 4.11. AQP4 Negatif/Pozitiflik Gözlenen Olgularda Anti-EBV_(A), Anti-HHV6A_(B) ve Nogo-A_(C) Seviyeleri

Tek Yönlü Varyans Analizi-Bağımsız Örneklem T Testi. EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikoru; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüs IgG Otoantikor Sayısal Değeri; Nogo-A, Nörit Büyüme İnhibitörü-A; AQP4, Anti-Aquaporin-4 IgG Otoantikoru; PTS, Psödötümör Serebri; (-), Negatif; (+), Pozitif.

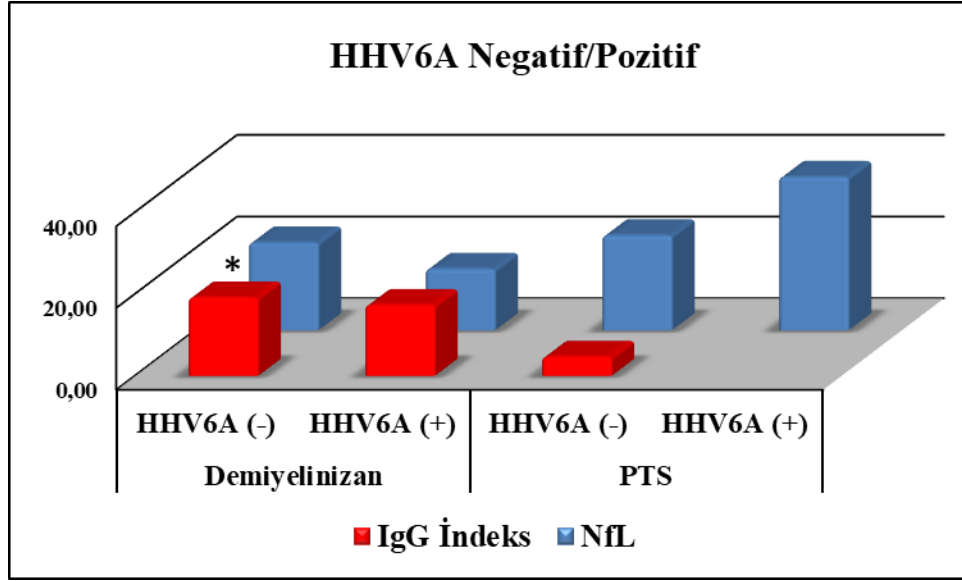
EBV negatif/pozitif olan Demiyelinizan ve PTS gruplarındaki olguların IgG İndeks ve NfL seviyeleri Kruskal Wallis-Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında, EBV pozitifliği bulunan Demiyelinizan hastalık grubundaki olguların IgG indeks seviyeleri EBV pozitif olan PTS grubundakilerden daha yüksekti, $p=0,001$ (Şekil 4.12)



Şekil 4.12. EBV Negatif/Pozitiflik Gözlenen Olgularda IgG İndeks ve NfL Seviyeleri

Kruskal Wallis-Mann Whitney-U Test. EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikor; IgG İndeks, İmmünglobulin G İndeks; NfL, Nörofilament Hafif Zincir; PTS, Psödötümör Serebri; (-), Negatif; (+), Pozitif.

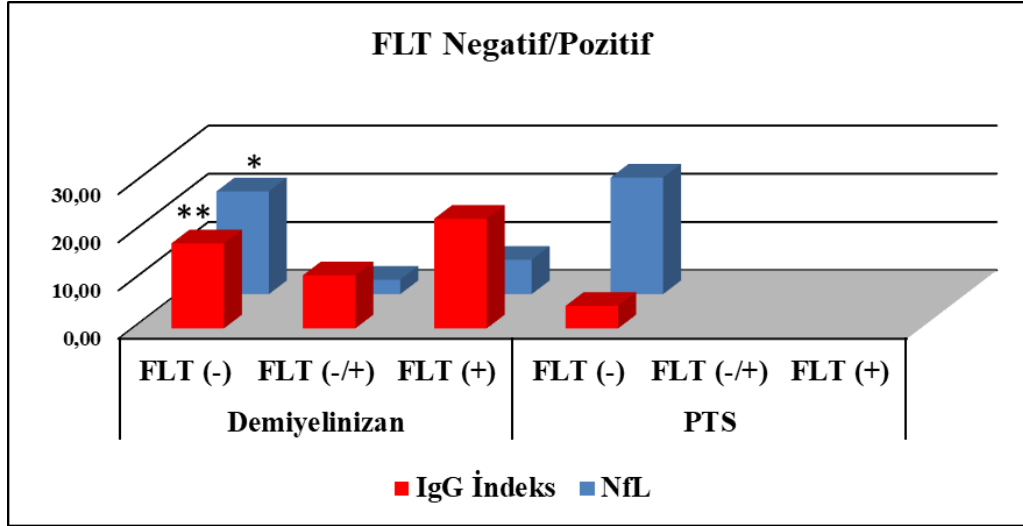
HHV6A negatif/pozitif olan Demiyelinizan ve PTS gruplarındaki olguların IgG İndeks ve NfL seviyeleri Kruskal Wallis-Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında, HHV6A pozitifliği bulunan Demiyelinizan grubundaki olguların IgG indeks seviyeleri HHV6A negatif olan Demiyelinizan grubundakilerden daha düşüktü ($p=0,003$). Ayrıca HHV6A negatif olan Demiyelinizan olgularının IgG indeksleri HHV6A negatif olan PTS olgularınınkinden daha yüksekti, $p=0,001$ (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. HHV6A Negatif/Pozitiflik Gözlenen Olgularda IgG İndeks ve NfL Seviyeleri

Kruskal Wallis-Mann Whitney-U Test. HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüs IgG Otoantikoru; IgG İndeks, İmmünglobulin G İndeks; NfL, Nörofilament Hafif Zincir; PTS, Psödotümör Serebri; (-), Negatif; (+), Pozitif.

Anti-flotillin negatif/pozitif olan Demiyelinizan ve PTS gruplarındaki olguların IgG İndeks ve NfL seviyeleri Kruskal Wallis-Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında, Anti-flotillin negatif olan Demiyelinizan grubundaki olguların IgG indeks seviyeleri Anti-flotillin negatif olan PTS grubundakilerden daha yüksekti, $p=0,001$. Ayrıca Anti-flotillin pozitifliği bulunan Demiyelinizan grubundaki olguların NfL düzeyleri Anti-flotillin negatif olan Demiyelinizan gruptakilerden daha azdı, $p=0,020$ (Şekil 4.14).

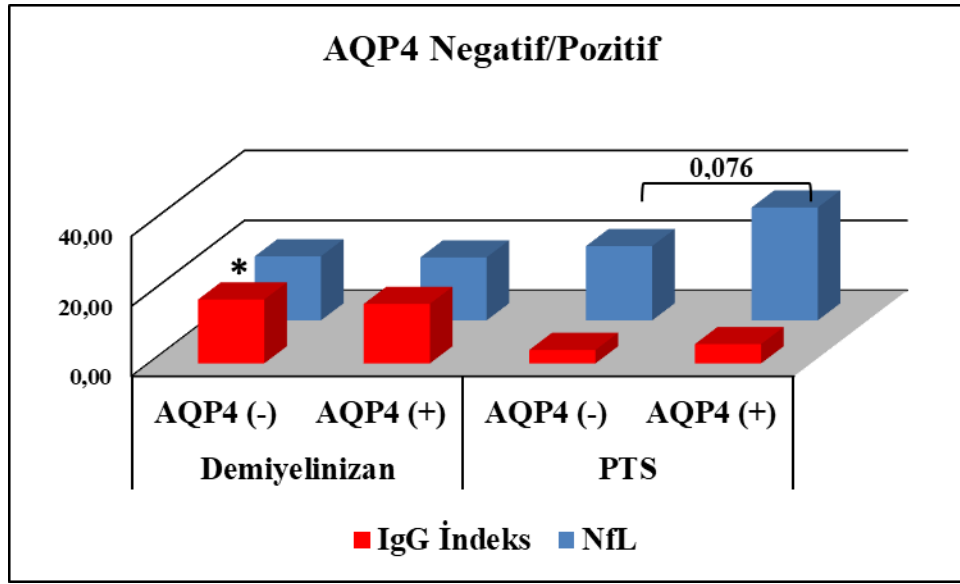


Şekil 4.14. Anti-Flotillin Negatif/Greyzone/Pozitiflik Olgularda IgG İndeks ve NfL Seviyeleri

*: Kruskal Wallis-Mann Whitney-U Test, Grup içi karşılaştırma, $p < 0,05$.

** : Kruskal Wallis Mann Whitney-U Test, Gruplar arası karşılaştırma, $p < 0,05$
 FLT, Anti-flotillin IgG Otoantikoru; IgG İndeks, İmmünglobulin G İndeks; NfL, Nörofilament Hafif Zincir; PTS, Psödotümör Serebri; (-), Negatif; (-/+), Greyzone; (+), Pozitif.

AQP4 negatif/pozitif olan Demiyelinizan ve PTS gruplarındaki olguların IgG İndeks ve NfL seviyeleri Kruskal Wallis-Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında, AQP4 negatif olan Demiyelinizan gruptaki olguların IgG indeks seviyeleri AQP4 negatif olan PTS grubundakilerden daha yüksekti, $p = 0,009$ (Şekil 4.15). Ayrıca anlamlı olmamasına rağmen, AQP4 negatif olan PTS grubundaki olguların NfL seviyeleri AQP4 pozitif olan PTS olgularınkinden daha azdı, $p = 0,076$.



Şekil 4.15. AQP4 Negatif/Pozitiflik Gözlenen Olgularda IgG İndeks ve NfL Seviyeleri

*: Kruskal Wallis-Mann Whitney-U Test, $p < 0,05$. AQP4, Anti-Aquaporin-4 IgG Otoantikoru; IgG İndeks, İmmünglobulin G İndeks; NfL, Nörofilament Hafif Zincir; PTS, Psödotümör Serebri; (-), Negatif; (+), Pozitif.

4.3 MS, NMOSD ve PTS Gruplarının Karşılaştırılması

Çalışmadaki 42 olgunun 19'u MS, 8'i NMOSD ve 15'i PTS grubunu oluşturmaktadır (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Olguların hastalık gruplarına göre dağılımları

	Kişi sayısı (n)	Kişi yüzdesi (%)
MS	19	45,2
NMOSD	8	19,0
PTS	15	35,7
Toplam	42	100,0

MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödotümör Serebri

Çalışmamıza alınan tüm olguların yaş dağılımı 19-54 yıl aralığındaydı. Normal dağılım gösteren yaş verileri Tek Yönlü Varyans Analizi ile incelendiğinde üç grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı, $p = 0,259$ (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. Hastalık gruplarındaki olguların yaş ortalamaları

	n	Ortalama	Std	Min.	Maks.	p
MS	19	31,58	8,45	19	51	0,259^a
NMOSD	8	36,25	11,51	20	51	
PTS	15	36,53	9,31	20	54	

^a: Tek Yönlü Varyans Analizi, $p < 0,05$, Anlamlı fark yok; $p > 0,05$, Anlamlı fark var. MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödötümör Serebri; Std., Standart Sapma; Min., Minimum Değer; Maks., Maksimum Değer

Gruplardaki olguların hastalık başlangıç yaşlarına göre frekans ve yüzde dağılımları Çapraz Tablolar Fisher's Exact Testi ile karşılaştırıldığında, erken başlangıçlı olgular en sık MS grubunda gözlemlendi, geç başlangıçlılar ise en sık PTS grubunda gözlemlendi. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda genç ve geç başlangıçlı olgu yüzdelerinde anlamlı farklılığa rastlanmadı, $p=0,363$ (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. Hastalık gruplarındaki olguların hastalık başlangıç yaşlarına göre dağılımları

	MS	NMOSD	PTS
Erken Başlangıçlı			
Kişi sayısı (n)	13	4	7
Kişi yüzdesi (%)	68,4	50,0	46,7
Geç Başlangıçlı			
Kişi sayısı (n)	6	4	8
Kişi yüzdesi (%)	31,6	50,0	53,3
p	0,363^f		

f: Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test, $p < 0,05$, Anlamlı fark yok; $p > 0,05$, Anlamlı fark var. MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödotümör Serebri.

Gruplardaki olguların cinsiyet farklılıklarına göre frekans ve yüzde dağılımları Çapraz Tablolar Fisher's Exact Testi ile karşılaştırıldığında, üç grupta kadın yüzdesi ile erkek yüzdeleri arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, kadınların yüzdesi daha fazlaydı, $p = 0,221$ (Tablo 4.32).

Tablo 4.32. Hastalık gruplarındaki olguların cinsiyetlerine göre dağılımları

		Kadın	Erkek
MS	Kişi sayısı (n)	17	2
	Kişi yüzdesi (%)	89,5	10,5
NMOSD	Kişi sayısı (n)	5	3
	Kişi yüzdesi (%)	62,5	37,5
PTS	Kişi sayısı (n)	13	2
	Kişi yüzdesi (%)	86,7	13,3
p		0,221 ^f	

f: Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test, $p < 0,05$, Anlamlı fark yok; $p > 0,05$, Anlamlı fark var. MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödotümör Serebri.

Gruplardaki olguların OKB pozitifliklerine göre frekans ve yüzde dağılımları Çapraz Tablolar Fisher's Exact Testi ile karşılaştırıldığında, beklenildiği şekilde MS olgularında en fazla Tip-2, NMOSD grubunda Tip-1 ve Tip-2 eşit oranda ve PTS grubunda ise en fazla Tip-1 negatiflik gözlemlendi, $p=0,001$. Diğer OKB tipleri gruplar arası karşılaştırıldığında herhangi bir anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.33).

Tablo 4.33. Hastalık gruplarındaki olguların OKB tiplerine göre dağılımları

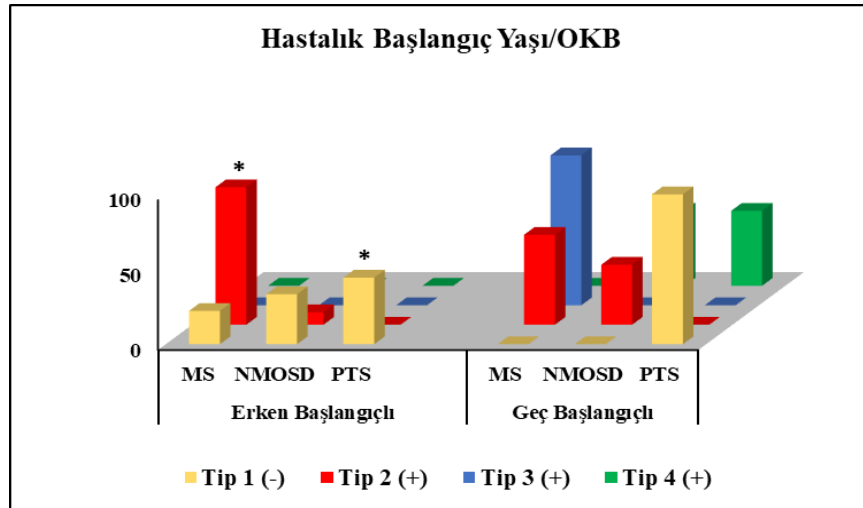
		MS	NMOSD	PTS
OKB	Tip-1 Kişi sayısı	2	3	5*
	Negatif Kişi yüzdesi	11,1	42,9	83,3
	Tip-2 Kişi sayısı	14*	3	0

Pozitif	Kişi yüzdesi	77,8	42,9	0,0
Tip-3	Kişi sayısı	2	0	0
Pozitif	Kişi yüzdesi	11,1	0,0	0,0
Tip-4	Kişi sayısı	0	1	1
Pozitif	Kişi yüzdesi	0,0%	14,3%	16,7%
p		0,001*		

*: Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test, $p < 0,05$. MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödötümör Serebri; OKB, Oligoklonal Bant

Gruplardaki olguların hastalık başlangıç yaşlarına göre OKB tipleri Çapraz Tablolar Fisher's Exact Test ile karşılaştırıldığında, MS hastalık başlangıç yaşı genç olan olgularda Tip-2 OKB görülme yüzdesi diğer gruplardan fazlaydı, $p = 0,002$.

PTS hastalık başlangıç yaşı erken olan olgularda Tip-1 OKB görülme oranı diğer gruplardan fazlaydı, $p=0,002$. Geç başlangıçlı PTS olgularında Tip-1 ve Tip-4 OKB tipine sahip olgu sayısı 1 diğer OKB tiplerine sahip olgu olmadığından istatistiksel olarak hesaplanamadı. Diğer grupların geç başlangıçlı olguların OKB dağılımlarında bir fark yoktu, $p=0,218$ (Şekil 4.16).

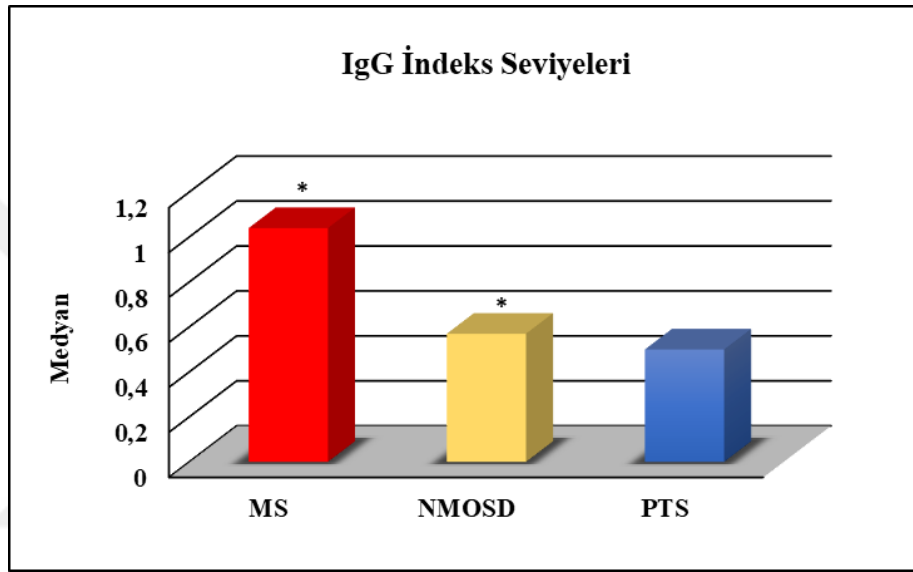


Şekil 4.16. Hastalık Gruplarındaki Olguların Hastalık Başlangıç Yaşlarına Göre OKB Tiplerinin Karşılaştırılması

*: Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test, $p < 0,05$.

MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödotümör Serebri; OKB, Oligoklonal Bant; (-), Negatiflik; (+), Pozitiflik.

Gruplardaki olguların IgG indeksleri Kruskal Wallis-Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında, MS grubu hem NMOSD ($p=0,001$) hem de PTS ($p=0,015$) gruplarından daha yüksek IgG seviyesine sahip olduğu ve NMOSD grubunun da PTS grubundan daha yüksek seviyede IgG indeks seviyesine sahip olduğu gözlemlendi, $p = 0,032$ (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Gruplardaki Olguların IgG İndeks Seviyeleri

*: Mann Whitney-U Test, $p < 0,05$.

MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödotümör Serebri; IgG İndeks, İmmünglobulin G İndeks.

Olguların EDSS skorları Çapraz Tablolar Fisher's Exact Test ile karşılaştırıldığında, MS olgularında 2 skorunun görülme sıklığı NMOSD grubundan daha fazla, 3 ve 7 skorunun görülme sıklığı ise daha azdı, $p=0,001$ (Tablo 4.34). PTS grubunda EDSS skoru ölçülmedi.

Tablo 4.34. MS ve NMOSD gruplarındaki olguların EDSS skor dağılımları

			MS	NMOSD
EDSS	1,00	Kişi sayısı Kişi yüzdesi	3 16,7	1 12,5

	1,50	Kişi sayısı Kişi yüzdesi	1 5,6	0 0,0
	2,00	Kişi sayısı Kişi yüzdesi	12* 66,7	0 0,0
	2,50	Kişi sayısı Kişi yüzdesi	2 11,1	2 25,0
	3,00	Kişi sayısı Kişi yüzdesi	0 0,0	3* 37,5
	7,00	Kişi sayısı Kişi yüzdesi	0 0,0	2* 25,0
p			0,001*	

*:Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test, $p < 0,05$. MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; IgG İndeks, İmmünglobulin G İndeks; EDSS, Expanded Disability Status Scale

Tüm gruplardaki olguların Anti-EBV IgG pozitifliklerini Çapraz Tablolar Fisher's Exact Test ile karşılaştırdığında, pozitiflik yüzdesi 3 grupta da yüksek olmasına rağmen en yüksek MS grubundaydı ve gruplar arası pozitifliklerde anlamlı bir fark bulunamadı, $p=0,405$ (Tablo 4.35).

Tablo 4.35. Hastalık gruplarındaki olguların Anti-EBV IgG pozitiflikleri

			MS	NMOSD	PTS
EBV	Negatif	Kişi sayısı (n)	3	3	4
		Kişi yüzdesi (%)	15,8	37,5	26,7
	Pozitif	Kişi sayısı (n)	16	5	11
		Kişi yüzdesi (%)	84,2	62,5	73,3
p			0,405 ^f		

^f: Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test, $p < 0,05$, Anlamlı fark var; $p > 0,05$, Anlamlı fark yok. MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödötümör Serebri; EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikor.

Tüm gruplardaki olguların Anti-HHV6A IgG pozitifliklerini Çapraz Tablolar Fisher's Exact Test ile karşılaştırdığımızda, pozitiflik yüzdeleri 3 grupta da benzer olmasına rağmen en yüksek MS grubundaydı ve gruplar arası pozitifliklerde anlamlı bir fark bulunamadı, $p=0,367$ (Tablo 4.36).

Tablo 4.36. Hastalık gruplarındaki olguların Anti-HHV6A IgG pozitiflikleri

			MS	NMOSD	PTS
HHV6A	Negatif	Kişi sayısı (n)	14	7	14
		Kişi yüzdesi (%)	73,7	87,5	93,3
	Pozitif	Kişi sayısı (n)	5	1	1
		Kişi yüzdesi (%)	26,3	12,5	6,7
p			0,367 ^f		

^f: Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test, $p < 0,05$, Anlamlı fark var; $p > 0,05$, Anlamlı fark yok. MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödötümör Serebri; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüs Tip 6A IgG Otoantikoru.

Tüm olgu gruplarında Anti-EBV ve Anti-HHV6A IgG seviyeleri sayısal (sürekli) olarak Tek Yönlü Varyans Testi (One Way Anova) ile değerlendirildiğinde grupların EBV ($p=0,334$) ve HHV6A ($p=0,112$) ortalama seviyeleri birbirine çok yakındı (Tablo 4.37).

Tablo 4.37. Hastalık gruplarındaki olguların Anti-EBV ve Anti-HHV6A IgG seviyeleri

		n	Ortalama	Std.	Min.	Maks.	p
EBV	MS	19	,20	,02	,14	,26	0,334^a
	NMOSD	8	,21	,03	,17	,25	
	PTS	15	,19	,03	,14	,24	
HHV6A	MS	19	,16	,04	,10	,25	0,112^a
	NMOSD	8	,13	,03	,10	,18	
	PTS	15	,14	,02	,11	,19	

^a: Tek Yönlü Varyans Testi, $p < 0,05$, Anlamlı fark var; $p > 0,05$, Anlamlı fark yok. MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödötümör Serebri; EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikoru; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüs Tip 6A IgG Otoantikoru; Std., Standart Sapma; Min., Minimum Değer; Maks., Maksimum Değer.

Tüm katılımcıların (n=40) Anti-flotillin IgG nöronal otoantikor pozitiflikleri Çapraz Tablolar Fisher's Exact Test ile değerlendirildiğinde, Anti-flotillin pozitifliği en yüksek MS grubundaydı, PTS grubunda Anti-flotillin pozitifliği hiç yoktu, $p = 0,242$ (Tablo 4.38).

Tablo 4.38. Hastalık gruplarındaki olguların Anti-flotillin IgG otoantikor pozitiflikleri

			MS	NMOSD	PTS
Flotillin	Negatif	Kişi sayısı (n)	13	7	15
		Kişi yüzdesi (%)	76,5	87,5	100,0
	Greyzone	Kişi sayısı (n)	1	0	0
		Kişi yüzdesi (%)	5,9	0,0	0,0
	Pozitif	Kişi sayısı (n)	3	1	0
		Kişi yüzdesi (%)	17,6	12,5	0,0
p			0,242 ^f		

^f: Çapraz Tablolar Fisher's Exact Test, $p < 0,05$, Anlamlı fark var; $p > 0,05$, Anlamlı fark yok. MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödötümör Serebri; Flotillin, Anti-flotillin IgG Otoantikoru.

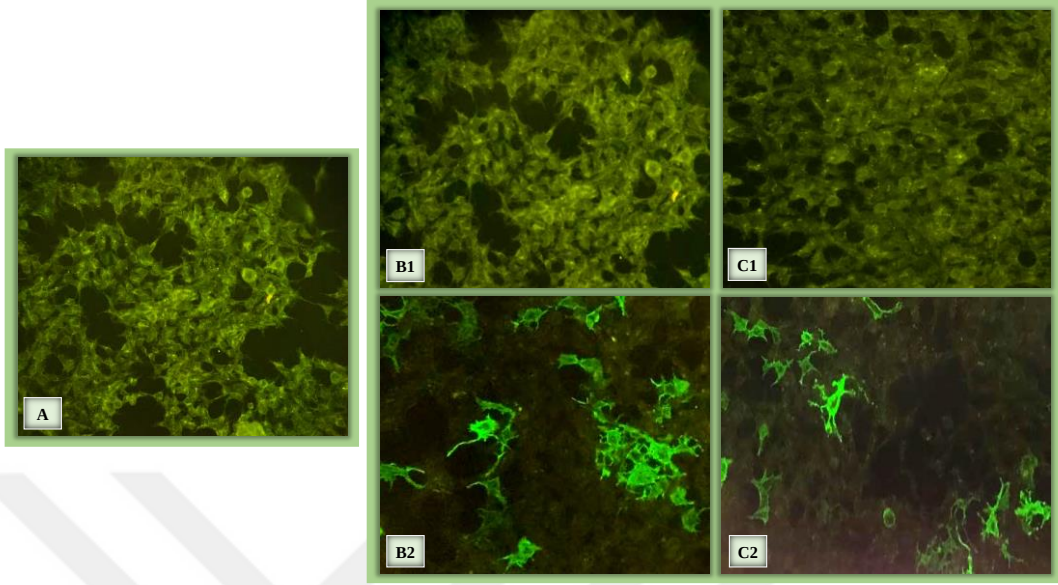
Tüm olgu gruplarındaki (n=40) Anti-AQP4 IgG pozitiflikleri Çapraz Tablolar Fisher's Exact Test ile karşılaştırıldığında, PTS grubu en yüksek pozitifliğe sahipken MS grubunda beklenildiği şekilde hiç pozitiflik yoktu ve bu fark anlamlılığa çok yakındı, $p=0,055$ (Tablo 4.39).

Tablo 4.39. Hastalık gruplarındaki olguların Anti-AQP4 IgG pozitiflikleri

			MS	NMOSD	PTS
AQP4	Negatif	Kişi sayısı (n)	17	7	11
		Kişi yüzdesi (%)	100,0	87,5	73,3
	Pozitif	Kişi sayısı (n)	0	1	4
		Kişi yüzdesi (%)	0,0	12,5	26,7
p			0,055 ^f		

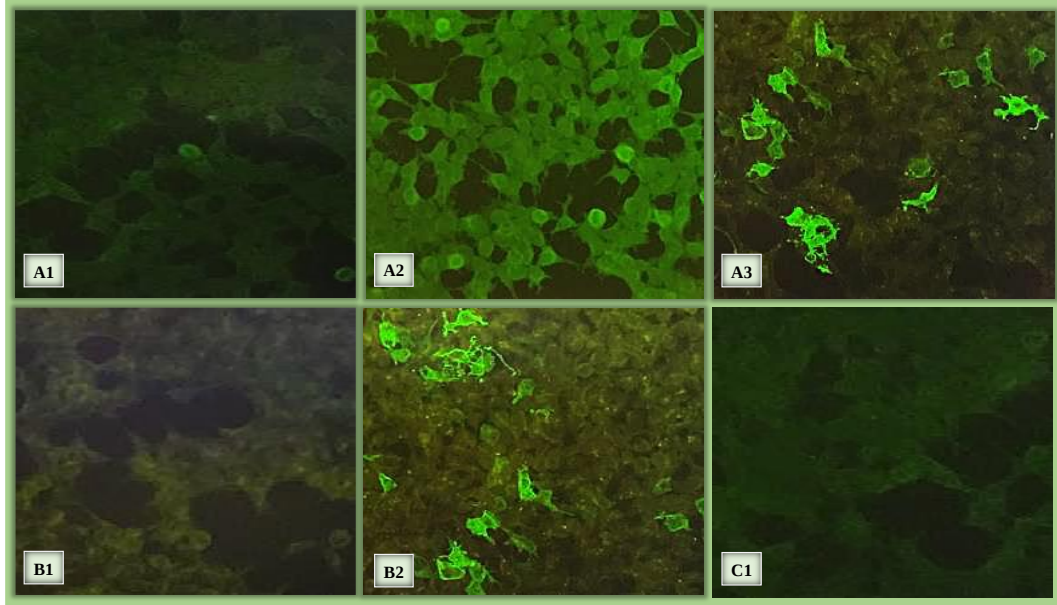
^f: Çapraz Tablolar Fisher's Exact Test, $p < 0,05$, Anlamlı fark var; $p > 0,05$, Anlamlı fark yok. MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödötümör Serebri; AQP4, Anti-Aquaporin-4 IgG Otoantikoru.

Olgu gruplarındaki Anti-AQP4 ve Anti-flotillin IgG negatif ve pozitif mikroskop görüntü örnekleri Fotoğraf 4.1 ve 4.2’de verilmiştir.



Fotoğraf 4.1. Anti-AQP4 IgG Otoantikor Negatif/Pozitifliğinin Konfokal Mikroskop Görüntüsü (20X)

A, Multipl Skleroz-Negatif; B1, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu-Negatif; B2, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu-Pozitif; C1, Psödotümör Serebri-Negatif; C2, Psödotümör Serebri-Pozitif.



Fotoğraf 4.2. Anti-flotillin IgG Otoantikor Negatif/Pozitifliğinin Konfokal Mikroskop Görüntüsü (20X)

A1, Multipl Skleroz-Negatif; A2, Multipl Skleroz-Greyzone; A3, Multipl Skleroz-Pozitif; B1, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu-Negatif; B2, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu-Pozitif; C1, Psödötümör Serebri-Negatif.

Tüm gruplardaki olguların NfL seviyeleri Kruskal-Wallis Testi ile karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı, $p=0,373$. Nogo-A seviyeleri Tek Yönlü Varyans Analizi ile karşılaştırıldığında ise yine gruplar arası anlamlı bir farka rastlanmadı, $p=0,975$ (Tablo 4.40).

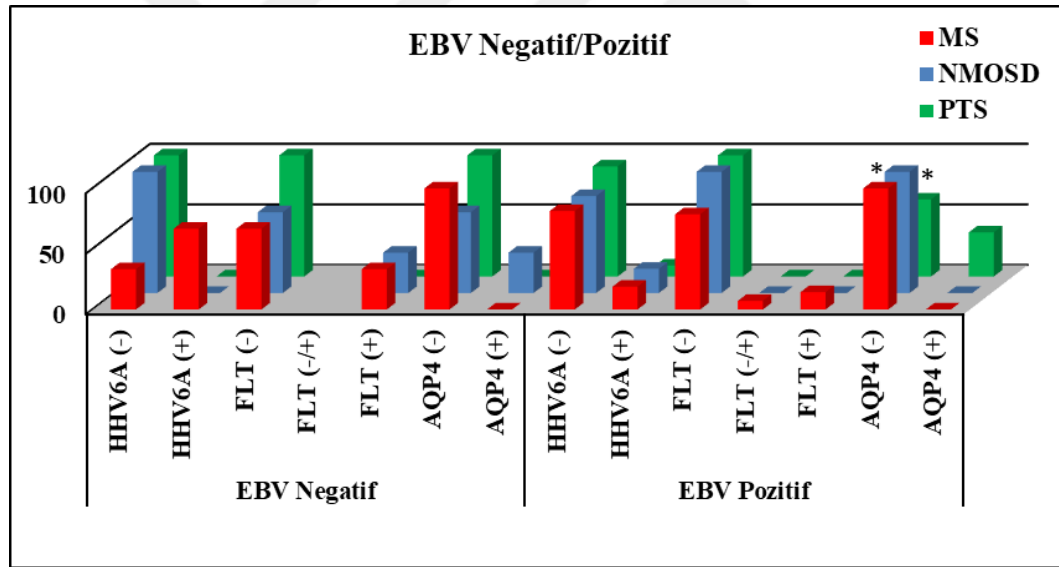
Tablo 4.40. Hastalık gruplarındaki olguların NfL ve Nogo-A seviyeleri

		n	Medyan	Ortalama	STD	Min.	Maks.	p
NfL	MS	19	102,00	110,16	25,08	76,00	169,00	0,373^k
	NMOSD	8	101,82	94,08	23,45	42,00	116,00	
	PTS	15	105,00	107,07	13,45	74,00	124,00	
Nogo-A	MS	19	34,37	34,81	4,16	28,05	45,16	0,975^a
	NMOSD	8	34,50	34,60	7,50	23,84	43,84	
	PTS	15	34,06	34,35	6,79	24,11	49,90	

^k: Kruskal Wallis Test, $p < 0,05$, Anlamlı fark var; $p > 0,05$, Anlamlı fark yok.

^a: Tek Yönlü Varyans Analizi, $p < 0,05$, Anlamlı fark var; $p > 0,05$, Anlamlı fark yok. MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödotümör Serebri; NfL, Nörofilament Hafif Zincir; Nogo-A, Nörit Büyüme İnhibitörü-A; Std., Standart Sapma; Min., Minimum Değer; Maks., Maksimum Değer.

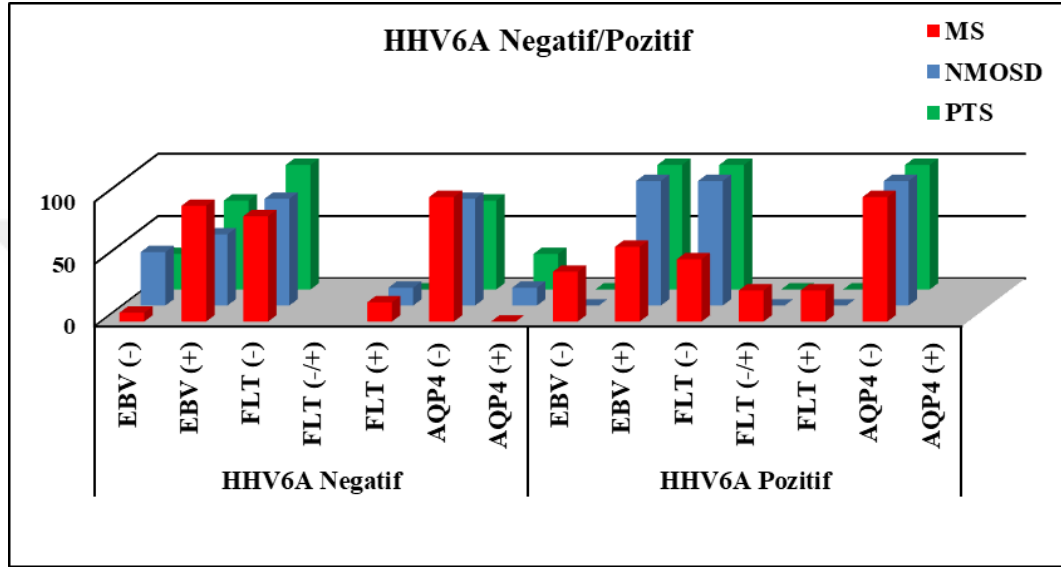
Anti-EBV IgG otoantikor negatif/pozitif olan MS, NMOSD ve PTS gruplarındaki olguların Anti-HHV6A, Anti-flotillin ve Anti-AQP4 IgG otoantikor pozitifliklerini Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test ile karşılaştırıldığında, beklenildiği gibi Anti-EBV IgG otoantikoru pozitif olan MS olgularının Anti-AQP4 IgG otoantikor negatifliği Anti-AQP4 IgG otoantikor pozitifliğinden daha yüksekti ve Anti-EBV IgG antikoru pozitif olan PTS olgularının Anti-AQP4 IgG negatifliği, Anti-AQP4 IgG pozitifliğine göre daha yüksekti, $p=0,021$ (Şekil 4.18).



Şekil 4.18. Olguların EBV Negatif/Pozitiflik Durumlarına Göre Anti-HHV6A, Anti-FLT ve Anti-AQP4 IgG Pozitiflikleri

*: Çapraz Tablolar-Fisher's Exact T Testi, $p < 0,05$. EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikoru; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüsü Tip 6A IgG Otoantikoru; FLT, Anti-flotillin IgG Otoantikoru; AQP4, Anti-Aquaporin-4 IgG Otoantikoru; MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödotümör Serebri; (-), Negatif; (-/+), Greyzone; (+), Pozitif.

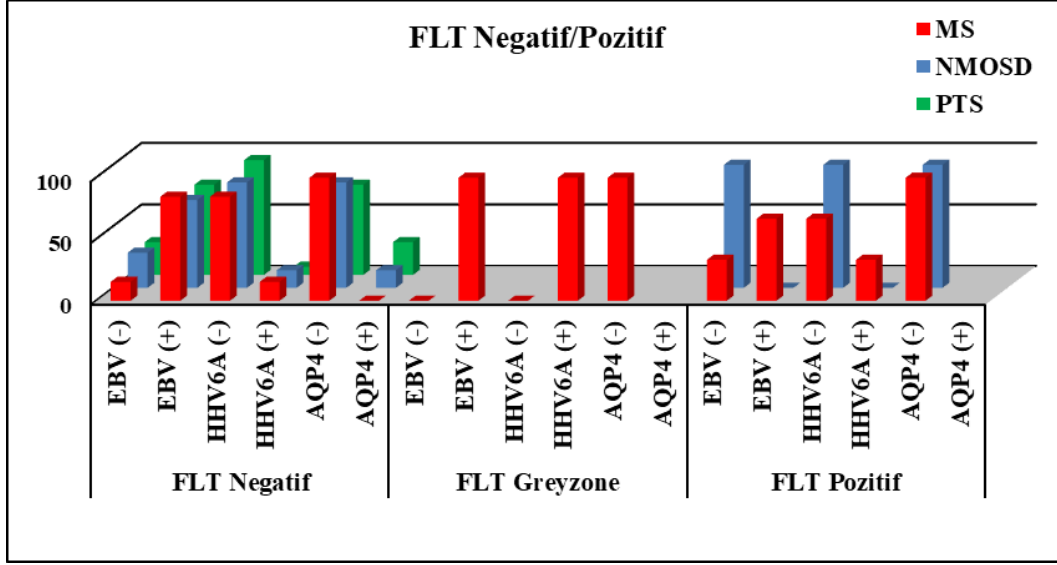
Anti-HHV6A IgG otoantikor negatif/pozitif olan MS, NMOSD ve PTS gruplarındaki olguların Anti-EBV, Anti-flotillin ve Anti-AQP4 IgG otoantikor pozitiflikleri Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test ile karşılaştırıldığında, Anti-HHV6A IgG pozitif olan MS olgularının Anti-EBV IgG pozitifliği daha az ve Anti-flotillin IgG pozitifliği NMOSD ve PTS grubundakilere göre daha fazlaydı fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu, $p = 1,00$ (Şekil 4.19).



Şekil 4.19. Olguların HHV6A Negatif/Pozitiflik Durumlarına Göre Anti-EBV, Anti-FLT ve Anti-AQP4 IgG Pozitiflikleri

Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Testi. EBV, Epstein Barr Virüs; HHV6A, İnsan Herpes Virüsü Tip 6A; FLT, f lotillin; AQP4, Aquaporin-4; MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödötümör Serebri; (-), Negatif; (-/+), Greyzone; (+), Pozitif.

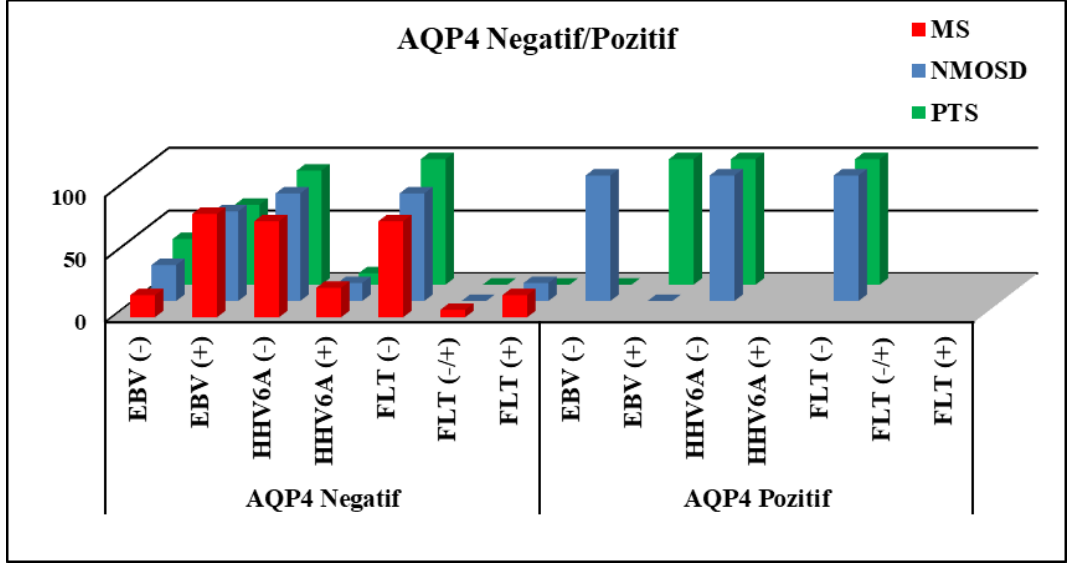
Anti-flotillin IgG otoantikor negatif/greyzone/pozitif olan MS, NMOSD ve PTS gruplarındaki olguların Anti-EBV, Anti-HHV6A ve Anti-AQP4 IgG otoantikor pozitiflikleri Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test ile karşılaştırıldığında, PTS grubunda Anti-flotillin IgG pozitifliğinin hiç olmaması ve MS ve NMOSD gruplarında çok az pozitif olgu olmasından dolayı sadece Anti-flotillin negatif olan gruplarda karşılaştırma yapılabildi ve anlamlı bir farklılığa rastlanmadı $p>0,05$ (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Olguların FLT Negatif/Greyzone/Pozitiflik Durumlarına Göre Anti-EBV, Anti-HHV6A ve Anti-AQP4 IgG Pozitiflikleri

Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Testi. EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikor; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüsü Tip 6A IgG Otoantikor; FLT, Anti-flotillin IgG Otoantikor; AQP4, Anti-Aquaporin-4 IgG Otoantikor; MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödötümör Serebri; (-), Negatif; (-/+), Greyzone; (+), Pozitif.

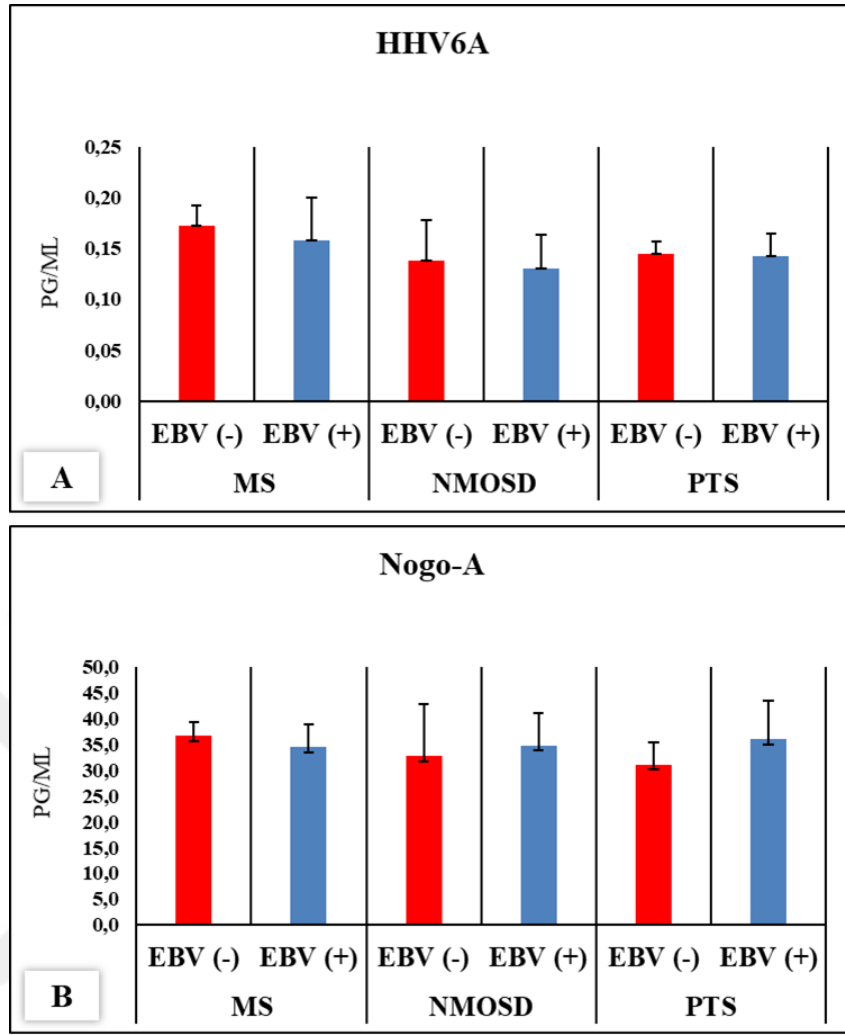
Anti-AQP4 IgG otoantikor negatif/pozitif olan MS, NMOSD ve PTS gruplarındaki olguların Anti-EBV, Anti-HHV6A ve Anti-AQP4 IgG otoantikor pozitiflikleri Çapraz Tablolar-Fisher's Exact Test ile karşılaştırıldığında, Anti-AQP4 IgG pozitif olan PTS grubundaki olguların Anti-EBV IgG pozitifliği NMOSD grubuna göre daha fazlaydı fakat bu fark anlamlı değildi, $p=0,200$ (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. Olguların Anti-AQP4 IgG Negatif/Pozitiflik Durumlarına Göre Anti-EBV, Anti-HHV6A ve Anti-FLT Pozitiflikleri

Çapraz Tablolar-Fisher's Exact T Testi. EBV, Epstein Barr Virüs; HHV6A, İnsan Herpes Virüsü Tip 6A; FLT, Anti-flotillin IgG Otoantikoru; AQP4, Aquaporin-4; MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödötümör Serebri; (-), Negatif; (-/+), Greyzone; (+), Pozitif.

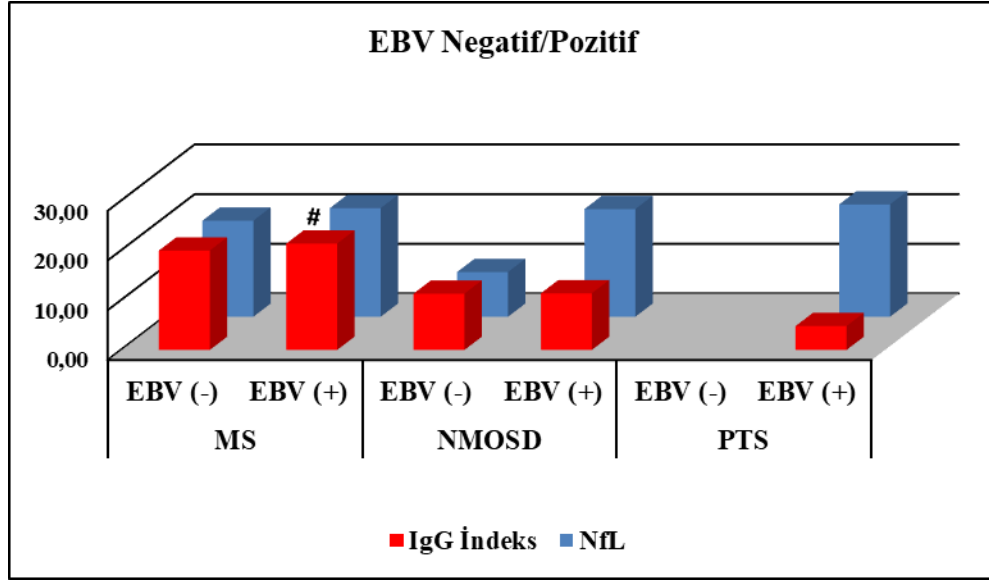
Anti-EBV IgG otoantikor negatif/pozitif olan MS, NMOSD ve PTS gruplarındaki olguların Anti-HHV6A ve Nogo-A seviyeleri Bağımsız Örneklem T Testi ile karşılaştırıldığında, Anti-EBV IgG negatif olan MS olguları Anti-EBV IgG negatif olan PTS olgulardan daha fazla Anti-HHV6A IgG seviyesine sahipti fakat anlamlı değildi, $p=0,076$. (Şekil 4.22).



Şekil 4.22. Olguların EBV Negatif/Pozitiflik Durumlarına Göre HHV6A_(A) ve Nogo-A_(B) Düzeyleri

Bağımsız Örneklem T Testi. EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikoru; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüsü Tip 6A IgG Otoantikoru; FLT, Anti-flotillin IgG Otoantikoru; Nogo-A, Nörit Büyüme İnhibitörü-A; MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödotümör Serebri; (-), Negatif; (-/+), Greyzone, (+), Pozitif.

Anti-EBV IgG otoantikor negatif/pozitif olan MS, NMOSD ve PTS gruplarındaki olguların IgG indeks ve NfL seviyeleri Mann Whitney-U Testi ile karşılaştırıldığında, Anti-EBV pozitif olan MS hastalarının IgG indeksleri hem Anti-EBV IgG pozitif olan NMOSD olgularından ($p=0,060$) hem de PTS olgularından ($p=0,001$). (Şekil 4.23).

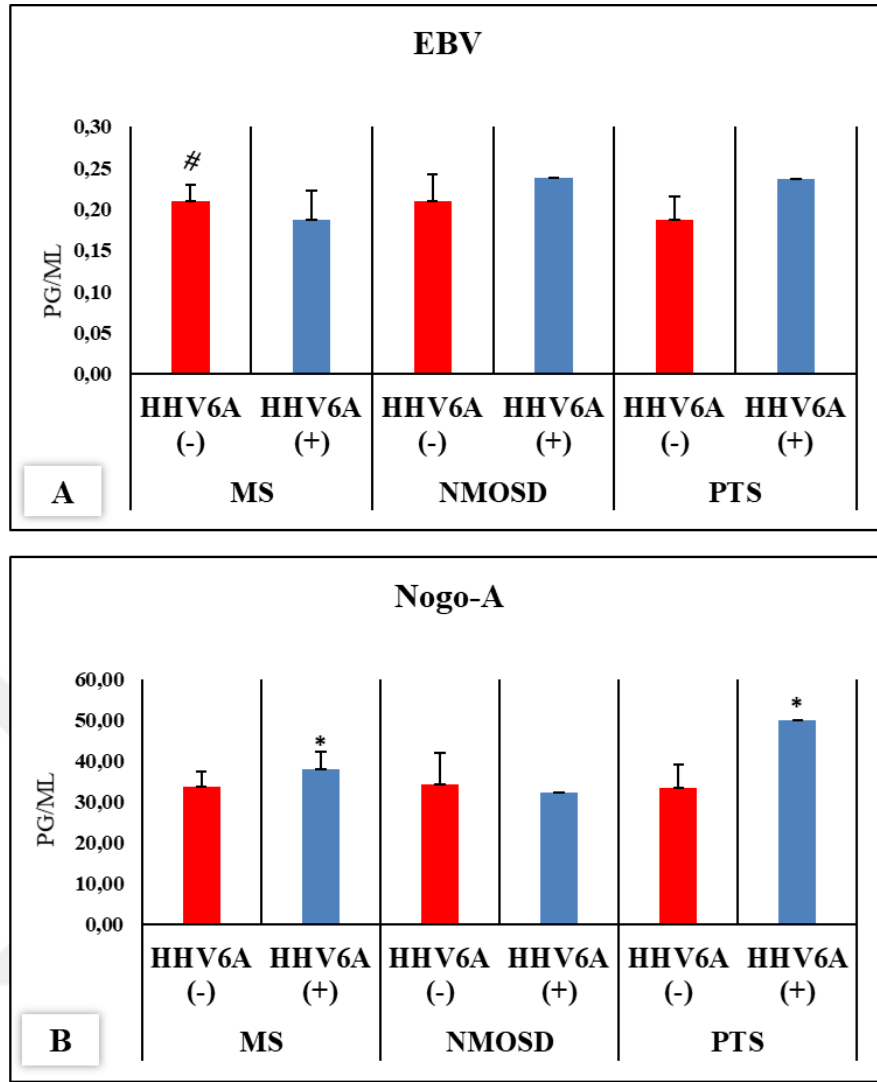


Şekil 4.23. Olguların EBV Negatif/Pozitiflik Durumlarına Göre IgG İndeks ve NfL Düzeyleri

#: Mann Whitney-U, $p < 0,05$, gruplar arası karşılaştırma. EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikoru; MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödötümör Serebri; (-), Negatif; (+), Pozitif; IgG İndeks, İmmünglobulin G İndeks; NfL, Nörofilament Hafif Zincir.

Anti-HHV6A IgG otoantikor negatif/pozitif olan MS, NMOSD ve PTS gruplarındaki olguların Anti-EBV ve Nogo-A seviyeleri Bağımsız Örneklem T Testi ile karşılaştırıldığında, MS HHV6A negatif olguların Nogo-A seviyeleri MS HHV6A pozitif olgulardan daha azdı, $p = 0,046$. Ayrıca, PTS HHV6A negatif olguların Nogo-A seviyeleri PTS HHV6A pozitif olgularınkinden daha düşüktü, $p = 0,015$ (Şekil 4.24).

HHV6A pozitif olan MS ve PTS olguları karşılaştırıldığında, MS grubunun Nogo-A seviyesi PTS grubundan düşüktü ve bu fark anlamlılığa çok yakındı, $p = 0,063$. HHV6A negatif olan MS ve PTS grubu karşılaştırıldığında ise MS grubunun Anti-EBV IgG otoantikor seviyesi PTS grubundan fazlaydı, $p = 0,024$ (Şekil 4.24).



Şekil 4.24. Olguların HHV6A Negatif/Pozitiflik Durumlarına Göre EBV_(A) ve Nogo-A_(B) Otoantikor Düzeyleri

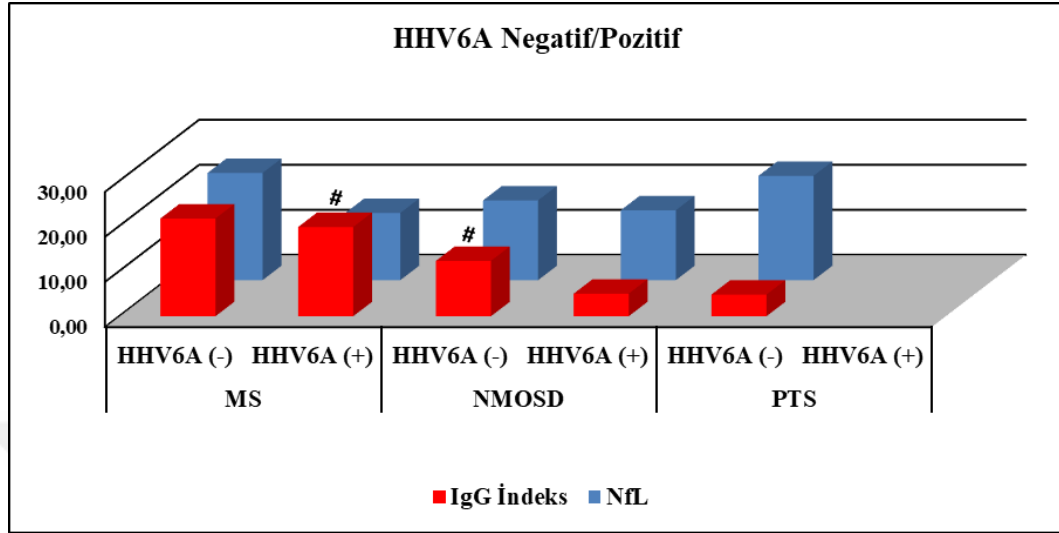
*: Bağımsız Örneklem T Testi, $p < 0,05$, grup içi karşılaştırma.

#: Bağımsız Örneklem T Testi, $p < 0,05$, gruplar arası karşılaştırma.

EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikoru; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüsü Tip 6A IgG Otoantikoru; FLT, Anti-flotillin IgG Otoantikoru; Nogo-A, Nörit Büyüme İnhibitörü-A; MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödotümör Serebri; (-), Negatif; (+), Pozitif.

Anti-HHV6A IgG otoantikor negatif/pozitif olan MS, NMOSD ve PTS gruplarındaki olguların IgG İndeks ve NfL seviyeleri Mann Whitney-U Testi ile karşılaştırıldığında, Anti-HHV6A IgG negatif olan MS hastalarının IgG indeksleri hem Anti-HHV6A IgG negatif olan NMOSD olgularınkinden ($p=0,019$) hem de

PTS ($p=0,002$) daha yüksekti. Anti-HHV6A IgG negatif olan NMOSD olgularının IgG indeks seviyeleri Anti-HHV6A IgG negatif olan PTS olgularınkinden daha yüksekti ve bu fark anlamlılığa çok yakındı, 0,061 (Şekil 4.25).

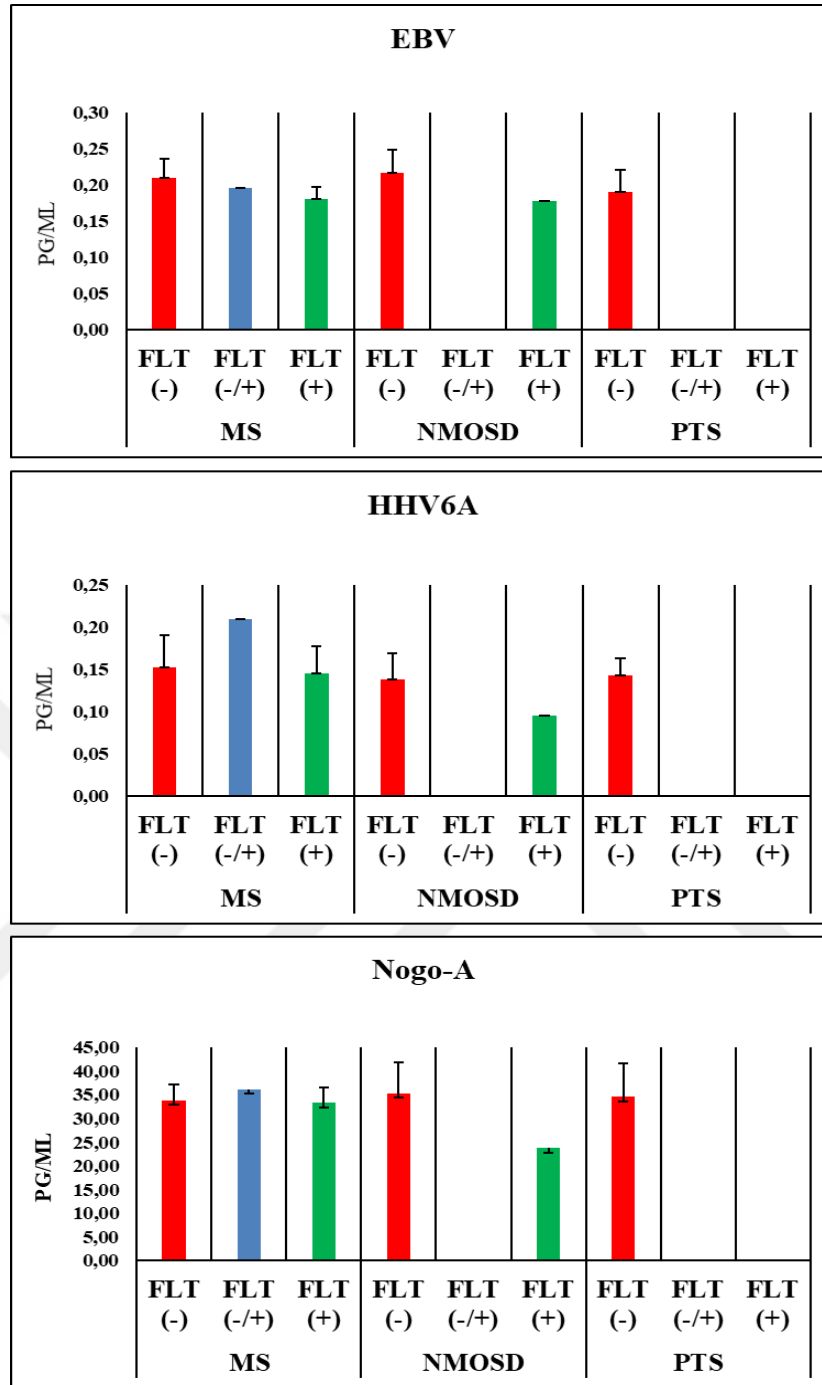


Şekil 4.25. Olguların HHV6A Negatif/Pozitiflik Durumlarına Göre IgG İndeks ve NfL Düzeyleri

#: Mann Whitney U, $p<0,05$, gruplar arası karşılaştırma.

HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüsü Tip 6A IgG Otoantikoru; IgG İndeks, İmmünglobulin G İndeks; NfL, Nörofilament Hafif Zincir; MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödotümör Serebri; (-), Negatif; (+), Pozitif.

Anti-flotillin IgG otoantikor negatif/pozitif olan MS, NMOSD ve PTS gruplarındaki olguların Anti-EBV, Anti-HHV6A ve Nogo-A seviyeleri Bağımsız Örneklem T Testi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi, $p > 0,05$. Özellikle NMOSD Anti-flotillin pozitifliğinin çok az olması ve PTS gruplarında pozitifliğinin hiç olmamasından dolayı p değeri hesaplanamamıştır (Şekil 4.26).



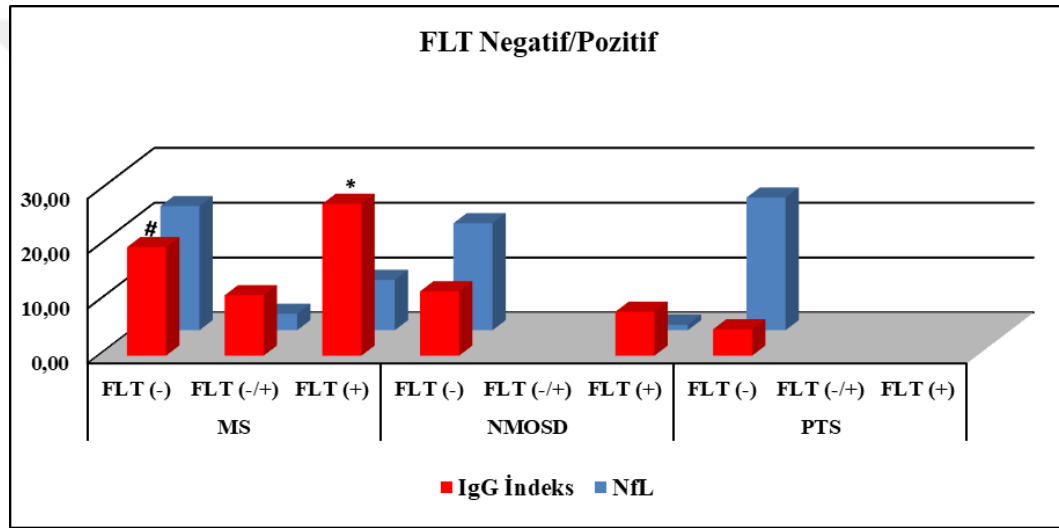
Şekil 4.26. Olguların Anti-FLT Negatif/Greyzone/Pozitiflik Durumlarına Göre Anti-EBV, Anti-HHV6A, Nogo-A Düzeyleri

Bağımsız Örneklem T Testi, $p < 0,05$, grup içi karşılaştırma.

EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikor; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüsü Tip 6A IgG Otoantikor; FLT, Anti-flotillin IgG Otoantikor; Nogo-A, Nörit Büyüme İnhibitörü-A; MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika

Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödotümör Serebri; (-), Negatif; (-/+), Greyzone; (+), Pozitif.

Anti-flotillin IgG otoantikor negatif/pozitif olan MS, NMOSD ve PTS gruplarındaki olguların IgG indeks ve NfL seviyeleri Mann Whitney-U Testi ile karşılaştırıldığında, Anti-flotillin IgG negatif olan MS hastalarının IgG indeksleri Anti-flotillin IgG pozitif olan MS olgularından azdı, $p = 0,026$. Bu durum NfL seviyesi için tam tersiydi ve anlamlılığa çok yakındı, $p = 0,051$. Anti-flotillin negatif olan MS grubundaki olguların IgG indeksleri Anti-flotillin negatif olan NMOSD ($p=0,029$) ve PTS ($p=0,002$) olgularından daha yüksekti (Şekil 4.27).



Şekil 4.27. Olguların FLT Negatif/Greyzone/Pozitiflik Durumlarına Göre IgG İndeks ve NfL Seviyelerinin Karşılaştırılması

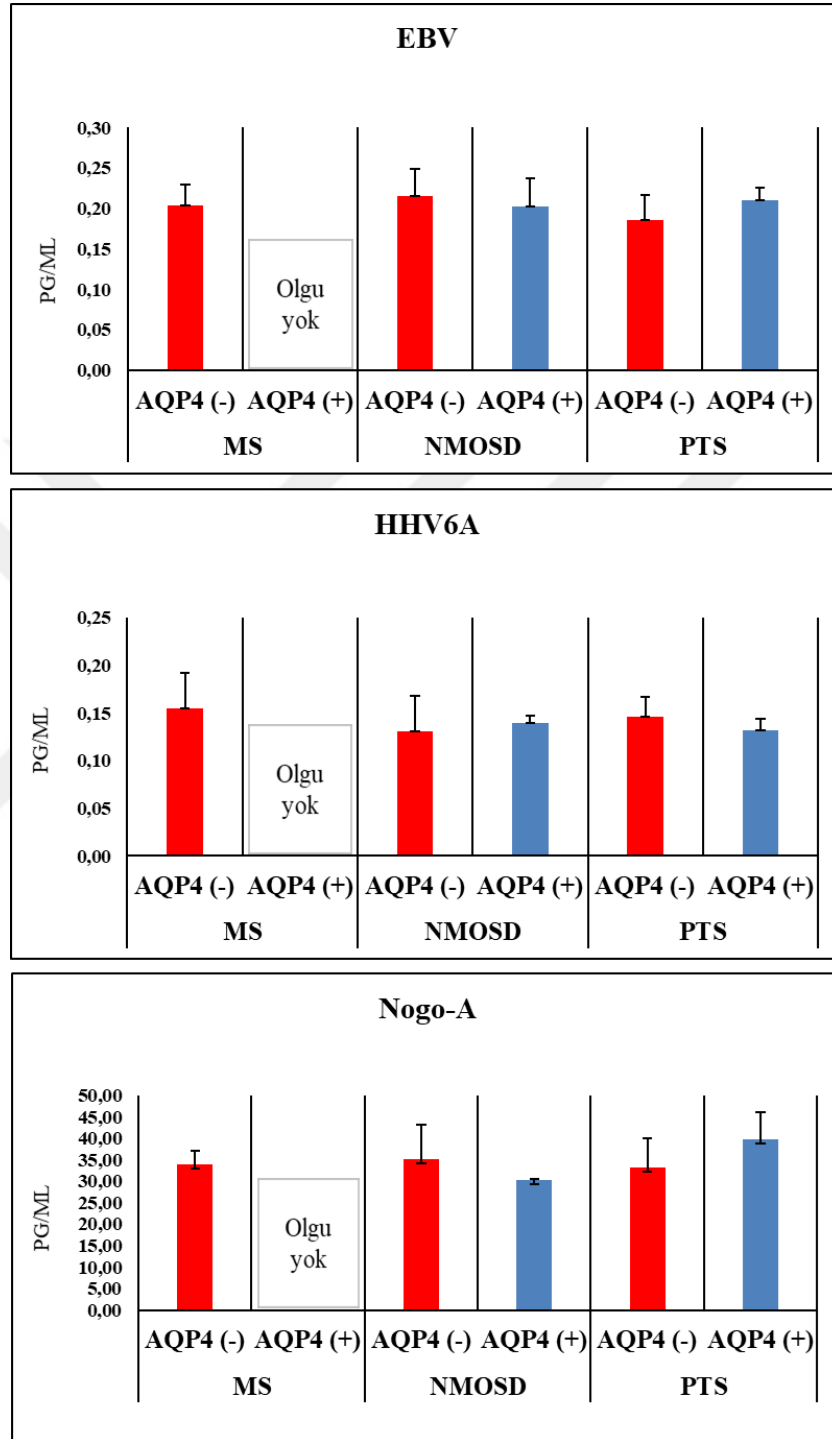
*: Mann Whitney U, $p < 0,05$, grup içi karşılaştırma.

#: Mann Whitney U, $p < 0,05$, gruplar arası karşılaştırma.

IgG İndeks, İmmünglobulin G İndeksi; NfL, Nörofilament Hafif Zincir FLT, Anti-flotillin IgG Otoantikoru; MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödotümör Serebri; (-), Negatif; (-/+), Greyzone; (+), Pozitif.

Anti-AQP4 IgG otoantikor negatif/pozitif olan MS, NMOSD ve PTS gruplarındaki olguların Anti-EBV ($p=0,403$), Anti-HHV6A ($p=0,656$) IgG otoantikor seviyeleri ve Nogo-A ($p=0,181$) Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlenmedi, $p > 0,05$. Anti-AQP4 IgG negatif

NMOSD olgularının EBV seviyeleri, Anti-AQP4 IgG negatif PTS olgularından yüksekti ve anlamlılığa çok yakındı, $p=0,061$ (Şekil 4.28).

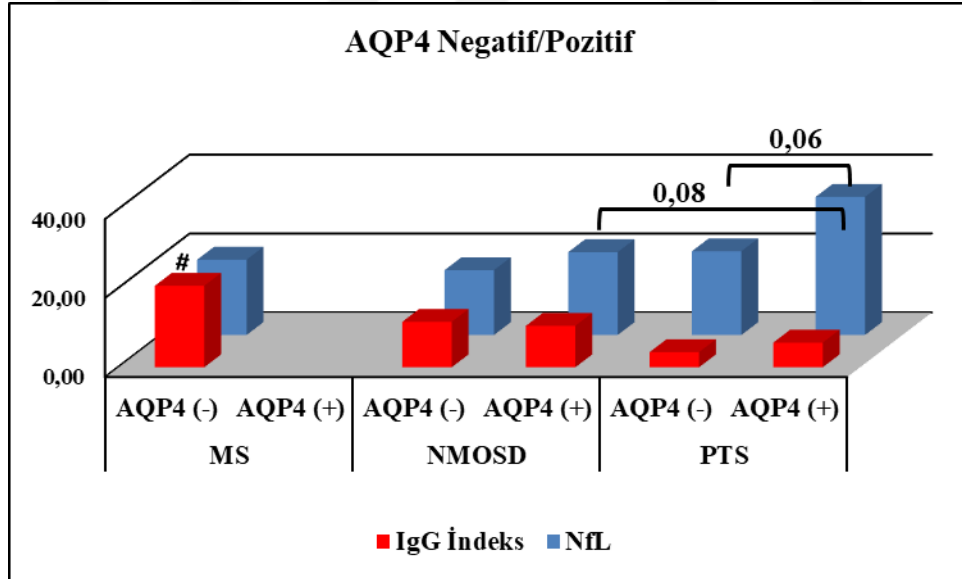


Şekil 4.28. Olguların AQP4 Negatif/Pozitiflik Durumlarına Göre Anti-EBV, Anti-HHV6A, Nogo-A IgG Seviyelerinin Karşılaştırılması

Bağımsız Örneklem T Testi. EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikoru; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüsü Tip 6A IgG Otoantikoru; AQP4, Anti-Aquaporin-4 IgG Otoantikoru; Nogo-A, Nörit Büyüme İnhibitörü-A; MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödötümör Serebri; (-), Negatif; (+), Pozitif.

Anti-AQP4 IgG otoantikor negatif/pozitif olan MS, NMOSD ve PTS gruplarındaki olguların IgG İndeks ve NfL seviyeleri Mann Whitney-U Testi ile karşılaştırıldığında, Anti-AQP4 IgG negatif olan PTS hastalarının NfL seviyeleri Anti-AQP4 IgG pozitif olan PTS olgularından düşüktü ve bu fark anlamlılığa çok yakındı, $p=0,061$ (Şekil 4.29).

Anti-AQP4 IgG negatif olan MS grubundaki olguların IgG indeksleri Anti-AQP4 IgG negatif olan NMOSD ($p=0,017$) ve PTS ($p = 0,007$) olgularından daha yüksekti. Ayrıca Anti-AQP4 IgG pozitif NMOSD olgularının NfL seviyeleri Anti-AQP4 IgG pozitif PTS olgularından daha azdı ve bu fark anlamlılığa yakındı, $p=0,083$ (Şekil 4.29).



Şekil 4.29. Olguların AQP4 Negatif/Pozitiflik Durumlarına Göre IgG İndeksleri ve NfL Düzeylerinin Karşılaştırılması

#: Mann Whitney U, $p<0,05$, MS ve PTS gruplarının karşılaştırılması. AQP4, Anti-Aquaporin-4 IgG Otoantikoru; IgG İndeks, İmmünglobulin G İndeks; NfL,

Nörofilament Hafif Zincir; MS, Multipl Skleroz; NMOSD, Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu; PTS, Psödötümör Serebri; (-), Negatif; (+), Pozitif.

4.4 Veriler Arasındaki İlişkinin Korelasyon Analizi ile

Değerlendirilmesi

MS olgularına ait parametrik dağılan biyobelirteçler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde;

- ✓ Olguların Yaş ve OKB pozitifliği arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon saptandı, $p=0,044$.
- ✓ Olguların hastalık başlangıç yaşı ve OKB pozitifliği arasında orta dereceli pozitif yönde bir korelasyon saptandı, $p=0,025$.
- ✓ Olguların EDSS skorları ile HHV6A pozitiflikleri arasında orta derecede pozitif yönde bir korelasyon saptandı, $p=0,042$.
- ✓ Olguların Nogo-A seviyeleri ile HHV6A pozitiflikleri arasında orta derecede pozitif yönde bir korelasyon saptandı, $p=0,046$ (Tablo 4.41).

Tablo 4.41. MS olgularında Pearson korelasyon analiz sonuçları

MS		Hastalık Başlangıç Yaşı	Yaş	OKB	EDSS	EBV	HHV6A	FLT	Nogo-A
Hastalık Başlangıç Yaşı	r	1							
	p								
Yaş	r	,874**	1						
	p	,000							
OKB	r	,526*	,480*	1					
	p	,025	,044						
EDSS	r	,198	,077	,112	1				
	p	,431	,760	,669					
EBV	r	,294	,136	,316	-,143	1			
	p	,222	,580	,201	,572				
HHV6A	r	,108	,016	-,263	,483*	-,397	1		
	p	,659	,948	,291	,042	,093			
FLT	r	-,054	,017	0,000	,039	-,107	,346	1	
	p	,838	,948	1,000	,885	,683	,174		
Nogo-A	r	,360	,147	,241	,230	-,197	,463*	,033	1
	p	,130	,549	,335	,358	,419	,046	,901	

r: Pearson's Korelasyon Katsayısı; *: $p<0,05$, **: $p<0,01$.

r: 0-0,3/Zayıf; 0,3-0,6/Orta; 0,6-0,8/Güçlü; 0,8-1,0/Çok güçlü. OKB, Oligoklonal Bant; EDSS, Expanded Disability Satus Scale; EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikor; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüsü Tip 6A IgG Otoantikor; FLT, Anti-flotillin IgG Otoantikor; AQP4, Anti-Aquaporin-4 IgG Otoantikor; Nogo-A, Nörit Büyüme İnhibitörü.

NMOSD olgularına ait parametrik dağılan biyobelirteçler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde;

- ✓ Olgularının Hastalık başlangıç yaşları ile EBV pozitiflikleri arasında güçlü derecede pozitif yönde bir korelasyon saptandı, $p=0,024$.
- ✓ Olgularını OKB pozitiflikleri ile HHV6A pozitiflikleri arasında oldukça güçlü derece pozitif yönde bir korelasyon saptandı, $p=0,008$ (Tablo 4.42).

Tablo 4.42. NMOSD olgularında Pearson korelasyon analiz sonuçları

NMOSD		Hastalık Başlangıç Yaşı	Yaş	OKB	EDSS	EBV	HHV6A	FLT	AQP4	Nogo-A
Hastalık Başlangıç Yaşı	r	1								
	p									
Yaş	r	,929**	1							
	p	,001								
OKB	r	,708	,592	1						
	p	,075	,161							
EDSS	r	,122	-,217	,347	1					
	p	,773	,605	,446						
EBV	r	,775*	,689	,458	,047	1				
	p	,024	,059	,301	,911					
HHV6A	r	,378	,167	,884**	,625	,293	1			
	p	,356	,693	,008	,098	,482				
FLT	r	-,378	-,570	-,354	,625	-,488	-,143	1		
	p	,356	,140	,437	,098	,220	,736			
AQP4	r	-,378	-,149	,059	-,486	-,488	-,143	-,143	1	
	p	,356	,724	,900	,222	,220	,736	,736		
Nogo-A	r	-,070	,066	-,240	-,389	,209	-,126	-,580	-,225	1
	p	,869	,877	,604	,341	,619	,766	,132	,592	

r: Pearson's Korelasyon Katsayısı; *: $p<0,05$, **: $p<0,01$.

r: 0-0,3/Zayıf; 0,3-0,6/Orta; 0,6-0,8/Güçlü; 0,8-1,0/Çok güçlü. OKB, Oligoklonal Bant; EDSS, Expanded Disability Status Scale; EBV, Anti-Epstein Barr Virüs

IgG Otoantikor; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüsü Tip 6A IgG Otoantikor; FLT, Anti-flotillin IgG Otoantikor; AQP4, Anti-Aquaporin-4 IgG Otoantikor; Nogo-A, Nörit Büyüme İnhibitörü A.

PTS olgularına ait parametrik dağılan biyobelirteçler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde;

- ✓ Olguların yaş ortalamaları ile OKB pozitiflikleri arasında çok güçlü ve pozitif yönde bir korelasyon saptandı, $p=0,014$.
- ✓ Olguların Nogo-A seviyeleri ile Anti-HHV6A pozitiflikleri arasında güçlü ve pozitif yönde bir korelasyon saptandı, $p=0,011$ (Tablo 4.43).

Tablo 4.43. MS olgularında Pearson korelasyon analiz sonuçları

PTS		Hastalık Başlangıç Yaşı	Yaş	OKB	EBV	HHV6A	AQP4	Nogo-A
Hastalık Başlangıç Yaşı	r	1						
	p							
Yaş	r	,812**	1					
	p	,000						
OKB	r	,632	,902*	1				
	p	,178	,014					
EBV	r	,342	,354		1			
	p	,211	,196	0,000				
HHV6A	r	,250	,340		,161	1		
	p	,369	,214	0,000	,566			
AQP4	r	-,040	-,136	-,447	,364	-,161	1	
	p	,887	,628	,374	,183	,566		
Nogo-A	r	-,104	-,217	-,698	,295	,633*	,280	1
	p	,712	,436	,123	,286	,011	,313	

r: Pearson's Korelasyon Katsayısı; *: $p<0,05$, **: $p<0,01$.

r: 0-0,3/Zayıf; 0,3-0,6/Orta; 0,6-0,8/Güçlü; 0,8-1,0/Çok güçlü. OKB, Oligoklonal Bant; EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikor; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüsü Tip 6A IgG Otoantikor; AQP4, Anti-Aquaporin-4 IgG Otoantikor; Nogo-A, Nörit Büyüme İnhibitörü-A.

MS olgularına ait parametrik dağılmayan biyobelirteçler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde;

- ✓ Olguların Anti-flotillin otoantikör pozitiflikleri ile NfL seviyeleri arasında orta derecede negatif yönde bir korelasyon saptandı, $p=0,012$ (Tablo 4.44).

Tablo 4.44. MS olgularında Spearman korelasyon analiz sonuçları

MS		IgG İndeks	NfL
Yaş	r	-,036	-,235
	p	,888	,334
OKB	r	,375	,114
	p	,125	,653
EDSS	r	,216	-,281
	p	,405	,258
EBV	r	,101	,132
	p	,691	,591
HHV6A	r	-,144	-,338
	p	,570	,156
FLT	r	,297	-,595*
	p	,246	,012
NfL	r	-,239	1,000
	p	,340	
Nogo-A	r	,138	,129
	p	,584	,598

r: Spearman Korelasyonu, *: $p < 0,05$.

r: 0-0,3/Zayıf; 0,3-0,6/Orta; 0,6-0,8/Güçlü; 0,8-1,0/Çok güçlü

EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikörü; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüs Tip 6A IgG Otoantikörü; FLT, Anti-flotillin IgG Otoantikörü; Nogo-A, Nörit Büyüme İnhibitörü-A; MS, Multipl Skleroz; IgG İndeks, İmmünglobulin G İndeks; NfL, Nörofilament Hafif Zincir; OKB, Oligoklonal Bant; EDSS, Expanded Disability Status Scale.

NMOSD olgularına ait non-parametrik dağılan biyobelirteçler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde;

- ✓ Olguların hastalık başlangıç yaşları ile NfL seviyeleri arasında güçlü ve pozitif yönde bir korelasyon saptandı, $p=0,027$.
- ✓ Olguların yaş ortalamaları ve NfL seviyeleri arasında çok güçlü ve pozitif yönde bir korelasyon saptandı, $p=0,004$.

- ✓ Olguların EDSS skorları ve IgG indeksleri arasında güçlü ve negatif yönde bir korelasyon saptandı, $p=0,042$ (Tablo 4.45).

Tablo 4.45. NMOSD olgularında Spearman korelasyon analiz sonuçları

<i>NMOSD</i>		<i>IgG İndeks</i>	<i>NfL</i>
<i>Hastalık Başlangıç Yaşı</i>	r	,144	,764*
	p	,758	,027
<i>Yaş</i>	r	,464	,881**
	p	,294	,004
<i>OKB</i>	r	,116	,694
	p	,805	,083
<i>EDSS</i>	r	-,771*	-,420
	p	,042	,300
<i>EBV</i>	r	-,144	,507
	p	,758	,200
<i>HHV6A</i>	r	-,612	-,082
	p	,144	,846
<i>FLT</i>	r	-,204	-,577
	p	,661	,134
<i>AQP4</i>	r	,408	,082
	p	,363	,846
<i>NfL</i>	r	,714	1,000
	p	,071	
<i>Nogo-A</i>	r	-,286	-,095
	p	,535	,823

r: Spearman Korelasyonu, *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$.

r: 0-0,3/Zayıf; 0,3-0,6/Orta; 0,6-0,8/Güçlü; 0,8-1,0/Çok güçlü

EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikoru; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüs Tip 6A IgG Otoantikoru; FLT, Anti-flotillin IgG Otoantikoru; NfL, Nörofilament Hafif Zincir; Nogo-A, Nörit Büyüme İnhibitörü-A; IgG İndeks, İmmünglobulin G İndeks; MS, Multipl Skleroz; OKB, Oligoklonal Bant; EDSS, Expanded Disability Status Scale.

PTS olgularına ait non-parametrik dağılan biyobelirteçler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde;

- ✓ Olguların Nogo-A seviyeleri ve NfL seviyeleri arasında orta derecede pozitif yönde bir korelasyon saptandı, $p=0,031$ (Tablo 4.46).

Tablo 4.46. PTS olgularında Spearman korelasyon analiz sonuçları

<i>PTS</i>		<i>IgG İndeks</i>	<i>NfL</i>
<i>Hastalık Başlangıç Yaşı</i>	r	-,105	-,187
	p	,843	,506
<i>Yaş</i>	r	-,162	-,271
	p	,759	,329
<i>OKB</i>	r	,399	-,664
	p	,434	,150
<i>EBV</i>	r		-,246
	p		,378
<i>HHV6A</i>	r		,404
	p		,135
<i>AQP4</i>	r	,198	,474
	p	,707	,075
<i>NfL</i>	r	,132	1,000
	p	,803	
<i>Nogo-A</i>	r	-,116	,558*
	p	,827	,031

r: Sperman Korelasyonu, *:p < 0,05.

r: 0-0,3/Zayıf; 0,3-0,6/Orta; 0,6-0,8/Güçlü; 0,8-1,0/Çok güçlü

EBV, Anti-Epstein Barr Virüs IgG Otoantikor; HHV6A, Anti-İnsan Herpes Virüs Tip 6A IgG Otoantikor; FLT, Anti-flotillin IgG Otoantikor; NfL, Nörofilament Hafif Zincir; Nogo-A, Nörit Büyüme İnhibitörü-A; MS, Multipl Skleroz; IgG İndeks, İmmünglobulin G İndeks; OKB, Oligoklonal Bant; EDSS, Expanded Disability Status Scale.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, ayırıcı tanıda güçlük yaşanan MS ve NMOSD hastalıklarının etiyolojilerinde suçlanan Anti-EBV ve Anti-HHV6A IgG otoantikor pozitiflikleri ile nöronal otoantikorlardan Anti-AQP4, Anti-flotillin ve nöronal biyobelirteçlerden NfL, Nogo-A seviyelerinin ilişkisi araştırıldı. Kontrol grubu olarak inflamasyon açısından sınırlı bilgiye sahip olduğumuz PTS tanıılı hastalar (sağlıklı kontrol) ile çalışıldı. Tüm gruplardaki olguların ilk tanı konulması amacıyla alınan BOS örneklerinde Anti-EBV, Anti-HHV6A, NfL ve Nogo-A seviyeleri ELISA yöntemi ile, Anti-AQP4 ve Anti-flotillin IgG otoantikor pozitiflikleri ise IFA yöntemi ile belirlendi.

MS ve NMOSD ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle tedavi almış olgularda gerçekleştirilmektedir. Özellikle ilaç tedavisi almış olguların bazı biyobelirteçlerinde negatifliğe dönüşüm olabilmekte ve elde edilen sonuçların güvenilirliği azalmaktadır. Literatürde, Anti-AQP4 ve NfL gibi bazı biyobelirteçlerin, ilaç tedavisi sonrasında negatife dönüştüğü veya konsantrasyon seviyelerinde azalma olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (115). Bizim çalışmamızda BOS örneklerinin, tanı konulma amaçlı yapılan ilk LP esnasında alınmış olması, hem hastalık başlangıcındaki süreçte gerçekleşen olaylar hakkında bilgi vermesi hem de tedavi amaçlı kullanılan ilaç etkilerinin ekarte edilmiş olması elde ettiğimiz bulguların kalitesini artırmaktadır. Ayrıca, ölçtüğümüz parametrelerde ilaç etkisinin dışlanmış olması, atak sonrası gelişen patolojik durumun direk olarak yansması, bize daha net yorum yapma avantajı sağlamıştır.

Olguların demografik özellikleri değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olarak (129), kadın popülasyonunun erkeklere göre yüksek olduğu gözlemlendi. Grupların yaş ortalamaları incelendiğinde, kadınların yaş ortalamaları 34 iken erkeklerin yaş ortalaması 31 olarak belirlendi. Hem cinsiyet farklılığına göre hem de gruplar arası yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir farkın olmadığı gözlemlendi. Hem hastalık prognozunu hem de çalışmada bakılan bazı biyobelirteçlerin yaş faktöründen etkilenmemesi açısından yaş ortalamaları arasında anlamlı farkın olmaması önemliydi. Hastalık başlangıç yaşlarına göre tüm katılımcıları değerlendirdiğimizde erken başlangıçlı olgular %57 civarındayken, geç başlangıçlılar yaklaşık %43 oranına sahipti.

OKB pozitiflikleri ve IgG indekslerine bakıldığında beklenildiği şekilde Tip-2 pozitiflik en fazla MS hastalarında gözlemlendi. Geç hastalık başlangıç yaşına sahip olgularda Tip-3 ve Tip-4 OKB görülme yüzdesi erken başlangıç yaşına sahip olgulara göre daha fazlaydı.

PTS hastalarının BOS'larında çeşitli OKB paternlerinin varlığı bilinmektedir. Bu OKB varlığı görme kaybı ile ilişkilendirilmekte (130) ve devam eden bir inflamatuvar sürecin varlığına işaret ettiği belirtilmektedir (131). Bizim çalışmamızda, PTS olgularının %60'ında BOS OKB ve IgG indeks istemi yapılmadığı gözlemlendi. Bu hastalar incelendiğinde Anti-EBV, Anti-HHV6A ve Anti-AQP4 pozitiflikleri anlamlı olmamasına rağmen, daha az seviyede olduğu gözlemlendi. Klinikte istem yapılma gereği duyulmamasının altında yatan sebebin düşük pozitifliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

NMOSD patolojisi oldukça karmaşıktır. Bu nedenle tanı ve tedavi rejiminin belirlenmesinde güçlük yaşanmaktadır. Bunun için biyobelirteç çalışmaları oldukça önem arz etmektedir. MS ve NMOSD'yi birbirinden ayıran en önemli belirteçlerden biri IgG indeks seviyeleridir. KBB bütünlüğündeki bozulmanın kanıtı niteliğindeki bu biyobelirteç MS hastalarında daha yüksek seviyelerde seyretmektedir (132). Bizim çalışmamızda da MS ve NMOSD olgularından birer kişide ve PTS olgularından ise 9 kişide OKB ve IgG indeks istemi yapılmadığı farkedildi. Bunun sebebinin PTS hastalarının klinikte iyi huylu olarak bilinmesinden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. İstemi yapılmayan bu PTS hastalarının biyobelirteçlerini incelediğimizde Anti-AQP4 ve Anti-EBV pozitifliklerinin istemi yapılanlara göre daha düşük olduğunu gözlemledik. Bu hastalarda istem yapılmama sebebinin altında yatan açıklanamayan durum bu biyobelirteçler olabilir. Bu ihtimali değerlendirilebilmesi için daha büyük örneklemli çalışmalar yapılmalı ve PTS olgularının takibi ve tetkikleri daha sıkı bir şekilde yapılmalıdır.

Çalışmamızdaki tüm katılımcılar değerlendirildiğinde, EDSS skoru 2 olan olguların yüzdesi en fazlaydı. MS grubunda 2 skoru en fazla gözlenirken, NMOSD grubunda 3 ve 7 skoru daha fazla gözlemlendi. NMOSD olgularının hastalık süreçleri MS hastalarına göre şiddetli geçmektedir. Anti-HHV6 IgG titresi yüksek olan olgularda daha yüksek EDSS skoru ile pozitif yönde güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (96). Bir diğer çalışmada Anti-HHV-6 seropozitif MS olgularının

EDSS skorlarının seronegatif olgulara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (133). Anti-HHV6 seropozitif MS olgularının EDSS skorlarının seronegatif olgulara göre daha yüksek olduğunu gösteren bir başka çalışmada, Anti-HHV6'nın MS patogeneğinde önemli bir rolünün olduğunu vurgulamıştır (134). Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da MS olgularında EDSS skoru ile Anti-HHV6A pozitifliği arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır. Bu durum Anti-HHV6A pozitifliğinin hastalık prognozunu etkilediğini göstermektedir.

MS etiyolojisinde en çok suçlanan viral ajan EBV'dir. Dünya MS atlasında Türkiye prevalans oranı 20-60/100.000 olan ülkeler grubunda yer aldığı gösterilmektedir (135). Ülkemizde 2021 yılında yapılan bir çalışmada EBV prevalansının 47,9/100.000 olduğu bildirilmektedir. Diğer bir çalışmada 2017-2019 yılları arasında mikrobiyoloji laboratuvarında taranan 2486 hastanın %56,65'inde Anti-EBV IgG otoantikor pozitifliğinin olduğu bildirilmiştir (136). Kadınların erkeklerden 2,5 kat fazla olduğu belirtilmektedir (137). Sağlıklı kişilerde gözlenen bu değerlerin MS hastalarında arttığı veya titrelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (138). Anti-EBV negatif olan kişilerde MS riskinin çok az olduğu bilinmektedir. KİS tanılı 1047 olguda sadece 1 tane Anti-EBV seronegatif hasta kaydedilmiştir (139). KİS ve RRMS tanılı 901 hastanın tümünde EBV seropozitifliği gözlenmiş ve Anti-EBV pozitif olmayan hastaların tanısında MS dışındaki hastalıklardan şüphelenilmesi gerektiği vurgulanmıştır (140). Bu kohort çalışmalarından anlaşılacağı üzere MS hastalarında Anti-EBV seronegatifliği çok nadirdir. EBV geçiren bireylerde MS riskinde artış olduğu bu durumun hastalık başlangıcını etkilediği vurgulanmaktadır (97). Bizim çalışmamızda, RRMS olgularının erken dönemde alınan BOS örneklerinde Anti-EBV IgG otoantikor pozitiflikleri değerlendirildiğinde, tüm katılımcıların EBV pozitiflik yüzdesi %76,2 olarak gözlemlendi. Grup bazında değerlendirildiğinde, EBV IgG pozitifliği en fazla MS (%84,2), daha sonra PTS (%73,3) ve en az NMOSD (%62,5) grubunda tespit edildi. MS etiyolojisinde EBV yaygın olarak araştırılmasına karşın hem NMOSD hem de PTS hastalarında yaygın pozitiflik görülmesinden kaynaklı bu hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılabilecek anlamlı bilgiye ulaşılamamıştır.

Toplumun büyük bir kısmında gözlenen EBV virüsünün MS etiyolojisinde suçlanma sebebinin genetik yatkınlıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. En son

2022’de yayınlanan bir çalışma ile genetik yatkınlığı olan kişilerde EBV enfeksiyonun hastalık riskini artırdığı yönde kanıtlar sunulmuştur. En çarpıcı sonuç olarak, KIR2DL2 reseptörü ve HLA-C1 ligandını taşıyan MS hastalarında esas olarak EBV enfeksiyonlarına karşı duyarlılığın arttığı ortaya konulmuştur (141). Yine 2022’de yayınlanan bir çalışmada, ABD ordusunda aktif görevde olan 10 milyondan fazla genç yetişkinden oluşan bir kohortta 995’inin MS olduğu bildirilmiştir. MS riskinin, EBV ile enfeksiyonundan sonra 32 kat arttığı bildirilmiştir. Nöroaksonal dejenerasyonun bir biyolojik belirteci olan NfL’nin EBV serokonversiyonundan sonra arttığı belirtilmiştir. Böylelikle, EBV’nin MS’in önde gelen nedeni olduğu bir kez daha vurgulanmıştır (142).

Çalışmamızda iyi huylu olarak tanımlanan PTS olgularında Anti-AQP4 IgG otoantikoru yüksekliğine dikkat çekilmiştir. Özellikle Anti-EBV pozitif olan PTS olgularının Anti-AQP4 pozitifliklerinin Anti-EBV negatifliği bulunan PTS hastalarından yüksek olması Anti-EBV pozitifliğinin astrositik hasarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular PTS hastalarının etiolojisinde EBV ve AQP4 pozitifliklerinin birlikte değerlendirilmesi gerektiğine dikkat çekmektedir.

EBV virüsü B hücrelerinde latent halde ömür boyu kalabilmektedir. İmmün sistemin zayıflığından faydalandığı anda aktifleşerek enfeksiyona sebep olabilmektedir. Bu enfeksiyonun MS hastalarında atakları tetiklediği düşünülmektedir (143). Çalışmamıza dahil edilen MS şüpheli hastaların ilk atak sırasında stres durumları sorgulandığında, stres seviyesini artıracak sınav varlığının ya da stresin çok fazla olduğu bir işe başlama durumlarının olduğu tespit edildi. MS atağı sırasında immün sistem aktif durumdadır. ‘İmmün sistemi baskıladığı bilinen stres faktörü varlığında MS atakları nasıl gerçekleşmektedir?’ sorusunun cevabını düşündüğümüzde ilk aklımıza gelen ‘stres durumunda immün sistemin baskılanmasını fırsat bilen, latent durumdan aktif duruma geçerek inflamasyona ve sonrasında ataklara sebep olabilen viral ajanların varlığı’dır. İleriki dönemde MS hastalarının stres seviyeleri ve viral ajan pozitifliklerinin ayrıntılı olarak araştırılması planlanmaktadır.

MS etiyojisinde suçlanan bir diğer önemli viral ajan HHV6A’dır. EBV’ye göre pozitif görülme oranı daha düşük olan HHV6A’nın bizim çalışmamızda da pozitiflik yüzdesi düşüktü (%16,7). Grup bazında değerlendirildiğinde, Anti-HHV6A IgG pozitifliği en fazla MS (%26,3), daha

sonra NMOSD (%12,5) ve en az PTS (%6,7) grubunda tespit edildi. Fakat pozitifliği yüksek olan EBV'ye göre HHV6A tanı aşamasında kullanılabilecek daha ayırt edici sonuçlara ulaşmamızı sağlamıştır. 2022 yılında yapılan çalışmada, EBV'nin yanı sıra HHV6 pozitifliğinin MS riskini nasıl artırdığı ile ilgili önemli sonuçlar bildirilmiştir. KIR2DL2 ekspresyonunun varlığı MS hastalarının EBV ve HHV enfeksiyonlarına duyarlılığını arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca MS hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek seviyede viral yük gözlenmiş ve KIR2DL2-pozitif MS olgularında HHV6'ya karşı IgG pozitif olan olguların yüzdesi arttığı bildirilmiştir (141).

Klinikte PTS hastalarında OKB istemi yapılmayan hastaların tümüne yakını HHV6A negatiftir. Bir çalışmada, MS'de HHV6 ve EBV reaktif oligoklonal bantlar incelendiğinde, BOS'ta Herpes virüs reaktif OKB'lerin varlığının MS'in bu virüslerle ilişkisini daha da güçlendirdiği vurgulanmaktadır. Ayrıca Herpes virüslerinin aktif lezyonların görünümüyle bağlantılı olabileceği ve bu virüsleri MS'te tedavi etmek için yeni terapötik stratejiler için araştırılması gerektiği önerilmektedir (144).

MS beyin dokusunda Nogo-A ekspresyonunun oligodendrositlere yakın bulunan lezyonlarda arttığı ve bu artışın demiyelinizasyonda rol oynayabileceği belirtilmiştir (145). Literatürle uyumlu olarak bizim bulgularımızda HHV6A pozitif olan MS ve PTS olgularının negatiflere göre Nogo-A seviyeleri daha yüksekti. Ayrıca HHV6A pozitif PTS olgularının Nogo-A seviyeleri MS olgularınınkinden daha yüksekti. Bunun yanı sıra, MS ve PTS olgularında HHV6A pozitifliğinin Nogo-A seviyesi ile ilişkili olduğu bulundu. Bu durumda MS ve NMOSD'nin ayırıcı tanısında HHV6A ve Nogo-A ilişkisi yeni araştırma konusu olabilir. Ayrıca PTS olgularında Nogo-A seviyesinin NMOSD olgularından yüksek çıkması, PTS olgularının ileriki dönemlerinde MS veya NMOSD olgularına dönüşüm riskini yansıtabileceği düşünülmektedir. İleriki çalışmalarda PTS olgularında HHV6 varlığında miyelin hasarını gösteren yeni çalışmalarla, hastalığın prognozu hakkında daha net bilgiler elde edilebilir.

AQP4, KBB'nin bütünlüğünü koruyan astrosit hücrelerinin yalancı ayaklarında yerleşim gösteren bir su kanalıdır. Su giriş çıkışını düzenleyerek homeostaza katkıda bulunur. NMOSD olgularında Anti-AQP4 otoantikor pozitifliğinin keşfi ile MS ve NMOSD hastaları birbirinden ayırt edilebilmiştir. NMOSD olgularında %38-75'inde AQP4 pozitifliğinin tespit edildiği

bildirilmiştir (97). Hem MS hem de NMOSD olgularında Anti-AQP4 otoantikor negatifliği gözlemlendiği durumda, yeni biyobelirteç ihtiyacı doğmaktadır. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da, MS hastalarında Anti-AQP4 pozitifliği gözlenmedi ve NMOSD hastalarının %12,5'i pozitif saptanmıştır. Kontrol grubu olarak çalışmamıza eklediğimiz PTS grubunda, NMOSD grubundan daha fazla Anti-AQP4 pozitiflik yüzdesi gözlemlendi. PTS grubundaki Anti-AQP4 pozitifliği oldukça dikkat çekmekte ve PTS olgularındaki astrositik hasarın ciddiyetini ortaya koymaktadır. Bizim sonuçlarımızla doğru orantılı olarak, bir makalede PTS olgularının sanıldığı gibi iyi huylu olmadığı ve özellikle Anti-AQP4 ve Anti-MOG tetkiklerinin yapılması gerektiği vurgulanmıştır (52). Ayrıca, PTS hastalığında da MS ve NMOSD patolojisinde olduğu gibi KBB bozulması, bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonu, inflamasyon, OKB pozitiflikleri, astrogliosis olaylarının gerçekleştiği bildirilmiştir. PTS olgularında artan kafa içi BOS seviyesinin, su dengesinde homeostazı sağlayan AQP4 su kanallarındaki hasarlanmaya bağlı olabileceği de öne sürülmektedir. Ayrıca standart tedavilere yanıt vermeyen hastalarda nöronal dejenerasyonun ve astrogliosisin ön planda olduğu gözlenmiştir (146). Yine KBB geçirgenliğinin bozulmasından dolayı proinflamatuvar pıhtılaşma faktörü fibrinojen ve onun dönüşüm ürünü fibrinin MSS'ye sızdığı bildirilmiştir (147). Tüm bu perisit anormallikleri su akışını düzenleyen AQP4 artışı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. PTS olgularının büyük oranda NMOSD'ye az oranda da MS'e dönüştüğü de bildirilmektedir (52). Bu durumda baş ağrısı şikayetleriyle gelen ve genellikle obez kadınlarda rastladığımız PTS hastalığını eskisinden daha da ciddiye alarak tüm BOS ve radyolojik tetkiklerinin yapılması ve AQP4, MOG istemlerinin yaptırılması ve biran önce tedaviye başlanması önem arz etmektedir. Ek olarak bizim çalışmamızda Anti-AQP4 pozitif olan PTS olgularında, NfL ve Nogo A seviyelerinin negatifle göre daha fazla olduğu tespit edildi. Bu durum PTS olgularında aksonal ve nöronal hasar varlığına işaret etmektedir. Bu hastaların MS/NMOSD'ye dönüşüm risklerinin yüksek olduğunu ve ileriki dönem takiplerinin yapılması gerektiği düşünülmektedir. Bu konuyla ilgili ileriki çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yeni bir biyobelirteç olan flotillin, akson rejenerasyonunda, nöron farklılaşmasında, endositozda, T lenfosit aktivasyonunda ve hücre çoğalmasında rol oynayan yağ dokusunda bulunan bir proteindir (102). Bir çalışmada, hasar

sonrası rejenerasyonda görevli bir protein olan flotillinin hasarlı dokuda arttığı rapor edilmiştir (102). Literatürde MS’te flotillinin araştırıldığı çok az çalışma yer almaktadır. Olgu sunumu olarak 2021 yılında yayınlanmış bir çalışmada hem MS hem de NMOSD semptomları gösteren bir hastanın flotillinle ilişkisi araştırılmış, net bilgilere ulaşamamış ve daha fazla araştırma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (148). Bizim çalışmamızda, tüm katılımcıların Anti-flotillin otoantikor pozitifliği %10 civarında tespit edilmiştir. MS hastalarında diğer hastalıklara göre Anti-flotillin seviyesi daha yüksek bulunmuştur. İlginç bir şekilde PTS hastalarında hiç Anti-flotillin pozitifliği gözlenmemiştir.

Dikkat çekici olarak MS grubunda Anti-flotillin pozitiflik yüzdesi, NfL seviyesiyle negatif ilişkili olarak bulunmuştur. Hasar sonrası artan NfL’nin yine hasar sonrası arttığı bilinen flotillin ile pozitif ilişkili olarak artacağı beklenmekteydi. Ancak flotillinin ilk AQP4 negatif hastalarda keşfedildiği (149) bilgisi bizim çalışmamızda AQP4 negatif ve pozitif hastalara ayrı ayrı odaklanmamız gerektirdiğini düşündürdü ve literatürle uyumlu olarak AQP4 negatif hastalarda Anti-flotillin pozitifliğinin arttığı gözlemlendi. Anti-flotillinin, nöroaksonal hasar biyobelirteci olan NfL ile ters orantılı çıkmasının sebebi, MS olgu gruplarının AQP4 negatif olmasından kaynaklı olabileceğini göstermektedir.. MS olgularında ileriki çalışmalarda daha büyük örneklem sayısı ile Anti-flotillin/NfL/Anti-AQP4 ilişkisi üzerine ayrıntılı bir araştırma yapılması önerilmektedir.

PTS olgularında Anti-AQP4 pozitifliğinin NMOSD olgularından daha yüksek olduğunun gözlenmesinden sonra dikkatimizi çeken bir diğer biyobelirteç Anti-flotillin IgG otoantikoruydu. En fazla MS, daha sonra NMOSD olgularında rastladığımız ve Türkiye’de ilk defa bu çalışma ile bakılan Anti-flotillin IgG otoantikor pozitifliğine PTS olgularında hiç rastlanmadı. NMOSD olgularında Anti-AQP4 keşfi sonrası, MS olgularında pozitifliğin hiç gözlenmemesi ile iki hastalığın birbirinden ayrılması gibi PTS olgularında Anti-flotillin pozitifliğinin hiç gözlenmemiş olması, Anti-flotillinin ayırıcı tanıda kullanılabilecek yeni bir biyobelirteç potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir. Ülkemizde ilk defa çalışılan bu yeni biyobelirtecin daha fazla örnek sayısı ile yeni çalışmalarda yer almasına ihtiyaç duyulmaktadır.

NfL nöronlarda bulunan hücre iskelet proteinleridir. Proteinlerin nöron boyunca taşınmasını sağlarlar. Sağlıklı bir nöronda, BOS'a ve kana az miktarda NfL salınmaktadır. Nöronal hasar durumunda ise bu miktar artmaktadır. Hastalık sürecinde ise bu miktar artarak devam etmektedir. Bunun altında yatan sebep hem yaşın ilerlemesi hem de hastalık hasar derecesinin ilerlemesine bağlı olduğu bildirilmektedir (150). Serum ve BOS NfL konsantrasyonunun, RRMS olgularının hastalık seyri ve prognozu hakkında bilgi sağlayacağı ve özellikle hangi tedavi stratejisinin uygulanacağı konusunda fikir verebilecek, umut vaat eden bir biyobelirteç olduğu vurgulanmaktadır (151). Farklı hastalıklarda ilk semptomdan yaklaşık bir iki yıl öncesinde NfL artışını saptayan çalışmaların varlığı NfL'nin hastalığın tanı aşamasında da önemli olduğunu vurgulamaktadır (152). Bunun yanı sıra, hastalığın başlangıcından itibaren özellikle KİS olgularında da NfL varlığı gözlenmektedir (153). Bu durum hastalık başlangıcında artan NfL'nin, hastalık prognozu ve ileride gelişebilecek hasar miktarını yansıtabilir nitelikte olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda, kadın olgularda NfL seviyesi erkeklere göre anlamlı bir şekilde daha fazla gözlendi. MS ve PTS olgularının NfL seviyeleri birbirine çok yakın gözlenirken NMOSD grubunun NfL seviyesi bu iki gruba göre daha az gözlenmektedir fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı. NfL seviyesinin PPMS'te mevcut nöroinflamasyon ve gelecekteki beyin atrofisi ile ilişkili olduğu ve immünosupresif hastalığı modifiye edici terapi sonrası seviyesinde azalma olduğu ve ilacın terapötik etkilerini gösteren bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (154,155). Bizim çalışmamızda yeni tanı olgularda araştırılan NfL seviyesinin, tanı ve hastalık başlangıç aşamasındaki patolojiyi daha doğru yansıtacağını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda, hastalık başlangıç yaşı arttıkça, NfL seviyesinin de arttığı yönde sonuç elde edildi. Belki de geç hastalık başlangıcına sahip bireylerde özür lülüğün daha hızlı ilerlemesi NfL nin artan konsantrasyonu ile ilişkili olabilir. Bir çalışmada Anti-AQP4 pozitif NMOSD olgularında GFAP seviyesinde bir artış olduğu ve bu artışın EDSS skoruyla pozitif yönde ilişkili olduğu bildirilmiştir (156). Bizim çalışmamızda Anti-AQP4 pozitif olan PTS olgularında NfL seviyesinde artış tespit edildi. PTS olgularındaki bu artışla birlikte ileriki çalışmalarda GFAP seviyesinin de araştırılmasını önermekteyiz. Korelasyon analiz sonucumuzda, PTS olgularında NfL ve Nogo-A

seviyelerinin birbiriyle ilişkili olduğu tespit edildi. Bu durum PTS olgularındaki patolojinin ciddiyetini ortaya koymaktadır.

Nogo-A, miyelinde nöronal büyüme inhibitörü olarak görev almaktadır. MS'li hastaların lezyon bölgelerinde Nogo A ve reseptörlerinin ekspresyonları tespit edilmiştir (145). Aksonal hasar sonrası gerçekleşen akson rejenerasyonunu inhibe ettiği ve ayrıca nöronal büyümeyi ve plastisiteyi durdurduğu bilinmektedir (157,158). Bizim çalışmamızda MS NMOSD ve PTS gruplarındaki olguların Nogo-A seviyeleri birbirine çok yakındı. Bu durumda gruplardaki olguları viral pozitiflik/negatiflik durumlarına göre karşılaştırdığımızda daha anlamlı sonuçlar elde ettik. Bu sonuçlara göre, HHV6A pozitifliğinin MS ve PTS olgularında Nogo-A seviyesi ile ilişkili olduğu sonucuna varıldı.

Çalışmamızdaki bazı biyobelirteçlerdeki pozitifliğin az olmasından dolayı bazı verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması yapılamadı. Bu durumda MS ve NMOSD hastalıklarını demiyelinizan hastalıklar grubu adı altında birleştirerek istatistiksel hesaplamaların grup içi daha fazla veride yapılabilmesini sağladık. Demiyelinizan hastalık grubunu PTS grubu ile karşılaştırdığımızda, kadınların erkeklerden iki kat daha fazla yüzdeye sahip olduğu ve yaş ortalamaları arasında fark olmadığı gözlemlendi. OKB pozitiflikleri demiyelinizan grupta en sık Tip-2, PTS grubunda ise en sık Tip-1 negatiflik görüldü. Beklenildiği şekilde demiyelinizan grubun IgG indeks seviyesi PTS grubundan oldukça yüksekti. Literatürle uyumlu olarak IgG indeks seviyesinin ayırıcı tanındaki önemini bu çalışmada da gözlemlemekteyiz. Demiyelinizan grubun EDSS skorları değerlendirildiğinde en sık gözlenen skorun 2 olduğu bulundu. Anti-EBV otoantikor pozitifliği demiyelinizan grupta %77,8 iken PTS grubunda %73,3 olarak tespit edildi. HHV6A pozitifliği demiyelinizan grupta 22,2 iken, PTS grubunda %6,7 olarak gözlemlendi. Anti-flotillin pozitifliği demiyelinizan grupta %16 iken PTS grubunda hiç pozitiflik gözlenmedi. AQP4 pozitifliği MS'de gözlenmediği için demiyelinizan grubun yüzdesini oldukça düşürdü ve %4 olarak tespit edildi. PTS grubunda ise bu oran %26,7'dir. NfL ve Nogo-A seviyeleri birbirine çok yakındı. Tüm bu sonuçlar, demiyelinizan hastalıklar ve PTS grubunun ayırıcı tanısında Anti-flotillin ve HHV6A'nın üzerine odaklanılması ve daha büyük örneklem sayısına sahip yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. HHV6A üzerine odaklanılması gerektiğinin diğer bir sebebi ise iki grup arasında Nogo-A seviyeleri birbirine çok yakın gözlenmesine rağmen, olguları HHV6

pozitiflik/negatiflik durumlarına göre değerlendirdiğimizde anlamlı sonuca ulaşarak, HHV6A pozitifliği gözlenen PTS olgularında Nogo-A seviyelerinin daha yüksek olduğu sonucunun elde edilmesidir. Bu durumda HHV6A varlığının PTS etiolojisinde rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca HHV6A pozitif PTS grubundaki olguların Nogo-A otoantikor seviyeleri HHV6A pozitif olan demiyelinizan hastalık grubundan daha yüksekti. HHV6A pozitiflik yüzdesi demiyelinizan gruba göre daha az olmasına rağmen, mevcut pozitif olan hastaların Nogo-A seviyelerinin yüksek olması oldukça dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre, Anti-flotillinin üzerine odaklanması gerektiği düşünülmektedir. Anti-flotillin pozitif demiyelinizan grupta, negatiflere göre daha az NfL seviyesi gözlemlendi. Bu durum daha önce de bahsettiğimiz gibi demiyelinizan grupta Anti-AQP4 negatifliğinin PTS'ye göre daha yüksek olmasından kaynaklı gibi gözükmektedir. Anti-flotillin ve NfL arasındaki negatif yöndeki bu ilişkinin Anti-AQP4 pozitifliği ile ilişkisi gelecek çalışmalarda odak noktası olabilir.

Bu çalışmanın kısıtlılıklarından en önemlisi BOS örneklerinin tek merkezden toplanmış olması, toplanan örnek sayısının bazı parametreler için az olmasına ve dolayısıyla bazı parametrelerde istatistiksel hesaplamanın yapılamamasına sebep olmuştur. Diğer bir kısıtlılığımız sağlıklı kişilere LP yapılamamış olması ve kontrol grubunun sağlıklı kişilerden oluşmamasıydı. Çalışmada yer alan demiyelinizan hastalık tanılı olguların bulguları sağlıklı kişiler yerine, inflamasyon konusunda kısıtlı bilgiye sahip olduğumuz PTS hastalık tanılı olguların ilk tanı anında alınan BOS örnekleri ile karşılaştırıldı. Burada karşımıza çıkan en büyük sorun üç grup arasında biyobelirteçler arasında anlamlı farklılığa rastlanmamış olmasıydı. Çünkü kontrol amaçlı çalışmaya katılan PTS olgularında da demiyelinizan hastalık grubuna yakın seviyede biyobelirteç artışı gözlemlendi. Bu bilgi bize klinikte iyi huylu olarak bilinen PTS olgularındaki patolojik sürecin sanıldığı gibi iyi olmadığını gösterdi. Bu hastalara daha fazla dikkat edilmesi, en az demiyelinizan hastalıklardaki gibi tetkiklerinin ve takibinin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Son yıllarda, NfL seviyesinin ölçümünde Elektro-chemiluminescence (ESC) ve ELISA tekniklerinden çok daha fazla duyarlı olan SIMOA tekniği kullanılmaktadır (111). Fakat ELISA yönteminin daha ulaşılabilir, daha ucuz olması ve SIMOA metodunun yeni tanınmasından dolayı, çalışmamızda çalışılan

kitlerden iki tanesi IFA yöntemi ile belirlendi. Diğer dört belirtecimiz ise ELISA metoduyla ölçüldü. Yine bütçe yetersizliğinden dolayı BOS örneklerinin yanı sıra serum örneklerinde ölçüm yapılamadı ve eş zamanlı alınan BOS serum örnekleri karşılaştırılamadı. Eş zamanlı serum ve BOS örnekleri alınabilseydi, iki tip örnek ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın gözlenmediği durumda, daha az invazif işlem ile biyobelirteçlerin serum örneklerinde bakılabilirliği önerilebilirdi.

İleriki çalışmalarda, çalışma süresinin uzun tutularak daha fazla olgudan örnek alınması, olguların atak ve remisyon durumlarının karşılaştırılması, aynı hastadan en azından yılda bir örnek alınması ve bakılan biyobelirteçlerin pozitifliklerindeki değişikliklerin tespiti hastalığın prognozu hakkında da bilgi sağlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

EBV pozitifliği MS, NMOSD ve PTS grubunda da yüksek seyretmektedir. Özellikle uygulanacak tedavi stratejilerinde bu durum göz önünde bulundurularak immün sistemi baskılayan tedavilerin kullanımına dikkat edilmesi gerektiği önerilmektedir.

Anti-HHV6A pozitifliği Anti-EBV'ye göre daha az gözlemlendi ve en fazla MS grubunda tespit edildi. Özellikle MS ve PTS grubunda Anti-HHV6A'nın Nogo-A seviyesi ile ilişkili olduğu ortaya konuldu. Anti-HHV6A otoantikorunun MS etiyolojisinde oldukça önemli bir yere sahip olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca, pozitifliği düşükte olsa HHV6A'nın ayırıcı tanıda daha etkili olabileceğini düşünmekteyiz. HHV6A ve Nogo-A ilişkisi üzerine yapılacak gelecek çalışmalarla, MS ve NMOSD ayırıcı tanısında yeni bir mekanizma ortaya konulabilir.

HHV6A'nın MS ve PTS olgularının ayırt edici tanısında aksonal dejenerasyonla ilgili diğer biyobelirteçlerle ilişkisinin araştırılması önerilmektedir.

Anti-flotillin PTS hastalarını MS ve NMOSD hastalarından ayıracak bir biyobelirteç olabilir. Ayırıcı tanı üzerine büyük örneklemeye sahip yeni çalışmalarla, yeni bir biyobelirteç ortaya konulabilir.

Anti-flotillin pozitifliğinin NfL hasarı ile negatif yönde ilişkiye sahip olmasının, AQP4 pozitiflik/negatiflik durumundan etkilendiği düşünülmektedir. flotillinle ilgili gelecek çalışmalarda NfL ve Anti-AQP4 üzerine odaklanılması gerektiği önerilmektedir.

PTS grubunda NMOSD olgularından daha fazla AQP4 pozitifliği gözlemlendi. Bu çalışmayla, PTS hastalarında AQP4 pozitifliğinin önemi vurgulanmaktadır. PTS tanısında, AQP4 testlerinin yapılması ve AQP4 pozitif hastalarda özellikle OKB ve IgG indekslerinin bakılması önerilmektedir.

EBV pozitif PTS hastalarında aksonal hasar üzerine yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. EBV ve HHV6A testlerinin rutine dahil edilmesi, pozitif olan PTS hastalarının OKB istemlerinin yapılması gerektiğiyle ilişkili olabilir.

7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Höftberger R, Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. In: Handbook of Clinical Neurology. 2018. p. 263–83.
2. Xin Y, Gao J, Hu R, Li H, Li Q, Han F, et al. Changes of immune parameters of T lymphocytes and macrophages in EAE mice after BM-MSCs transplantation. Immunol Lett. 2020;225:66–73.
3. Soler B, Ramari C, Valet M, Dalgas U, Feys P. Clinical assessment, management, and rehabilitation of walking impairment in MS: an expert review. Expert Rev Neurother. 2020;20(8):875–86.
4. Cunniffe N, Coles A. Promoting remyelination in multiple sclerosis. J Neurol. 2021;268(1):30–44.
5. Atlas of MS. <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>
6. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Mult Scler J. 2020;26(14):1816–21.
7. Guillemin F, Baumann C, Epstein J, Kerschen P, Garot T, Mathey G, et al. Older age at multiple sclerosis onset is an independent factor of poor prognosis: a population-based cohort study. Neuroepidemiology. 2017;48(3–4):179–87.
8. Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. Brain. 2015 Jul;138(7):1863–74.
9. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Arch Neurol. 2006;63(12):1686.
10. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. Neurology. 2006;66(2):172–7.
11. Sidhom Y, Maillart E, Tezenas du Montcel S, Kacem I, Lubetzki C, Gouider R, et al. Fast multiple sclerosis progression in North Africans. Neurology. 2017;88(13):1218–25.
12. Heydarpour P, Manouchehrinia A, Beiki O, Mousavi SE, Abdolalizadeh A, -Lakeh MM, et al. Smoking and worsening disability in multiple sclerosis: A meta-analysis. Acta Neurol Scand. 2018;138(1):62–9.
13. Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Buttari F, Gilio L, Simonelli I, Carbone F, et al. Obesity worsens central inflammation and disability in multiple sclerosis. Mult Scler J. 2020;26(10):1237–46.
14. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. JAMA Neurology. 2014;71(3):306.
15. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. Lancet. 2018;391(10130):1622–36.
16. Tarlinton RE, Martynova E, Rizvanov AA, Khaiboullina S, Verma S. Role of viruses in the pathogenesis of multiple sclerosis. Viruses. 2020;12(6):643.

17. Titus HE, Chen Y, Podojil JR, Robinson AP, Balabanov R, Popko B, et al. Pre-clinical and clinical implications of “inside-out” vs. “outside-in” paradigms in multiple sclerosis etiopathogenesis. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:599717.
18. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *Exp Med.* 2004;199(7):971–9.
19. Haase S, Linker RA. Inflammation in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:1–16.
20. Hellings N, Barée M, Verhoeven C, D’hooghe MB, Medaer R, Bernard CCA, et al. T-cell reactivity to multiple myelin antigens in multiple sclerosis patients and healthy controls. *J Neurosci Res.* 2001;63(3):290–302.
21. Bielekova B, Sung M-H, Kadom N, Simon R, McFarland H, Martin R. Expansion and functional relevance of high-avidity myelin-specific CD4 + T cells in multiple sclerosis. *J Immunol.* 2004;172(6):3893–904.
22. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(6):393–407.
23. Wagner CA, Roqué PJ, Goverman JM. Pathogenic T cell cytokines in multiple sclerosis. *Exp Med.* 2020;217(1):1–10.
24. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *Exp Med.* 2005;201(2):233–40.
25. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang Y-H, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol.* 2005;6(11):1133–41.
26. Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, Bernard M, Poirier J, Arbour N, et al. Preferential recruitment of interferon- γ -expressing T H 17 cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2009;66(3):390–402.
27. Cao Y, Goods BA, Raddassi K, Nepom GT, Kwok WW, Love JC, et al. Functional inflammatory profiles distinguish myelin-reactive T cells from patients with multiple sclerosis. *Sci Transl Med.* 2015;7(287):1–11.
28. Chunder R, Schropp V, Kuerten S. B Cells in Multiple Sclerosis and virus-induced neuroinflammation. *Front Neurol.* 2020;11:1–17.
29. Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, Steinman L, Hartung H-P, Maniar T, et al. Epstein–Barr Virus in multiple sclerosis: Theory and emerging immunotherapies. *Trends Mol Med.* 2020;26(3):296–310.
30. Meier U-C, Cipian RC, Karimi A, Ramasamy R, Middeldorp JM. Cumulative roles for Epstein-Barr Virus, human endogenous retroviruses, and human herpes virus-6 in driving an inflammatory cascade underlying ms pathogenesis. *Front Immunol.* 2021; 12:757302.
31. Ferreira-Atuesta C, Reyes S, Giovanonni G, Gnanapavan S. The evolution of neurofilament light chain in multiple sclerosis. *Front Neurosci.* 2021;15:1–13.
32. Hutchinson M. Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(2):259–68.
33. Lana-Peixoto MA, Talim N. Neuromyelitis optica spectrum disorder and anti-MOG syndromes. *Biomedicines.* 2019;7(2):42.
34. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol.* 2014;13(1):83–99.

35. Taylor B V., Lucas RM, Dear K, Kilpatrick TJ, Pender MP, Van Der Mei IAF, et al. Latitudinal variation in incidence and type of first central nervous system demyelinating events. *Mult Scler.* 2010;16(4):398–405.
36. dos Passos GR, Oliveira LM, da Costa BK, Apostolos-Pereira SL, Callegaro D, Fujihara K, et al. MOG-IgG-associated optic neuritis, encephalitis, and myelitis: Lessons learned from neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol.* 2018;9:1–10.
37. Gao C. Different phenotypes at onset in neuromyelitis optica spectrum disorder patients with aquaporin-4 autoimmunity. *Front Neurol.* 2017;8:628.
38. Krishnan C. Transverse myelitis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Front Biosci.* 2004;9(1–3):1483.
39. Jacob A, Weinshenker BG. An approach to the diagnosis of acute transverse myelitis. *Semin Neurol.* 2008;28(1):105–20.
40. Seze D, Stojkovic T, Breteau G, Lucas C, Michon-pasturel U, Gauthier J, et al. Acute myelopathies Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain.* 2001;1509–21.
41. Wingerchuk DM. Postinfectious encephalomyelitis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2003;3(3):256–64.
42. Elnady B, Fathy SM, Elkhoully T, Ganeb S. Neuromyelitis optica spectrum standstill in rheumatic systemic autoimmune diseases. *Egypt Rheumatol and Rehabil.* 2020;47(1):15.
43. Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, Misu T, Fujimori J, Takai Y, et al. Impact of comorbid Sjögren syndrome in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol.* 2021;268(5):1938–44.
44. Waters PJ, Pittock SJ, Bennett JL, Jarius S, Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Cli. Exp. Neuroimmunol.* 2014;5:290–303.
45. Gighlhuber K, Berthele A. Eculizumab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Immunotherapy.* 2020;12(14):1053–66.
46. Ishikawa H, Kezuka T, Shikishima K, Yamagami A, Hiraoka M, Chuman H, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of optic neuritis in Japan. *Ophthalmology.* 2019;126(10):1385–98.
47. Saadoun S, Waters P, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, Papadopoulos MC. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain.* 2010;133(2):349–61.
48. Chamberlain JL, Huda S, Whittam DH, Matiello M, Morgan BP, Jacob A. Correction to: Role of complement and potential of complement inhibitors in myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief review. *J Neurol.* 2022;269(1):539–539.
49. Kim H, Lim YM, Kim G, Lee EJ, Lee JH, Kim HW, et al. Choroid plexus changes on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci.* 2020;415:116904.
50. Brazis PW. Pseudotumor cerebri. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004;4(2):111–6.
51. Hardy TA. Pseudotumoral demyelinating lesions: diagnostic approach and long-term outcome. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(3):467–74.
52. Hasan-Olive MM, Hansson H-A, Enger R, Nagelhus EA, Eide PK. Blood-brain barrier dysfunction in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2019;78(9):808–18.
53. Ahmad SR, Moss HE. Update on the diagnosis and treatment of idiopathic intracranial hypertension. *Semin Neurol.* 2019;39(06):682–91.

54. Boyter E. Idiopathic intracranial hypertension. *JAAPA*. 2019;32(5):30–5.
55. Thurtell MJ. Idiopathic intracranial hypertension. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. 2019;25(5):1289–309.
56. Liu X, Di H, Wang J, Cao X, Du Z, Zhang R, et al. Endovascular stenting for idiopathic intracranial hypertension with venous sinus stenosis. *Brain Behav*. 2019;9(5):e01279.
57. Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, Parisi JE, Scheithauer BW, Weigand S, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131(7):1759–75.
58. Katsuse K, Kurihara M, Sugiyama Y, Kodama S, Takahashi M, Momose T, et al. Aphasical status epilepticus preceding tumefactive left hemisphere lesion in anti-MOG antibody associated disease. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:91–4.
59. Stork L, Ellenberger D, Reißbarth T, Friede T, Lucchinetti CF, Brück W, et al. Differences in the responses to apheresis therapy of patients with 3 histopathologically classified immunopathological patterns of multiple sclerosis. *JAMA Neurology*. 2018;75(4):428.
60. Lan K, Luo M. Herpesviruses: epidemiology, pathogenesis, and interventions. *Virol Sin*. 2017;32(5):347–8.
61. Weil AA, Glaser CA, Amad Z, Forghani B. Patients with suspected Herpes Simplex Encephalitis: Rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Arch Clin Infect Dis*. 2002;34:1154–1157.
62. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis . Part I: The Role of Infection. 2007;1–3.
63. McKay KA, Kwan V, Duggan T, Tremlett H. Risk factors associated with the onset of relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis: A systematic review. *Biomed Res Int*. 2015;2015:817238.
64. Saberi A, Akhondzadeh S, Kazemi S. Infectious agents and different course of multiple sclerosis: a systematic review. *Acta Neurol Belg*. 2018;118(3):361–77.
65. Sehrawat S, Kumar D, Rouse BT. Herpesviruses: Harmonious pathogens but relevant cofactors in other diseases? *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:1–15.
66. Roizman B, Whitley RJ. An inquiry into the molecular basis of HSV latency and reactivation. *Annu Rev Microbiol*. 2013;67(1):355–74.
67. Tontodonati M, Ursini T, Vadini F, Masi F Di, Volpone D, Parruti G. Post-herpetic neuralgia. *Int J Gen Med*. 2012;5:861–71.
68. Khairallah C, Déchanet-Merville J, Capone M. $\gamma\delta$ T cell-mediated immunity to cytomegalovirus infection. *Front Immunol*. 2017;8:1–13.
69. Le Guennec L, Mokhtari K, Chauvet D, Dupuis N, Roos-Weil D, Agut H, et al. Human Herpesvirus 6 (HHV-6) necrotizing encephalitis, a rare condition in immunocompromised patients: The importance of brain biopsy associated with HHV-6 testing. *J Neurol Sci*. 2017;377:112–5.
70. Morandi E, Tanasescu R, Tarlinton RE, Constantinescu CS, Zhang W, Tench C, et al. The association between human endogenous retroviruses and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Ruprecht K, editor. Plos One*. 2017;12(2):e0172415.
71. Bartsch T, Rempe T, Leyboldt F, Riedel C, Jansen O, Berg D, et al. The spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: a practical approach. *Eur J Neurol*. 2019;26(4):566–e41.
72. Meyding-Lamadé U, Strank C. Herpesvirus infections of the central nervous system in

- immunocompromised patients. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5(5):279–96.
73. Sotelo J, Martínez-Palomo A, Ordoñez G, Pineda B. Varicella-zoster virus in cerebrospinal fluid at relapses of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2008;63(3):303–11.
 74. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, Cossoy M, Blanchard J, Tennakoon A, et al. Dramatically changing rates and reasons for hospitalization in multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;83(10):929–37.
 75. De Keyser J, Zwanikken C, Boon M. Effects of influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1998;159(1):51–3.
 76. Buljevac D, Flach HZ, Hop WCJ, Hijdra D, Laman JD, Savelkoul HFJ, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain*. 2002;125(5):952–60.
 77. Loebermann M, Winkelmann A, Hartung H-P, Hengel H, Reisinger EC, Zettl UK. Vaccination against infection in patients with multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol*. 2012;8(3):143–51.
 78. Williamson EM, Berger JR. Infection risk in patients on multiple sclerosis therapeutics. *CNS Drugs*. 2015;29(3):229–44.
 79. Geier DA, Geier DA, Geier MR, Geier DA, Geier MR. A case-control study of serious autoimmune adverse events following hepatitis B immunization. *Autoimmunity*. 2005;38(4):295–301.
 80. Sirbu C, Florea A, Ghinescu M, Docu-Axelerad A, Sirbu A, Bratu O, et al. Vaccination in multiple sclerosis - Challenging practices (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(6):1–1.
 81. Gökçe ŞF, Çiğdem B, Nemmezi Karaca S, Bolayır A, Kayim Yıldız Ö, Topaktaş AS. Prevalence of multiple sclerosis in an urban population of Sivas province in Turkey. *Turk. J Med Sci*. 2019;49(1):288–94.
 82. Houen G, Trier NH, Frederiksen JL. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2020;11:1–11.
 83. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):263–73.
 84. Robinson WH, Steinman L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Science*. 2022;375(6578):264–5.
 85. Absinta M, Maric D, Gharagozloo M, Garton T, Smith MD, Jin J, et al. A lymphocyte–microglia–astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. *Nature*. 2021;597(7878):709–14.
 86. Lucas RM, Ponsonby A-L, Dear K, Valery P, Pender MP, Burrows JM, et al. Current and past Epstein-Barr virus infection in risk of initial CNS demyelination. *Neurology*. 2011;77(4):371–9.
 87. Buscarinu MC, Cerasoli B, Annibali V, Policano C, Lionetto L, Capi M, et al. Altered intestinal permeability in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler J*. 2017;23(3):442–6.
 88. Marrodan M, Alessandro L, Farez MF, Correale J. The role of infections in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2019;25(7):891–901.
 89. Caselli E, Boni M, Bracci A, Rotola A, Cermelli C, Castellazzi M, et al. Detection of antibodies directed against Human Herpesvirus 6 U94/REP in sera of patients affected by multiple sclerosis. *J Clin Microbiol*. 2002;40(11):4131–7.

90. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark DA, Dewhurst S, DiLuca D, et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch Virol.* 2014;159(5):863–70.
91. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in brain diseases: Association versus causation. *Clin Microbiol Rev.* 2020;34(1).
92. Balakrishna JP, Bhavsar T, Nicolae A, Raffeld M, Jaffe ES, Pittaluga S. Human Herpes Virus 6 (HHV-6)–associated Lymphadenitis. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(10):1402–8.
93. Zhen Z, Bradel-Tretheway B, Sumagin S, Bidlack JM, Dewhurst S. The Human Herpesvirus 6 G protein-coupled receptor homolog U51 positively regulates virus replication and enhances cell-cell fusion in vitro. *J Virol.* 2005;79(18):11914–24.
94. Hogestyn J, Mock D, Mayer-Proschel M. Contributions of neurotropic human herpesviruses herpes simplex virus 1 and human herpesvirus 6 to neurodegenerative disease pathology. *Neural Regen Res.* 2018;13(2):211.
95. Leibovitch EC, Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: *Curr Opin Virol.* 2014;9:127–33.
96. Tao C, Simpson-Yap S, Taylor B, Blizzard L, Lucas R, Ponsonby A-L, et al. Markers of Epstein-Barr virus and Human Herpesvirus-6 infection and multiple sclerosis clinical progression. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;59:103561.
97. Mathur D, Mishra BK, Rout S, Lopez-Iranzo FJ, Lopez-Rodas G, Vallamkondu J, et al. Potential biomarkers associated with multiple sclerosis pathology. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19).
98. Voumvourakis KI, Fragkou PC, Kitsos DK, Foska K, Chondrogianni M, Tsiodras S. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis: an update of recent literature. *BMC Neurology.* 2022;22(1):57.
99. Pauli F Di, Berger T. Myelin Oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders: Toward a new spectrum of inflammatory demyelinating CNS disorders? *Front Immunol.* 2018;9:2753.
100. Seze J De. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Curr Opin Neurol.* 2019 Feb;32(1):111–114.
101. Bennett J, de Seze J, Lana-Peixoto M, Palace J, Waldman A, Schippling S, et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler.* 2015;21(6):678–88.
102. Hahn S, Trendelenburg G, Scharf M, Denno Y, Brakopp S, Teegen B, et al. Identification of the flotillin-1/2 heterocomplex as a target of autoantibodies in bona fide multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):123.
103. Jarius S, Wildemann B. Devic’s index case: A critical reappraisal – AQP4-IgG-mediated neuromyelitis optica spectrum disorder, or rather MOG encephalomyelitis? *J Neurol Sci.* 2019;407:116396.
104. Presslauer S, Milosavljevic D, Brücke T, Bayer P, Hübl W. Elevated levels of kappa free light chains in CSF support the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2008;255(10):1508–14.
105. LeVine SM. Albumin and multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2016;16:47.
106. Pukoli D, Polyák H, Rajda C, Vécsei L. Kynurenines and neurofilament light chain in multiple sclerosis. *Front Neurosci.* 2021;15:1–16.
107. Gaetani L, Salvadori N, Lisetti V, Eusebi P, Mancini A, Gentili L, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain tracks cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol.*

2019;266(9):2157–63.

108. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gattringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(10):577–89.
109. Piehl F, Kockum I, Khademi M, Blennow K, Lycke J, Zetterberg H, et al. Plasma neurofilament light chain levels in patients with MS switching from injectable therapies to fingolimod. *Mult Scler*. 2018 Jul;24(8):1046–54.
110. Barro C, Benkert P, Disanto G, Tsagkas C, Amann M, Naegelin Y, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain*. 2018;141(8):2382–91.
111. Liu C, Zhao L, Fan P, Ko H, Au C, Ng A, et al. High serum neurofilament levels among Chinese patients with aquaporin-4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Clin Neurosci*. 2021;83:108–11.
112. Leppert D, Kuhle J. Blood neurofilament light chain at the doorstep of clinical application. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(5):4–6.
113. Disanto G, Barro C, Benkert P, Naegelin Y, Schädelin S, Giardiello A, et al. Serum neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2017 Jun;81(6):857–70.
114. Olsson B, Portelius E, Cullen NC, Sandelius Å, Zetterberg H, Andreasson U, et al. Association of cerebrospinal fluid neurofilament light protein levels with cognition in patients with dementia, motor neuron disease, and movement disorders. *JAMA Neurol*. 2019;76(3):318–25.
115. Bridel C, van Wieringen WN, Zetterberg H, Tijms BM, Teunissen CE, Alvarez-Cermeño JC, et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid neurofilament light protein in neurology. *JAMA Neurol*. 2019;76(9):1035.
116. Wang T, Xiong J-Q, Ren X-B, Sun W. The role of Nogo-A in neuroregeneration: A review. *Brain Res Bull*. 2012;87(6):499–503.
117. Petrinovic MM, Duncan CS, Bourikas D, Weinman O, Montani L, Schroeter A, et al. Neuronal Nogo-A regulates neurite fasciculation, branching and extension in the developing nervous system. *Development*. 2010;137(15):2539–50.
118. Schmandke A, Schmandke A, Schwab ME. Nogo-A: Multiple roles in CNS development, maintenance, and disease. *Neuroscientist*. 2014;20(4):372–86.
119. Dickendesher TL, Baldwin KT, Mironova YA, Koriyama Y, Raiker SJ, Askew KL, et al. NgR1 and NgR3 are receptors for chondroitin sulfate proteoglycans. *Nat Neurosci*. 2012;15(5):703–12.
120. Ineichen B V., Kapitza S, Bleul C, Good N, Plattner PS, Seyedsadr MS, et al. Nogo-A antibodies enhance axonal repair and remyelination in neuro-inflammatory and demyelinating pathology. *Acta Neuropathol*. 2017;134(3):423–40.
121. Graber DJ, Levy M, Kerr D, Wade WF. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *J Neuroinflammation*. 2008;5(1):22.
122. Konopka-Anstadt JL, Mainou BA, Sutherland DM, Sekine Y, Strittmatter SM, Dermody TS. The Nogo receptor NgR1 mediates infection by mammalian reovirus. *Cell Host Microbe*. 2014;15(6):681–91.
123. Höfinger S, Yamamoto E, Hirano Y, Zerbetto F, Narumi T, Yasuoka K, et al. Structural features of aquaporin 4 supporting the formation of arrays and junctions in biomembranes. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1818(9):2234–43.
124. Zhao F, Zhang J, Liu Y-S, Li L, He Y-L. Research advances on flotillins. *Virology J*.

2011;8(1):479.

125. Deng Y, Ge P, Tian T, Dai C, Wang M, Lin S, et al. Prognostic value of flotillins (flotillin-1 and flotillin-2) in human cancers: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018;481:90–8.
126. Munderloh C, Solis GP, Bodrikov V, Jaeger FA, Wiechers M, Ma E, et al. Reggies / flotillins regulate retinal axon regeneration in the zebrafish optic nerve and differentiation of hippocampal and N2a neurons. *J. Neurosci*. 2009;29(20):6607–15.
127. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2002;59(10):1492–5.
128. Mehta CR, Patel NR. A hybrid algorithm for fisher's exact test in unordered rxc contingency tables. *Commun Stat*. 1986;(2):387–403.
129. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *JAMA*. 2021;325(8):765.
130. Altıokka-Uzun G, Tüzün E, Ekizoğlu E, Ulusoy C, Yentür S, Kürtüncü M, et al. Oligoclonal bands and increased cytokine levels in idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia*. 2015;35(13):1153–61.
131. Altıokka-Uzun G, Erdağ E, Baykan B, Tzartos J, Gezen-Ak D, Samancı B, et al. Glial and neuronal antibodies in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Neurol Sci*. 2017;38(10):1817–22.
132. Zheng Y, Cai M-T, Yang F, Zhou J-P, Fang W, Shen C-H, et al. IgG index revisited: Diagnostic utility and prognostic value in multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2020;11.
133. Keyvani H, Zahednasab H, Aljanabi H ali abraham, Asadi M, Mirzaei R, Esghaei M, et al. The role of human herpesvirus-6 and inflammatory markers in the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2020;346.
134. Amini R, Karampoor S, Zahednasab H, Keyvani H, Gheiasian M, Jalilian FA. Serum levels of matrix metalloproteinase-2, -9, and vitamin D in patients with multiple sclerosis with or without herpesvirus-6 seropositivity. *Braz J Infect Dis*. 2020;24(2):144–9.
135. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor B V., et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022–4.
136. Duran AÇ, Ati TK. Investigation of Epstein-Barr virus antibodies by chemiluminescent microparticle immunoassay method in patients of different age groups: Evaluation of atypical serological profiles. *Klinik J*. 2021;34(2):103–8.
137. Bölük C, Türk Börü Ü, Taşdemir M, Gezer T. Epidemiology of multiple sclerosis in Turkey; A ten-year trend in rural cities. *Turk J Neurol*. 2021;27(1):41–5.
138. Guan Y, Jakimovski D, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to in vivo imaging. *Neural Regen Res*. 2019;14(3):373.
139. Dobson R, Kuhle J, Middelorp J, Giovannoni G. Epstein-Barr-negative MS: a true phenomenon? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(2):e318.
140. Abrahamyan S, Eberspächer B, Hoshi M-M, Aly L, Luessi F, Groppa S, et al. Complete Epstein-Barr virus seropositivity in a large cohort of patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(7):681–6.
141. Bortolotti D, Gentili V, Bortoluzzi A, Govoni M, Schiuma G, Beltrami S, et al. Herpesvirus infections in KIR2DL2-positive multiple sclerosis patients: Mechanisms triggering autoimmunity. *Microorganisms*. 2022;10(3):494.

142. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022;375(6578):296–301.
143. Oskari Virtanen J, Jacobson S. Viruses and multiple sclerosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012;11(5):528–44.
144. Virtanen J, Wohler J, Fenton K, Reich D, Jacobson S. Oligoclonal bands in multiple sclerosis reactive against two herpesviruses and association with magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler*. 2014;20(1):27–34.
145. Satoh J-I, Onoue H, Arima K, Yamamura T. Nogo-A and Nogo receptor expression in demyelinating lesions of multiple sclerosis. *Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64(2):129–38.
146. Eide PK, Eidsvaag VA, Nagelhus EA, Hansson H-A. Cortical astrogliosis and increased perivascular aquaporin-4 in idiopathic intracranial hypertension. *Brain Res*. 2016;14(3):133–50.
147. Petersen MA, Ryu JK, Akassoglou K. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(5):283–301.
148. Shang K, Cheng C, Qin C, Xiao J, Deng G, Bu B-T, et al. Case Report: Clinical and imaging characteristics of a patient with anti-flotillin autoantibodies: neuromyelitis optica or multiple sclerosis? *Front Immunol*. 2021;12.
149. Noël G, Tham DKL, Moukhles H. Interdependence of laminin-mediated clustering of lipid rafts and the dystrophin complex in astrocytes. *J Biol Chem*. 2009;284(29):19694–704.
150. Högel H, Rissanen E, Barro C, Matilainen M, Nylund M, Kuhle J, et al. Serum glial fibrillary acidic protein correlates with multiple sclerosis disease severity. *Mult Scler*. 2020;26(2):210–9.
151. Kuhle J, Plavina T, Barro C, Disanto G, Sangurdekar D, Singh CM, et al. Neurofilament light levels are associated with long-term outcomes in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020;26(13):1691–9.
152. Thebault S, Reaume M, Marrie RA, Marriott JJ, Furlan R, Laroni A, et al. High or increasing serum NfL is predictive of impending multiple sclerosis relapses. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;59:103535.
153. Momtazmanesh S, Shobeiri P, Saghadzadeh A, Teunissen CE, Burman J, Szalardy L, et al. Neuronal and glial CSF biomarkers in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci*. 2021;32(6):573–95.
154. Williams T, Zetterberg H, Chataway J. Neurofilaments in progressive multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol*. 2021;268(9):3212–22.
155. Puentes F, Benkert P, Amor S, Kuhle J, Giovannoni G. Antibodies to neurofilament light as potential biomarkers in multiple sclerosis. *BMJ Neurol Open*. 2021;3(2):e000192.
156. Schindler P, Grittner U, Oechtering J, Leppert D, Siebert N, Duchow AS, et al. Serum GFAP and NfL as disease severity and prognostic biomarkers in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroinflamm*. 2021;18(1):105.
157. Lee JY, Petratos S. Multiple sclerosis. *Neuroscientist*. 2013;19(4):394–408.
158. Petratos S, Ozturk E, Azari MF, Kenny R, Young Lee J, Magee KA, et al. Limiting multiple sclerosis related axonopathy by blocking Nogo receptor and CRMP-2 phosphorylation. *Brain*. 2012;135(6):1794–818.

8. EKLER

EK 1 Bilgilendirilmiş Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU (Tek sayfa olarak hazırlanacaktır) (Örnektir)

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı "Multipl Skleroz ve Diğer Demiyelinizan Hastalıklarda Herpes Virüslerin Nöronal Otoantikorlar ile İlişkisinin Araştırılması"dır. Bu araştırmanın amacı, Multipl skleroz hastalığı ve diğer demiyelinizan hastalıklar ile herpes virüsler ve nöronal antikorların arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Bu çalışmada size herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır. Sizden BOS örneği alınacaktır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 30 dıdır.

Bu araştırma ile ilgili olarak tanı amaçlı alınacak BOS örneklerinizden bir miktar alınarak bu çalışmada kullanılması istenmektedir ve tarafımızdan hazırlanan anketi cevaplamanız istenecektir.

Bu çalışmada sizin için beklenen yararlar bu çalışma sayesinde siz ve sizin gibi MS ve diğer demiyelinizan hastalık tanısıyla takipli hastalara kısa sürede tanı konulabilmesi ve tedavi edilebilmesidir. Bu yarara sizden alınan örnek sayesinde ulaşılacaktır. Belki de tedaviye ışık tutabilecektir. Gelişecek yeni bir tedavi açısından siz ve sizin gibi hastaların umut kaynağı olacaktır. (beklenen yarar yoksa da hasta bilgilendirilmelidir). (Varsa, embriyo, fetus veya anne sütü ile beslenen yeni doğan için tahmin edilebilir riskler veya uygunsuzluklar; gerekiyorsa gebe kalınmaması yönünde uyarı ve bu çalışma için kabul edilebilir gebelikten korunma yöntemleri yazılmalıdır)

Araştırmaya bağlı herhangi bir zarar söz konusu değildir, ortaya çıkan herhangi bir masraf bulunmamaktadır. (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir). Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 374 253 46 56 -3531 no.lu telefondan Dr. Şule AYDIN TÜRKÖĞLU'na başvurulabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size herhangi bir ulaşım gideri ödenmeyecektir. (yapılacaksa ödeme miktarı yazılmalıdır); ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi bilimsel Araştırmalar Projeler (BAP) Birimi (kurum/kuruluş) tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermeme için bana yeterli zaman tanıdım. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Şule AYDIN TÜRKÖĞLU Görevi: Doç. Dr. Adresi: BAİBÜ Tıp Fak. Nöroloji AD Tel.-Faks: 0505 530 23 02 Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

* Bu örnek form araştırmacılar fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (örn. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır; kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır.
Güncelleme tarihi 28.11.2013

EK 2 Beyin Omurilik Sıvısı İnceleme Onam Formu

(BEYİN OMURİLİK SIVISI İNCELEMESİ) BİLGİLENDİRME FORMU

Hasta Adı-Soyadı:

Tarih

Protokol No:

Sayın Hastamız, Tıbbi durumunuz ve hastalığınızın tedavisi için size önerilen tıbbi tedavi ve tanıya yönelik tüm işlemler hakkında bilgi sahibi olmak en doğal hakkınızdır. Tıbbi tedavi ve cerrahi girişimlerin yararlarını ve olası olumsuzlukları öğrendikten sonra yapılacak işleme olur vermek ya da vermemek yine kendi kararınıza bağlıdır. Bu açıklamanın amacı sizi korkutmak ya da endişelendirmek değil, sağlığınız ile ilgili konularda sizi daha bilinçli bir biçimde karara ortak etmektir. İsterseniz sağlığınız ile ilgili tüm bilgi ve belgeler size veya uygun göreceğiniz bir yakınınıza verilebilir. Yasal ve tıbbi zorunluluk taşıyan durumlar dışında bilgilendirmeyi istemeyebilirsiniz. Hastalığınızın tanı/tedavisi için lomber ponksiyon gerekmektedir. Özel bir iğneyle bel kısmından girilip omuriliği kaplayan zarların geçilerek beyin-omurilik sıvısına ulaşılması işlemine lomber ponksiyon denir.

Lomber ponksiyon en sık olarak beyin-omurilik sıvısı örneği elde etmek için yapılır. Beyin-omurilik sıvısının incelenmesi ile menenjit gibi bazı enfeksiyon hastalıklarının tanısı konulabilmektedir. Ayrıca, bazı kanser türlerinde beyine, omuriliğe ve bunları kaplayan zarlara yayılma olup olmadığını anlamak için, bazı kafa içi basınç artımı hastalıklarında multiple skleroz ve de sinir iltihabı durumlarında lomber ponksiyon yapılması gerekir. Aynı zamanda izniniz olur ise beyin-omurilik sıvısı ve kan serum örneklerinizden birer adet daha sonra hastalığınızın tanı ve tedavisine katkıda bulunması amacıyla ve çalışmalarda kullanılmak üzere -80°C saklanacaktır ve gerektiği zaman kullanılacaktır.

Lomber ponksiyon izlem ve tedavinin planlı bir bölümü olabilir Günümüzde bu girişimin yerini tutacak ve aynı amaçlara hizmet edecek alternatif yöntem yoktur. Girişim öncesinde doktorunuz sizinle ve birinci yerindeyse hastanızla görüşerek işlem hakkında bilgi verecektir, Hastanızın önemli tıbbi sorunları, kullandığı ilaçları, varsa kanama sorunları veya alerji durumlarını (ilaçlara, latekse, flastere vb) veya başka hastalıklarını girişimden önce doktorunuza mutlaka söylemelisiniz. Lomber ponksiyon girişimi genellikle hasta yan yatırılarak (nadiren hasta oturtulup öne eğik pozisyon verilerek) bel bölgesindeki omurların arasındaki boşluktan yapılır. Hastaya pozisyon verildikten ve hareketsiz durması sağlandıktan sonra girişimin yapılacağı yerin üzerindeki cilt antiseptik solüsyonla silinerek üzeri delikli mikroptan arındırılmış örtü ile örtülür. Lomber ponksiyon yapılabilmesi için cilt ve cilt altının özel iğne ile delinmesi gerekir. İşlem sırasında iğnenin batırıldığı yerde ciltte ve cilt altı dokularda hasta iğne batmasına bağlı acı duyar. Bunu en aza indirmek için cilt ve cilt altına yerel uyuşturucu verilerek uyuşturulabilir. Yapılacak incelemeler için gereken en az miktarda bel sıvısı mikroptan arındırılmış tüplere alınacaktır. Bütün bu işlemler yaklaşık 10-15 dakika sürecektir. Lomber ponksiyon girişimi tamamlandıktan sonra girişimin yapıldığı yerde cilt üzerine mikroptan arındırılmış gazlı bez ile 2-3 dakika baskı uygulanır, kanama ve sızma kontrolü yapılır. Sonra bu yer mikroptan arındırılmış gazlı bez ile kapatılır ve flaster yapıştırılır. Lomber ponksiyon sonrasında hastanızın en az 30 dakika süreyle sırt üstü düz yatması gerekir. Eve veya odasına dönünce de izleyen 24 saatte mümkün olduğu kadar dinlenmesi gerekir. Girişim sonrasında 48 saat kadar süre ile spor gibi yorucu aktivitelerden kaçınılması gerekir.

İşleme ait Riskler: • Lomber ponksiyon sonrası hasta baş ağrısı hissedebilir. Baş ağrısı hafif olabileceği gibi bazen şiddetli de olabilir. Baş ağrısı durumunda hastanın sırt üstü düz yatırılması rahatlatıcı olacaktır, Rahatlamazsa ağzından parasetamol gibi ağrı kesici ilaç kullanılması gerekebilir. Böyle bir durumda doktorunuzla iletişime geçmeniz gerekir. Aspirin kanamaya eğilim yaratabileceğinden alınmamalıdır. Ayrıca bol sıvı alınması da baş ağrısını önler veya azaltır. Bazen de hastanın girişim yapılan yerde ağrısı olabilir, bu durum genellikle geçici olsa da ağrı kesici verilmesi gerekebilir. Yerel uyuşturma için kullanılan ilaca karşı nadiren alerjik tepki gelişebilir. Bu durumda doktorunuz size gerekli girişimi yapacaktır. Seyrek olarak girişim yapılan yerden uzayan kanama veya beyin-omurilik sıvısı sızması veya girişim yerinde kızarıklık, sıcaklık artışı ve ağrı ile kendini gösteren enfeksiyon görülebilir. Bunlar uygun şekilde tedavi edilebilecek durumlardır. Hastaneden ayrıldıktan sonra böyle durumlar dikkatinizi çekerse hemen doktorunuzu arayıp durumu bildirmelisiniz. Sorumlu doktor tarafından yapılacak olan bel sıvısı alma işlemi ve bu sırada doğacak olumsuzluklar (komplikasyonlar) ve işlem sırasında uymam gerekenler hakkında ayrıntılı bilgi aldım yukarıda yazılı olanları da okudum ve anladım. İşlem yapılmasını kabul etmediğim takdirde doğacak sonuçlarla ilgili sorumluluklar tarafıma aittir. Ortaya çıkabilecek olumsuzlukları bilerek bu işlemin yapılmasını kabul ediyorum/etmiyorum.

Adı Soyadı

İMZA

Şahit Adı Soyadı

İMZA

EK 3 MS Hasta Bilgi Formu

Hastanın yaşı:

Tarih:

Doktor:

MS semptomlarının başlangıç tarihi:

MS tanısının konduğu tarih:

Geçirilen toplam atak sayısı:

Son bir yıl içindeki atak sayısı:

Son atak üzerinden geçen süre:

MS klinik seyri:

Klinik İzole Sendrom ()

RRMS ()

PPMS ()

SPMS ()

FONKSİYONEL SİSTEM SKOR ÖZETİ:

1. GÖRSEL ()

2. BEYİN SAPI ()

3. PİRAMİDAL ()

4. SEREBELLAR ()

5. DUYSAL ()

6. BARSAK-MESANE ()

7. SEREBRAL ()

EDSS DEĞERİ

Sigara kullanıyor mu? Kullanıyorsa süresi ve miktarı:

Alkol kullanıyor mu? Kullanıyorsa süresi ve miktarı:

Kullandığı ilaçlar:

EK 4 NMOSD Hasta Bilgi Formu

Hastanın yaşı:

Tarih:

Doktor:

NMOSD semptomlarının başlangıç tarihi:

NMOSD tanısının konduğu tarih:

Geçirilen toplam atak sayısı:

Son bir yıl içindeki atak sayısı:

Son atak üzerinden geçen süre:

NMOSD klinik seyri:

- ☐ Optik Nörit
- ☐ Transvers Miyelit
- ☐ Area Postrema Sendromu
- ☐ Beyin Sapı Sendromu
- ☐ Diensefalik Sendrom
- ☐ Semptomatik Narkolepsi
- ☐ Semptomatik Serebral Sendrom

FONKSİYONEL SİSTEM SKOR ÖZETİ:

- | | |
|------------------|-----|
| 1. Görsel | () |
| 2. Beyin Sapı | () |
| 3. Piramidal | () |
| 4. Serebellar | () |
| 5. Duysal | () |
| 6. Barsak-Mesane | () |
| 7. Serebral | () |

EDSS DEĞERİ

Sigara kullanıyor mu? Kullanıyorsa süresi ve miktarı:

Alkol kullanıyor mu? Kullanıyorsa süresi ve miktarı:

Kullandığı ilaçlar:

EK 5 PTS Hasta Bilgi Formu

Hastanın yaşı:

Tarih:

Doktor:

PTS semptomlarının başlangıç tarihi:

PTS tanısının konduğu tarih:

Baş Ağrısı:

Kilo:

Boy:

Obezite:

Hipertansiyon:

Doğum Kontrol Hapı:

Sigara kullanıyor mu? Kullanıyorsa süresi ve miktarı:

Alkol kullanıyor mu? Kullanıyorsa süresi ve miktarı:

Kullandığı ilaçlar: